



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, ALIMENTOS E NUTRIÇÃO
(FACFAN). PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA:
CURSO DE DOUTORADO**

VERÓNICA BAUTISTA ROBLES

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DA
NANOEMULSÃO DO ÓLEO DOS FRUTOS DE *Acrocomia aculeata***

Campo Grande – Mato Grosso do Sul
2025

VERÓNICA BAUTISTA ROBLES

**DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI- INFLAMATÓRIA DA
NANOEMULSÃO DO ÓLEO DOS FRUTOS DE *Acrocomia aculeata***

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutora em Biotecnologia.

Orientador: Prof. Dr. Jesús Rafael Rodríguez Amado

Coorientador: Prof. Dr. Edgar Julián Paredes Gamero

Campo Grande – Mato Grosso do Sul

2025



Ata de Defesa de Tese
Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia
Doutorado

Aos dezesseis dias do mês de dezembro do ano de dois mil e vinte e cinco, às nove horas, na videoconferência, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, reuniu-se a Banca Examinadora composta pelos membros: Jesus Rafael Rodriguez Amado (UFMS), Leonardo Domingo Rosales Achod (UFAM), Lisset Ortiz Zamora (UFGD), Marco Antonio Utrera Martines (UFMS) e TATIANE PEREIRA DE SOUZA (UFAM), sob a presidência do primeiro, para julgar o trabalho da aluna: VERÓNICA BAUTISTA ROBLES, CPF ***.448.081-**, do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Curso de Doutorado, da Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, apresentado sob o título "Desenvolvimento e avaliação da atividade anti-inflamatória da nanoemulsão do óleo dos frutos de *Acrocomia aculeata*" e orientação de Jesus Rafael Rodriguez Amado. O presidente da Banca Examinadora declarou abertos os trabalhos e agradeceu a presença de todos os Membros. A seguir, concedeu a palavra à aluna que expôs sua Tese. Terminada a exposição, os senhores membros da Banca Examinadora iniciaram as arguições. Terminadas as arguições, o presidente da Banca Examinadora fez suas considerações. A seguir, a Banca Examinadora reuniu-se para avaliação, e após, emitiu parecer expresso conforme segue:

EXAMINADOR

Dr. Jesus Rafael Rodriguez Amado (Interno)



ASSINATURA
Documento assinado digitalmente
JESUS RAFAEL RODRIGUEZ AMADO
Data: 13/01/2026 16:23:06-0300
Verifique em <https://validar.ti.gov.br>

Dr. Antonio Luiz Ribeiro Boechat Lopes (Externo) (Suplente)

Dra. Gecele Matos Paggi (Interno) (Suplente)

Dra. Leonardo Domingo Rosales Achod (Externo)



Documento assinado digitalmente
LEONARDO DOMINGO ROSALES ACHOD
Data: 13/01/2026 18:04:59-0300
Verifique em <https://validar.ti.gov.br>

Dra. Lisset Ortiz Zamora (Externo)

Dr. Marco Antonio Utrera Martines (Interno)



Documento assinado digitalmente
MARCO ANTONIO UTRERA MARTINES
Data: 13/01/2026 18:04:59-0300
Verifique em <https://validar.ti.gov.br>

Dra. TATIANE PEREIRA DE SOUZA (Externo)



Documento assinado digitalmente
TATIANE PEREIRA DE SOUZA
Data: 13/01/2026 09:55:41-0300
Verifique em <https://validar.ti.gov.br>

RESULTADO FINAL:



Aprovação



Aprovação com revisão



Reprovação

OBSERVAÇÕES:

Nada mais havendo a ser tratado, o Presidente declarou a sessão encerrada e agradeceu a todos pela presença.

Assinaturas:



Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação (PROPP)

Documento assinado digitalmente
gov.br
VERONICA BAUTISTA ROBLES
Data: 13/01/2026 19:30:01-0300
Verifique em <https://validar.ti.gov.br>



Presidente da Banca Examinadora

Aluna

DEDICATÓRIA

*A mis padres, quienes con su amor y sacrificio me enseñaron el valor del esfuerzo
y la perseverancia.*

*Este logro es suyo, pues sin su amor y apoyo no habría llegado hasta aquí.
Gracias, Siempre.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos os que, contribuíram para a execução deste trabalho. Ao Professor Dr. Jesus Rafael Rodríguez Amado e ao Professor Dr. Edgar Julian Paredes Gamero por me apoiar desde o início até o fim do programa. Ao professor Dr. Hady Keita, que me acompanho neste caminho.

Agradeço em especial ao Loïc o meu parceiro, o melhor companheiro, amigo, confidente, meu mais sincero amor. Agradeço por cuidar de mim, sempre me incentivando a continuar com muito amor e compreensão e me ajudar superar as dificuldades que enfrentei, obrigada por ter acreditado em mim e por nunca deixar que eu me sentisse sozinha neste país, sendo sempre minha inspiração.

A minha família, meus pais Alejandra Robles e Francisco Javier e aos meus Irmãos Francisco e Emmanuel, por me incentivarem a estudar e por me apoiar quando quis mudar para o Brasil.

Aos professores doutores (as), Mónica Cristina Toffoli Kadri, Ariadna Lafourcade Prada e Jessica de Araújo Isaías Muller pelo apoio na realização deste trabalho.

Ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia e à Universidade Federal de Mato Grosso do Sul pela oportunidade de cursar a Pós-Graduação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa concedida.

Aos meus amigos brasileiros Devid e Roberto e os outros estudantes internacionais que conheci no Brasil e que sempre me ajudaram a descarregar o estresse do dia a dia.

RESUMO

A *Acrocomia aculeata* Jacq é uma espécie da família Arecaceae, comumente conhecida como bocaiuva ou macaúba. Está muito difundida na América do Sul, particularmente no estado do Mato Grosso do Sul. O óleo dos frutos de *Acrocomia aculeata* (OAA) é tradicionalmente utilizado pelas comunidades do Centro-Oeste do Brasil para tratar diversas condições, incluindo inflamações, excesso de mucosidade, lesões cutâneas. Apesar de seu potencial terapêutico, ainda são limitadas as investigações que buscam explorar sua composição, propriedades e possíveis aplicações. A nanoencapsulação de óleos vegetais é uma técnica inovadora que permite melhorar a biodisponibilidade e a estabilidade desses insumos. O presente trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar a atividade anti-inflamatória da nanoemulsão do óleo dos frutos de *Acrocomia aculeata* (NEAA). A caracterização química do OAA foi feita por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG/EM). Posteriormente, foi formulada uma nanoemulsão utilizando o método de inversão de fases, com o uso de tensoativos não iônicos para assegurar a estabilidade do sistema coloidal. A composição do OAA revelou um alto teor de polifenóis (12,60 mg/100g) e carotenoides (266,00 mg/100g), com predominância de ácidos graxos monoinsaturados (74%), dos quais o ácido oleico representa 71,25%, características que favorecem seu perfil antioxidante e anti-inflamatório. A NEAA desenvolvida apresentou gotículas de $173,6 \pm 0,70$ nm de tamanho, um índice de polidispersão de 0,200, com um potencial zeta de $-14,10 \pm 1,06$ mV. Esses parâmetros permaneceram constantes durante 180 dias a 25 ± 2 °C em prateleira. A nanoemulsão mostrou excelente atividade anti-inflamatória em modelo de inflamação induzida por carragenina (edema de pata) em camundongos. A nanoemulsão mostrou ausência de efeitos citotóxicos no ensaio de viabilidade celular, que apresentou 100% de sobrevivência em todas as concentrações testadas (1, 10, 100 e 1000 µg/mL). Quanto à segurança biológica, a nanoemulsão não apresentou atividade hemolítica, mesmo em concentrações elevadas (até 1000 µg/mL), contrastando com o controle positivo Triton X-100, que induziu hemólise significativa, sugerindo assim um perfil seguro para aplicação terapêutica em modelos pré-clínicos. Este estudo possibilitou o desenvolvimento e a caracterização de uma nanoemulsão de óleo de *Acrocomia aculeata* com efeitos anti-inflamatórios promissores e ausência de toxicidade. Este produto não apenas amplia as aplicações do óleo de bocaiuva no campo da saúde e biotecnologia, mas também agrega valor a um recurso vegetal nativo da região Centro-Oeste do Brasil, com potencial para futuras aplicações no desenvolvimento de fitofármacos.

Palavras-chave: *Bocaiúva, nanoemulsão, anti-inflamatório, nanotecnologia, toxicidade.*

ABSTRACT

Acrocomia aculeata Jacq. is a species of the Arecaceae family, commonly known as bocaiuva or macaúba. It is widespread in South America, particularly in the state of Mato Grosso do Sul. *Acrocomia aculeata* oil (AAO) is traditionally used by communities in the Central-West region of Brazil to treat various conditions, including inflammation, excess mucus, and skin lesions. Despite its therapeutic potential, research exploring its composition, properties, and possible applications is still limited. Nanoencapsulation of vegetable oils is an innovative technique that improves the bioavailability and stability of these inputs. This study aimed to develop and evaluate the anti-inflammatory activity of *Acrocomia aculeata* oil-loaded nanoemulsion (AANE). The chemical characterization of AAO was performed by gas chromatography coupled to mass spectrometry (GC/MS). Subsequently, a nanoemulsion was formulated using the phase inversion method, employing non-ionic surfactants to ensure the stability of the colloidal system. The composition of the AAO revealed a high content of polyphenols (12.60 mg/100g) and carotenoids (266.00 mg/100g), with a predominance of monounsaturated fatty acids (74%), of which oleic acid represents 71.25%, characteristics that favor its antioxidant and anti-inflammatory profile. The developed AANE presented droplets size of 173.6 ± 0.70 nm, a polydispersity index of 0.200, with a zeta potential of -14.10 ± 1.06 mV. These parameters remained constant for 180 days at 25 ± 2 °C on a shelf. The nanoemulsion showed excellent anti-inflammatory activity in a carrageenan-induced inflammation model (paw edema) in mice. The nanoemulsion showed no cytotoxic effects in the cell viability assay, which presented 100% survival at all concentrations tested (1, 10, 100, and 1000 µg/mL). Regarding biological safety, the nanoemulsion did not show hemolytic activity, even at high concentrations (up to 1000 µg/mL), contrasting with the positive control TritonX-100, which induced significant hemolysis, thus suggesting a safe profile for therapeutic application in preclinical models. This study enabled the development and characterization of *Acrocomia aculeata* oil-loaded nanoemulsion with promising anti-inflammatory effects and absence of toxicity. This product not only expands the applications of bocaiuva oil in the fields of health and biotechnology, but also adds value to a native plant resource from the Central-West region of Brazil, with potential for future applications in the development of phytopharmaceuticals.

Palabras clave: Bocaiuva, nanoemulsion, anti-inflammatory, nanotechnology, toxicity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – <i>Acrocomia aculeata</i>	28
Figura 2 – Vias de administração de medicamentos em nanoemulsão	40
Figura 3 – Extração do óleo de bocaiúva	44
Figura 4 – Procedimento de preparação da nanoemulsão de óleo de <i>Acrocomia aculeata</i>	51
Figura 5 – Esquema representativo do protocolo experimental do edema de pata induzido por carragenina.....	55
Figura 6 – Tamanho de gotícula e índice de polidispersão da nanoemulsão.	64
Figura 7 – Distribuição do tamanho de gotícula da nanoemulsão	65
Figura 8 – Distribuição do potencial zeta da nanoemulsão	65
Figura 9 – Estabilidade em prateleira da nanoemulsão carregada com óleo de bocaiúva	67
Figura 10 – Efeito da temperatura no tamanho das gotículas da nanoemulsão carregada com óleo de bocaiúva	69
Figura 11 – Efeito hemolítico da nanoemulsão carregada com óleo de <i>Acrocomia aculeata</i>	71
Figura 12 – Ensaio de viabilidade celular da nanoemulsão carregada com óleo de <i>Acrocomia aculeata</i>	72
Figura 13 – Efeito anti-inflamatório do óleo de <i>Acrocomia aculeata</i> e da nanoemulsão carregada com óleo de <i>Acrocomia aculeata</i>	75

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Ácidos graxos e suas fontes	33
Quadro 2 – Surfactantes amplamente utilizados em nanoemulsões	39
Quadro 3 – Grupos experimentais e tratamento na indução do edema de pata induzido por carragenina	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas do óleo da polpa do fruto da <i>Acrocomia aculeata</i>	57
Tabela 2 – Perfil lipídico do óleo da polpa do fruto da <i>Acrocomia aculeata</i>	59
Tabela 3 – Conteúdo de polifenóis e carotenoides no óleo de bocaiuva.....	62

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 – Índice de acidez	45
Equação 2 – Índice de Iodo	46
Equação 3 – Índice de saponificação	47
Equação 4 – Índice de peróxido.....	47
Equação 5 – Densidade relativa	48
Equação 6 – Teor de carotenoides	50
Equação 7 – Porcentagem de hemólise	53
Equação 8 – Porcentagem de inibição do edema	55

LISTA DE MAPAS

Mapa 1 – Área do Cerrado e do Pantanal brasileiro na América do Sul.....26

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
OBJETIVOS	18
Objetivo geral	18
Objetivos específicos	18
1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
1.1 Inflamação	19
1.1.1 Mecanismos e Mediadores inflamatórios	19
1.1.2 Tipos de inflamação	22
1.1.3 Implicações terapêuticas	22
1.2 Biotecnologia e desenvolvimento de produtos naturais	24
1.3 <i>Acrocomia aculeata</i>	26
1.4 Ácidos graxos.....	32
1.5 Nanotecnologia aplicada a princípios ativos vegetais	34
1.5.1. Nanoemulsões, métodos de preparação e aplicações farmacêuticas	35
2. MATERIAL E MÉTODOS	44
2.1 Material vegetal	44
2.2 Extração do óleo de bocaiúva.....	44
2.3 Caracterização físico-química do óleo de <i>Acrocomia aculeata</i>	45
2.3.1 Determinação do índice de acidez	45
2.3.2 Determinação do índice de lodo	45
2.3.3 Determinação do índice de saponificação	46
2.3.4 Determinação do índice de peróxido.....	47
2.3.5 Densidade Relativa	48
2.3.6 Determinação do índice de refração	48
2.4 Determinação da composição química do óleo de bocaiuva	49
2.4.1 Composição de ácidos graxos	49
2.4.2 Determinação do teor fenólico	50
2.4.3 Determinação do teor de carotenoides	50
2.5 Formulação da nanoemulsão de <i>Acrocomia aculeata</i>	50
2.5.1 Equilíbrio hidrofílico-lipofílico requerido (EHLr).....	51
2.5.2 Tamanho de partícula e índice de polidispersão	52
2.5.3 Potencial zeta	52

2.5.4 Estabilidade de prateleira	52
2.6 Atividade biológica <i>in vitro</i>	53
2.6.1 Atividade hemolítica	53
2.6.2 Atividade citotóxica.....	53
2.7 Atividade antinflamatória.....	54
2.7.1 Animais	54
2.7.2 Protocolo do edema de pata induzido por carragenina	54
2.8 Análise estatística	56
2.9 Aprovação ética.....	56
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	57
3.1 Propriedades físico-químicas do óleo de <i>Acrocomia aculeata</i>	57
3.2 Composição química do óleo de bocaiuva	59
3.2.1 Perfil lipídico	59
3.2.2 Polifenóis e carotenoides	61
3.3 Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico requerido do óleo de bocaiuva.....	62
3.4 Caracterização da nanoemulsão	64
3.4.1 Tamanho de gotícula e índice de polidispersão.....	64
3.4.2 Potencial zeta	65
3.5 Estudo de estabilidade da nanoemulsão	66
3.5.1 Estabilidade em prateleira	66
3.5.2 Efeito da temperatura	68
3.6 Atividade hemolítica da nanoemulsão	70
3.7 Atividade citotóxica (viabilidade celular)	71
3.8 Atividade anti-inflamatória.....	72
CONCLUSÕES	78
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
ANEXOS	102
ANEXO A — SISGEN	103
ANEXO B — Certificado de aprovação do CEUA/UFMS para o uso de animais de laboratório para fins de pesquisa.....	104
ANEXO C — Artigo publicado: <i>Acrocomia aculeata</i> oil-loaded nanoemulsion: development, anti-inflammatory properties, and cytotoxicity evaluation	105

INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização, o ser humano tem recorrido à natureza em busca de recursos capazes de melhorar sua qualidade de vida. Essa relação com os elementos naturais não se limita à sobrevivência, mas abrange também aspectos relacionados à saúde e ao bem-estar. Com o passar do tempo, o homem aprendeu a utilizar os recursos disponíveis ao seu redor de forma cada vez mais eficiente (Ministério da Saúde, 2023). A utilização de plantas com fins medicinais é uma prática milenar, sustentada por um saber ancestral que foi sendo acumulado e sistematizado ao longo das gerações (Saggar et al., 2022; Pedrosa; Fabi, 2024).

O conhecimento tradicional sobre plantas medicinais resulta de uma observação sistemática dos fenômenos naturais, seguida por processos empíricos de experimentação. Essa prática envolve tanto a sabedoria popular quanto o conhecimento científico (Pasa; Neto; Oliveira, 2011; Pirondo et al., 2011). Trata-se de um saber dinâmico, que incorpora novos usos e práticas ao longo do tempo. Muitas comunidades tradicionais detêm um amplo repertório etnobotânico, utilizando plantas como matéria-prima para o tratamento de diversas doenças, de maneira segura e sustentável (Modro et al., 2015; Lock et al., 2016; Redvers; Blondin, 2020; Antunes; Arbo; Konrath, 2022).

Nesse cenário, os fitoterápicos despontam como alternativas terapêuticas promissoras, sendo cada vez mais valorizados pela eficácia de seus compostos bioativos (Sen; Samanta, 2014; Li et al., 2020). A literatura científica tem destacado o papel das plantas medicinais tanto na medicina tradicional quanto na bioprospecção de novos fármacos, reforçando a importância de estratégias sustentáveis para a conservação desses recursos naturais (Veiga Junior; Pinto; Maciel, 2005; Gurib-Fakim, 2006; Cordell, 2011; Haq et al., 2023; Khumaidi et al., 2025).

O Brasil, por sua vez, é reconhecido mundialmente por sua vasta biodiversidade e variedade de biomas, o que o posiciona entre os países mais privilegiados em termos de riqueza natural. O país lidera o grupo dos 18 países megadiversos, abrigando entre 15% e 20% da diversidade biológica global, com mais de 46.975 espécies nativas de plantas, algas e fungos. Entre 2015 e 2020, cerca de 2.100 espécies foram descritas como novas para a ciência (BFG, 2021).

A extensão territorial brasileira contempla diversos biomas, entre os quais se destacam a Amazônia, o Cerrado, a Mata Atlântica, os Pampas, a Caatinga e o Pantanal (Ministério do Meio Ambiente, 2023). No Cerrado, há uma expressiva diversidade de espécies frutíferas com elevado potencial agroindustrial. Dentre elas, destaca-se a palmeira *Acrocomia aculeata* (Jacq.), conhecida popularmente como bocaiúva, bacauveira, bacaúva, macaúba ou macaíba (Almeida et al., 1998). A bocaiúva possui características sensoriais marcantes como cor, sabor e aroma intensos ainda pouco exploradas na alimentação humana, embora desempenhe papel relevante na cultura regional (Sanjinez-Argandoña; Chuba, 2011).

O óleo extraído da polpa do fruto de bocaiúva é composto majoritariamente por ácidos graxos saturados e insaturados, representando entre 70% e 80% do peso do fruto (César et al., 2015). Sua coloração alaranjada é atribuída à presença de fenóis e carotenoides, compostos com propriedades antioxidantes que conferem elevada estabilidade ao óleo (Ramos et al., 2007; Bressan et al., 2009). Estudos indicam que esse óleo pode melhorar a resposta imunológica, reduzir o risco de doenças degenerativas e atenuar processos inflamatórios (Lescano et al., 2015).

A inflamação, por sua vez, é um fator central na progressão de diversas doenças crônicas não transmissíveis, como as cardiovasculares, asma, distúrbios autoimunes e neurodegenerativos, doenças inflamatórias intestinais, diabetes e câncer (Khansari; Shakiba; Mahmoudi, 2009; Aoki; Narumiya, 2012; Furman et al., 2019; Leuti et al., 2020). Pode manifestar-se de forma aguda como resposta imediata do sistema imunológico contra patógenos, com duração de minutos a dias (Ruh et al., 2013; Cruz, 2017) ou crônica, quando o agente agressor persiste por semanas ou meses, comprometendo os mecanismos de reparação celular e provocando destruição tecidual, especialmente nas articulações (Kukar; Petryna; Efthimiou, 2009).

No campo da Biotecnologia, as nanoformulações à base de extratos vegetais apresentam vantagens significativas em relação aos ativos puros utilizados em formulações convencionais. Essas nanoestruturas promovem maior solubilidade e biodisponibilidade dos fármacos, reduzem a toxicidade e protegem contra a degradação química, aumentando a estabilidade dos compostos (Yang et al., 2020; Teja et al., 2022; Chen et al., 2024). Dentre essas tecnologias, destacam-se as nanoemulsões, que atuam como sistemas carreadores de substâncias oleosas de origem vegetal com interesse farmacológico, otimizando suas propriedades

biofarmacêuticas. Elas favorecem a solubilidade e a permeabilidade dos ativos, representando um avanço terapêutico relevante (Ansari; Islam; Sameem, 2012).

Dessa forma, o desenvolvimento de produtos terapêuticos baseados em ativos da flora regional, por meio de tecnologias nano-biotecnológicas, configura uma estratégia promissora para a criação de soluções inovadoras e economicamente viáveis para os desafios de saúde pública no Brasil. As doenças reumáticas, por exemplo, têm se consolidado como um problema de grande impacto, afetando diferentes faixas etárias e gerando elevados custos para o Sistema Único de Saúde (SUS). Nesse contexto, este projeto propõe o desenvolvimento de uma nanoemulsão contendo óleo de bocaiúva, com potencial aplicação como agente anti-inflamatório.

Considerando o perfil químico do óleo de *Acrocomia aculeata*, este trabalho visou desenvolver uma nanoemulsão a partir do óleo de *Acrocomia aculeata*, utilizando processos nanotecnológicos com o propósito de potencializar suas propriedades farmacológicas e ampliar sua aplicabilidade na indústria farmacêutica. Busca-se, com isso, oferecer uma alternativa terapêutica eficaz no tratamento de processos inflamatórios, contribuindo para o avanço da medicina baseada em recursos naturais.

OBJETIVOS

Objetivo geral

Desenvolver e avaliar a atividade anti-inflamatória da nanoemulsão do óleo dos frutos de *Acrocomia aculeata* (bocaiúva).

Objetivos específicos

1. Obter e caracterizar o óleo dos frutos de *Acrocomia aculeata*;
2. Obter e caracterizar a nanoemulsão contendo o óleo de *Acrocomia aculeata*;
3. Avaliar a atividade anti-inflamatória da nanoemulsão em um modelo de edema de pata induzido por carragenina;
4. Avaliar a toxicidade *in vitro* da nanoemulsão contendo o óleo de *Acrocomia aculeata*.

1. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1.1 Inflamação

O termo inflamação deriva do latim *inflammare* (“queimar”) e constitui um dos processos de defesa mais importantes contra lesões celulares ou infecções microbianas (Isailovic et al., 2015). Clinicamente, manifesta-se com dor, calor, rubor, edema e perda funcional do tecido ou órgão, podendo causar hiperalgesia ou alodinia (Bezerra et al., 2014). Vários agentes podem desencadear a inflamação: patógenos (bactérias, fungos, vírus), agentes físicos (trauma, radiação, queimaduras), agentes químicos (poluentes, toxinas, espécies reativas de oxigênio (EROs), necrose tecidual e reações imunológicas (hipersensibilidade) (Lima et al., 2007; Ashley; Weil; Nelson, 2012).

O objetivo fisiológico da inflamação é neutralizar agentes patogênicos, remover células danificadas e promover reparação tecidual (Eming et al., 2017; Cooke, 2019). Quando persistente ou desregulada, a inflamação causa danos estruturais, disfunção tecidual e progressão de doenças crônicas ou autoimunes (Asghar; Jamali, 2015; Sohrab et al., 2023).

1.1.1 Mecanismos e Mediadores inflamatórios

A inflamação é mediada por uma série de eventos celulares e moleculares que envolvem a ativação do sistema imunológico (Fujiwara; Kobayashi, 2005). Inicialmente, o processo é desencadeado por moléculas sinalizadoras como citocinas e quimosinas, que atuam como mensageiros da inflamação. Essas moléculas são liberadas por células do sistema imunológico, como macrófagos, em resposta a patógenos ou lesões celulares. A ativação de células endoteliais vasculares aumenta a permeabilidade vascular, facilitando a migração de leucócitos para o local da lesão ou infecção. Embora essencial para a defesa do organismo, essa resposta pode causar danos se não for controlada adequadamente (Hellenthal; Brabenec; Wagner, 2022).

Mediadores inflamatórios como prostaglandinas, leucotrienos e interleucinas, desempenham papel fundamental na amplificação e progressão da inflamação. As prostaglandinas produzidas pelas cicloxigenases (COXs) são responsáveis por sintomas típicos da inflamação, como dor, febre, inchaço (edema), ao catalisar a formação de prostaglandinas e tromboxanos mediadores centrais dessas respostas

(Kapoor; Shaw; Appleton, 2005). Os leucotrienos participam da quimiotaxia de leucócitos e da modulação da função vascular, regulando, em conjunto com outros mediadores, a duração e magnitude da resposta inflamatória (Majumdar et al., 2021). Diversos mediadores químicos provenientes do sistema circulatório e do tecido lesionado participam ativamente da modulação da resposta inflamatória. Entre eles destacam-se aminas vasoativas (histamina e serotonina), peptídeos (bradicinina) e eicosanoides (tromboxanos, leucotrienos e prostaglandinas) (Abdulkhaleq et al., 2018).

As aminas vasoativas desempenham um papel central na mediação dos processos inflamatórios. A histamina, um componente preformado presente nos grânulos de basófilos (~1-2 pg/ célula), é rapidamente liberada por basófilos e mastócitos durante reações inflamatórias e alérgicas, promovendo vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e recrutamento de leucócitos (Shah et al., 2021). A serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), sintetizada a partir do aminoácido triptofano e armazenada nos grânulos densos das plaquetas, é liberada durante a ativação plaquetária, modulando tanto a hemostasia quanto as respostas inflamatórias (Bakshi; Tadi, 2025). Além disso, a serotonina atua como um modulador imunoinflamatório ao se ligar a receptores 5-HT expressos em diversas células do sistema imune, influenciando o recrutamento celular, a produção de citocinas e a polarização de respostas imunes em condições inflamatórias e autoimunes (Wan et al., 2020).

Os peptídeos, como a bradicinina, são gerados no sistema cinina–calicreína plasmático pela clivagem dos cininogênios pelas calicreínas (Golias et al., 2007). A bradicinina atua por meio de receptores acoplados à proteína G, sendo o B2 constitutivo e o B1 induzido por inflamação. Juntamente com histamina e serotonina, amplifica a inflamação ao promover vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e sensibilização de terminações nervosas, resultando em dor local (hiperalgesia) (Rex et al., 2022).

Finalmente na síntese de eicosanoides, participa o ácido araquidônico, principal constituinte dos fosfolipídios de membrana, que é o substrato essencial para a síntese de mediadores lipídicos ativos da inflamação (Mak et al., 2014). Dentre dos quais estão:

- Derivados da 5-lipoxigenase (leucotrienos e ácido 5-hidroxieicosatetraenoico)

- Derivados das ciclooxigenases (COX-1 e COX-2) (prostaglandinas e tromboxanos)
- Derivados da 12-lipoxigenase (ácido 12-hidroxieicosatetraenoico) (Abdulkhaleq et al., 2018).

Essas descobertas foram corroboradas em diferentes modelos de inflamação que relatam que, na inflamação induzida por carragenina, camundongos deficientes em COX-1 apresentam resposta inflamatória reduzida, enquanto os deficientes em COX-2 exibem resposta semelhante aos controles, indicando que COX-1 atua no início e COX-2 na progressão da inflamação (Abdulkhaleq et al., 2018).

Durante a manutenção do processo inflamatório, as prostaglandinas E₂ (PGE₂) e I₂ (PGI₂) desempenham papel relevante ao promoverem aumento da permeabilidade vascular e potencializarem os efeitos de mediadores como quininas, serotonina e histamina. Essa ação resulta em manifestações clínicas típicas da inflamação, como eritema, aumento do fluxo sanguíneo local e formação de edema (Johnson, 2012). Essas prostaglandinas também induzem hiperalgesia ao atuarem sobre fibras aferentes do tipo C. Além disso, a prostaglandina E₂ atua sobre neurônios da rede termorreguladora do hipotálamo, provocando aumento da temperatura corporal (Roberts; Newton, 2016). Níveis elevados de prostaglandinas foram detectados em líquido sinovial de pacientes com artrite reumatoide e osteoartrite (McCoy; Wicks; Audoly, 2002; Kosaka et al., 2013) e estão ligados à patogênese de cânceres de mama, fígado e pulmão, associados à superexpressão de COX-2 (Doherty, 1992).

Além dos mediadores químicos prostaglandinas e leucotrienos, pesquisas recentes têm enfatizado o papel das EROs e do estresse oxidativo na amplificação da resposta inflamatória (Mital, 2014). As EROs, embora sejam fundamentais para o combate a patógenos, em excesso podem danificar proteínas, lipídios e DNA, intensificando a lesão tecidual e perpetuando a inflamação. Esse mecanismo está intimamente ligado ao envelhecimento celular e ao desenvolvimento de doenças degenerativas, como Alzheimer e Parkinson (Gogna; Housden; Houldsworth, 2024). Assim, o equilíbrio entre a produção de EROs e os mecanismos antioxidantes endógenos torna-se crucial para a resolução adequada da inflamação.

1.1.2 Tipos de inflamação

A inflamação tem início a partir de uma lesão primária, que provoca a desnaturação de macromoléculas, alterações no pH tecidual e a subsequente liberação de mediadores químicos. Esses mediadores são responsáveis por desencadear modificações celulares e vasculares, como o aumento da permeabilidade capilar, vasodilatação e ativação de células do sistema imunológico, caracterizando os primeiros eventos da resposta inflamatória (Marques-Rocha et al., 2015). A inflamação pode ser classificada em:

- **Aguda:** resposta rápida e curta, com neutrófilos predominantes, visando eliminar o agente agressor e reparar o tecido, nesse estágio, predominam células como neutrófilos, responsáveis pela fagocitose de patógenos e pela liberação de enzimas antimicrobianas.
- **Crônica:** processo persistente, no qual há persistência do agente agressor ou falha na resolução da inflamação inicial com linfócitos e macrófagos ativados, resultando em fibrose, destruição tecidual e doenças crônicas como aterosclerose, diabetes tipo 2 e doenças neurodegenerativas (Medzhitov, 2008).

Nos últimos anos, destacou-se a inflamação de baixo grau ou subclínica, silenciosa e persistente, associada a doenças crônicas não transmissíveis como obesidade, resistência à insulina, hipertensão e câncer (Souza, 2019). Nela há produção contínua, mas discreta, de mediadores sistêmicos como a proteína C reativa (PCR), a interleucina-6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), que alteram o metabolismo celular e prejudicam a homeostase (Furman et al., 2019).

1.1.3 Implicações terapêuticas

A compreensão dos mecanismos inflamatórios tem gerado um número crescente de abordagens terapêuticas. Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), como o ibuprofeno, são amplamente utilizados para controlar a inflamação aguda, atuando por meio da inibição das enzimas COX, responsáveis pela síntese de prostaglandinas. No entanto, o uso prolongado de AINEs pode estar associado a efeitos adversos, como lesões gástricas e insuficiência renal, o que limita sua eficácia em tratamentos crônicos.

Em contrapartida, os medicamentos biológicos, como os anticorpos monoclonais, têm mostrado grande utilidade no tratamento de doenças inflamatórias crônicas, como a artrite reumatoide. Esses agentes atuam de forma específica sobre mediadores inflamatórios, como o TNF- α e as interleucinas, impedindo que se liguem aos receptores celulares e, consequentemente, diminuindo a resposta inflamatória. Além disso, novas terapias baseadas em moléculas que modulam diretamente a resolução da inflamação, como os agonistas de receptores de resolvinas, têm sido investigadas como alternativas promissoras para o controle de doenças inflamatórias crônicas.

A compreensão aprofundada dos mecanismos que regem a resposta inflamatória desde a ativação inicial por citocinas até a atuação de mediadores pró-resolução tem expandido significativamente as alternativas terapêuticas disponíveis. Evidências clínicas indicam que a inflamação transcende o caráter local, configurando-se como um processo sistêmico modulado por fatores como estresse oxidativo, disbiose intestinal e hábitos de vida. Diante desse panorama, o principal desafio da pesquisa biomédica contemporânea consiste em desenvolver estratégias capazes de modular a inflamação com precisão, atenuando seus efeitos deletérios sem comprometer sua função fisiológica de defesa. O progresso na formulação de terapias biológicas, agentes moduladores de mediadores pró-resolução e intervenções integrativas incluindo ajustes dietéticos e manejo da microbiota intestinal desponta como uma via promissora para o controle eficaz das doenças inflamatórias.

A inflamação deve ser compreendida não apenas como uma reação patológica, mas como um processo dinâmico e multifatorial, cuja regulação adequada é essencial para a manutenção da homeostase e a prevenção de doenças crônicas. Nesse contexto, os medicamentos biológicos como os anticorpos monoclonais têm demonstrado eficácia no tratamento de doenças inflamatórias crônicas ao bloquear mediadores-chave, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e diversas interleucinas. Paralelamente, novas abordagens terapêuticas, como os agonistas de resolvinas, vêm sendo investigadas por seu potencial em promover a resolução da inflamação sem comprometer sua função protetora.

O desafio contemporâneo reside na capacidade de modular a resposta inflamatória com precisão, preservando seus mecanismos fisiológicos de defesa. Por

isso, o avanço das terapias biológicas e das intervenções integrativas incluindo estratégias dietéticas e o manejo da microbiota intestinal representa uma via promissora para o controle das doenças inflamatórias e para a promoção da saúde em longo prazo.

1.2 Biotecnologia e desenvolvimento de produtos naturais

Nos últimos anos, a pesquisa sobre plantas medicinais e seus benefícios para a saúde tem ganhado crescente relevância, tanto na preservação do conhecimento tradicional quanto na validação científica de suas propriedades terapêuticas (Gurib-Fakim, 2006). O uso de plantas medicinais é bastante comum nas áreas rurais e urbanas de baixo poder aquisitivo, que recorrem às plantas medicinais como uma alternativa terapêutica para curar seus problemas de saúde (Brandão; Gomes; Nascimento, 2006; De Souza et al., 2021; Magalhães et al., 2021). Essa prática se remonta a milhares de anos (Sen; Samanta, 2014). Atualmente, as plantas são empregadas na medicina moderna e para a síntese de moléculas complexas.

As plantas são utilizadas na alimentação, construção, fabricação de utensílios, vestuário, rituais, para agregar sabores e fragrâncias (Gurib-Fakim, 2006). Estima-se que entre um e dois terços dos medicamentos de pequenas moléculas, aprovados nas últimas décadas, sejam derivados de produtos naturais. Entre os mais famosos estão o ácido acetilsalicílico, artemisinina e alguns outros usados no tratamento de câncer (OMS, 2023; Choi et al., 2025).

No Brasil, o conhecimento sobre o uso e a preparação de produtos fitoterapêuticos de espécies medicinais foi influenciado pelas práticas de diversas etnias: os povos indígenas, os escravos africanos e a etnia europeia (Dutra et al., 2016). A chegada dos africanos ao Brasil trouxe consigo conhecimentos que foram incorporados e adaptados às práticas locais. Esse intercâmbio resultou na integração de práticas terapêuticas e espirituais, evidenciando a sincronia entre os saberes africanos e indígenas (Almeida et al., 2012). A influência europeia também é significativa, especialmente nas regiões sul do Brasil, onde imigrantes europeus introduziram novas espécies e práticas fitoterápicas. A combinação desses saberes com a cultura local resultou em uma rica farmacopeia popular, que continua a ser utilizada pelas comunidades tradicionais e é reconhecida por sua eficácia terapêutica (De Oliveira et al., 2024).

As plantas medicinais contêm uma ampla variedade de compostos bioativos, como alcaloides, flavonoides, terpenos e glicosídeos etc. que possuem diversas propriedades farmacológicas. Estes compostos são utilizados no tratamento de doenças simples como dores leves até doenças graves como câncer e diabetes (Rogerio; Sá-Nunes; Faccioli, 2010; Shanmugam et al., 2021; Islam et al., 2022; Khan et al., 2022; Wang et al., 2022). Apesar dos avanços da medicina alopática, a medicina tradicional ainda é crucial, especialmente em comunidades vulneráveis. Estima-se que 80% da população mundial ainda recorre a práticas tradicionais e a utilizando plantas medicinais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

O aproveitamento de plantas medicinais no desenvolvimento de novos fármacos abriu outras possibilidades para a medicina, impulsionando a pesquisa científica com o objetivo de criar medicamentos mais eficazes e acessíveis (Atanasov et al., 2021). Em 2005, o Ministério da Saúde propôs a inclusão de algumas espécies de plantas medicinais e da fitoterapia como opções terapêuticas no sistema público de saúde (SUS) (BRASIL, 2006a; BRASIL, 2006b). Neste contexto, a biotecnologia virou uma ferramenta poderosa para otimizar e expandir a pesquisa sobre plantas medicinais, permitindo a identificação, extração e aprimoramento dos compostos bioativos que essas contêm (Niazian, 2019; Verpoorte, 2000). Isso tem permitido melhorar significativamente a extração e produção de compostos bioativos em grande escala (Titanji; Amambua-Ngwa; Ngemenya, 2007; Niazian, 2019).

A biotecnologia vegetal tem contribuído para o desenvolvimento de organismos geneticamente modificados (OGMs) que podem produzir níveis elevados de compostos terapêuticos de maneira constante, o que melhora a qualidade dos medicamentos derivado das plantas, garantindo um mínimo impacto ambiental e fazendo esses produtos mais acessíveis a todos (Da Rocha; Marin, 2011). As técnicas biotecnológicas, como engenharia genética, fermentação e cultivo celular, possibilitaram a produção em larga escala de princípios ativos que antes só poderiam ser obtidos de plantas de forma limitada (Teng; Shen, 2015). Esses avanços não apenas melhoraram a acessibilidade de tratamentos para diversas doenças, como também permitem um uso mais racional e responsável dos recursos naturais.

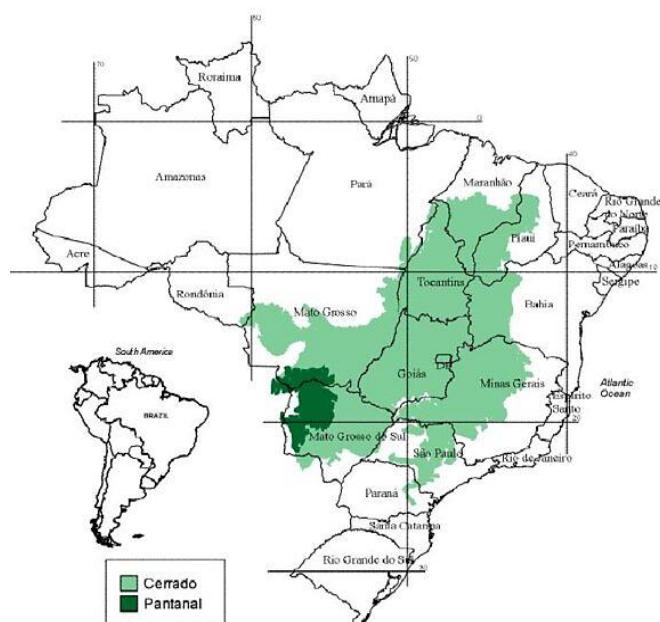
As tecnologias de liberação de medicamentos se tornaram uma parte importante do setor biofarmacêutico ao criarem novas tecnologias e sistemas de liberação e entrega de fármacos (DDS) (Jain, 2020). A biotecnologia aplicada ao

desenvolvimento farmacêutico não apenas amplia as possibilidades terapêuticas, mas também, redefine estratégias tradicionais de obtenção, formulação e administração de fármacos. Todo isso, através da incorporação de ferramentas como a engenharia genética, a nanobiotecnologia que reflete em novos tratamentos mais personalizados, eficazes e seguros.

1.3 *Acrocomia aculeata*

O Brasil destaca-se por sua extraordinária diversidade biológica. A vasta quantidade de espécies e a complexidade dos seus biomas como a Amazônia, o Cerrado, a Mata Atlântica, os Pampas, a Caatinga e o Pantanal refletem a riqueza natural do país (Ministério Do Meio Ambiente, 2023). Em especial, o Cerrado e o Pantanal concentram uma ampla variedade de espécies vegetais, que constituem importantes fontes de recursos naturais com elevado potencial para aplicações farmacológicas (Veiga-Junior; Pinto; Maciel, 2005; Pimentel et al., 2015; Dutra et al., 2016; Maciel et al., 2002). O Cerrado (Mapa 1) tem 2.03 milhões de km², ocupando 22% do território nacional, que se estende sobre os estados de Mato Grosso do Sul, Goiás, Tocantins, Minas Gerais, Bahia, Maranhão, Piauí, Rondônia, Paraná, São Paulo e Distrito Federal, além dos encraves no Amapá, Roraima e Amazonas (Ministério Do Meio Ambiente, 2023).

Mapa 1 – Área do Cerrado e do Pantanal brasileiro na América do Sul



Fonte: FISCHER et al., 2004.

Os frutos do Cerrado e do Pantanal têm se destacado como uma alternativa promissora para exploração e pesquisa, devido à presença de compostos bioativos de elevada qualidade nutricional. Esses frutos contribuem significativamente para o aprimoramento da dieta regional, além de possibilitar o desenvolvimento de produtos inovadores, como novos biofármacos e outros derivados, apesar de não serem amplamente estudados com essa finalidade. Um exemplo notável de fruto altamente nutritivo usado pela população regional é o fruto da bocaiuva (*Acrocomia aculeata* Jacq.), uma espécie de alto potencial funcional e terapêutico.

Acrocomia aculeata foi descrita por Jacquin Nikolaus Joseph em 1763, registrada como *Cocos aculeatus* Jacq. Em 1824, foi inserida por Martius no gênero *Acrocomia* e designada como *Acrocomia sclerocarpa*. Em 1845, Loddiges coloca ambos em sinonímia, designando-a como *Acrocomia aculeata* (Missouri Botanical Garden, 2025).

Em termos taxonômicos, *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. ex Mart. Se encontra na classificação em APG II 2003 (Martius, 1824):

Angiospermae

Monocotiledoneae

Commelinidae

Arecales

Arecaceae

Acrocomia Mart.

Acrocomia aculeata (Jacq.) Lodd. ex Mart.

Acrocomia é um nome derivado das palavras akros, que significa “alto”, e kome, que significa “cabelo ou tufo”, fazendo referência à coroa de folhas na ponta do caule. Aculeata é o epíteto derivado do latim aculeatus, que significa “cortante ou espinhoso”, referindo-se aos espinhos que são característicos desta planta.

O nome popular da espécie varia de acordo com a região de distribuição: corosse (Haiti). Mbocayá (Argentina); coyol (Costa Rica, Honduras, México); corozo (Colômbia, Venezuela); totaí (Bolívia); tamaco (Colômbia). Também se registram outros nomes populares desta espécie: Mbocayá, macaw palm, oco, mucajá, groo groo, macaya, coquito, gri-gri, palmade vino, corosse, mocayá, cayara, grugrupalm,

cayiete, cobrush, catey, grou grou (Ecocrop code: 2783). (FAO, 2024; Missouri Botanical Garden, 2025).

No Brasil, é conhecida por bocaiúva, chiclete-de-baiano, coco-baboso, coco-de-catarro, coco-de-espinho, macacauba, macaiba, macaibeira, macajuba, macaúba, macaúva, mucaia, mucaja e mucajaba (Moura et al., 2009). É uma palmeira nativa das florestas tropicais, que possui porte arbóreo, perenifólia, monóica, frutífera e heliófita, cujo estipe apresenta-se recoberto por espinhos compridos e folhas em forma de pinos de quatro a cinco metros (Figura 1).

A espécie se encontra difundida em toda a América do Sul e é particularmente abundante no Estado de Mato Grosso do Sul (Dario et al., 2018). É considerada uma planta resistente aos ataques de pragas, doenças e às variações climáticas. Se adapta aos solos arenosos, pois tem um baixo índice hídrico, porém se desenvolve melhor em solos férteis.

Figura 1 – *Acrocomia aculeata*



Fotos tomadas em Campo Grande Mato Grosso do Sul (20°28'07"S 54°37'20"O).

O fruto é redondo, constituído por um epicarpo que se rompe facilmente quando maduro; mesocarpo fino, mucilaginoso e fibroso, comestível, de sabor peculiar, com uma coloração amarela, e um endocarpo duro e denso, contendo as amêndoas oleaginosas, cujo diâmetro varia de 2,5 a 5,0 cm (Figura 1). Os frutos têm aroma e sabor agradáveis e são tradicionalmente consumidos pela população nativa (Sanjinez-Argandoña; Chuba, 2011; Andrade et al., 2020). A polpa da fruta de bocaiúva é rica

em nutrientes e pode ser consumida in natura ou processada na forma de farinha, bolo, biscoito, sorvete, doces e geleias (Da Silva et al., 2018b).

A bocaiúva produz de 3 a 7 cachos por planta por ano (um cacho pode pesar aproximadamente 25 kg), 200 plantas/hectare e tem uma produtividade de óleo estimada em 5.000 kg/hectare e frutos de 25.000 kg/hectare durante o período de colheita (De Souza et al., 2020). Essas propriedades faz o fruto ter grande importância econômica para a produção de biodiesel (Souza et al., 2015; Gonçalves et al., 2013), bem como para a indústria cosmética (De Souza et al., 2020).

De acordo com Novaes, (2004), o momento ideal de amadurecimento para o fruto de bocaiúva é quando ele se desprende do cacho e cai. É por isto que, de acordo com esse autor, a coleta dos frutos diretamente da palmeira é pouco útil, já que, por ter a polpa fortemente presa à casca, a manipulação torna-se difícil (Novaes, 2004).

Aplicações farmacológicas

A literatura atual demonstra que o óleo de *Acrocomia aculeata* e suas formulações podem exercer múltiplos efeitos biológicos relevantes:

- Atividade antioxidante e anti-inflamatória: Estudos experimentais indicam que a polpa e seus derivados exibem atividade antioxidante significativa, atribuída à presença de fenóis e flavonoides, contribuindo para neutralizar espécies reativas de oxigênio em sistemas biológicos (Da Silva et al., 2018a; Jacobowski et al., 2021; Estevam et al., 2025).
- Atividade antidiabética e anti-glicação: Formulações nanoestruturadas contendo óleo de bocaiúva demonstraram inibição de enzimas chave no metabolismo de carboidratos, como α -glucosidase e lipase pancreática, além de apresentar efeito antiglicante relevante, o que sugere potencial utilidade em manejos de diabetes e dislipidemias (Nunes et al., 2018; Monteiro-Alfredo et al., 2021; Prada et al., 2025).
- Atividade citotóxica seletiva: Estudos in vitro com nanoemulsões de óleo *Acrocomia aculeata* relataram citotoxicidade seletiva contra células de câncer de próstata e de mama, sem induzir hemólise ou efeitos anticoagulantes, reforçando a relevância do óleo como ingrediente ativo potencial em formulações oncológicas (Prada et al., 2025).

- Efeitos sobre sistemas metabólicos: A ingestão de polpa de *A. aculeata* em modelos animais mostrou aumento da atividade de enzimas antioxidantas hepáticas, como glutationa redutase, superóxido dismutase e catalase, sinalizando uma modulação positiva do sistema antioxidante endógeno (Correia et al., 2024).
- Efeito antitrombótico: Dados recentes indicam que o óleo da polpa apresenta atividade antitrombótica, o que pode ser relevante para prevenção de eventos cardiovasculares, embora estudos clínicos ainda sejam necessários para confirmação (Espinoça et al., 2024).

Esses achados sublinham o potencial multifuncional do óleo de bocaiúva, reforçando seu papel como fitoativo de interesse farmacológico.

Potencial para produção de biodiesel e bioenergia

Além de seu valor biológico, *Acrocomia aculeata* é uma das espécies mais promissoras para produção de bioenergia sustentável. O alto teor de ácido oleico no óleo de polpa confere propriedades físico-químicas favoráveis que resultam em biodiesel com estabilidade oxidativa elevada, boa fluidez e valor calorífico compatível com normas internacionais de combustíveis renováveis. Estudos técnicos demonstraram que a produção de biodiesel a partir do óleo de macaúba é tecnicamente viável, com rendimentos superiores a 70% em condições otimizadas, e que o biodiesel produzido pode ser misturado com diesel fóssil em proporções relevantes sem exceder limites regulatórios (Nascimento et al., 2025). O alto rendimento de óleo por hectare torna *Acrocomia aculeata* competitivo em comparação com culturas tradicionais como soja ou girassol, favorecendo sua adoção em contextos de bioenergia (Nobre et al., 2015).

Rendimento e Viabilidade Técnica

Estudos recentes demonstram que o processo de transesterificação do óleo de macaúba pode alcançar rendimentos superiores a 70% em sistemas contínuos de reação otimizada, além de permitir a mistura do biodiesel produzido com diesel fóssil em proporções elevadas (até 60% com DS10 e até 90% com DS500) sem ultrapassar os limites regulamentares de propriedades como densidade e viscosidade (Nascimento et al., 2025).

Desafios e Soluções Tecnológicas

Por ser um óleo com alto teor de ácidos graxos livres, o óleo cru de macaúba exige pré-tratamento ou esterificação ácida antes da transesterificação básica tradicional para evitar a formação de sabões e reduzir impurezas indesejáveis. Catalisadores heterogêneos, como resinas de troca iônica ácidas ou catalisadores mesoporosos (ex.: SBA-15 funcionalizado), têm sido testados com sucesso, produzindo biodiesel de alta qualidade e facilitando a reutilização catalítica (Vieira et al., 2025).

Adicionalmente, processos biocatalíticos com lipases (enzimas) também mostraram elevada conversão de ácidos graxos em ésteres, oferecendo rotas mais sustentáveis para produção de biodiesel sem subprodutos tóxicos significativos (Aguieiras et al., 2014).

O cultivo de *A. aculeata* pode ser integrado a sistemas de uso de terras marginalizadas, reduzindo a competição com culturas alimentares e promovendo modelos de bioeconomia sustentável. Estimativas extrapoladas de produção em áreas naturais indicam potencial de milhões de quilogramas de biodiesel por ano apenas em áreas limitadas, reforçando o valor econômico e energético da espécie.

Integração biotecnológica e sustentabilidade

O uso de *Acrocomia aculeata* em plataformas biotecnológicas integra biologia de sistemas, química de produtos naturais e engenharia de processos. A conversão de um recurso nativo em produtos de alto valor desde formulações farmacêuticas inovadoras até biocombustíveis de segunda geração exemplifica uma abordagem de bioeconomia sustentável, alinhada aos princípios de desenvolvimento de biotecnologia verde.

Por fim, suas propriedades nutricionais, terapêuticas e industriais colocam a espécie como um importante objeto de pesquisa, com potencial para aplicação em diversas áreas, desde a alimentação e bioenergia até o desenvolvimento de novos biofármacos. Nesse sentido, a bocaiúva destaca-se como exemplo concreto da relevância da biodiversidade brasileira e do papel fundamental da pesquisa científica na valorização sustentável de recursos nativos.

1.4 Ácidos graxos

Os ácidos graxos são moléculas orgânicas pertencentes ao grupo dos lipídios. São caracterizados por uma cadeia alifática ligada a um grupo carboxila (-COOH). Eles são componentes essenciais de óleos e gorduras, e apresentam grande diversidade em termos de comprimento de cadeia, grau de saturação e propriedades biológicas (Vieira; McClements; Decker, 2015). De forma geral, os ácidos graxos podem ser classificados em **saturados** (não apresentam ligações duplas na cadeia carbônica); **monoinsaturados** (apresentam uma única ligação dupla) e **poli-insaturados**, que possuem duas ou mais ligações duplas na cadeia (Calder, 2015).

O comprimento da cadeia carbônica e o grau de insaturação influenciam as propriedades físicas e funcionais dos ácidos graxos. Por exemplo, o ponto de fusão aumenta com o aumento do número de carbonos na cadeia e diminui com o aumento do número de insaturações. A nomenclatura dos ácidos graxos considera o número total de carbonos, a quantidade de ligações duplas e a posição da primeira ligação dupla a partir do carbono metílico terminal, indicada pela letra grega “ ω ” (ômega). Assim, o ácido linoleico (ω -6) é designado como C18:2n6, ou seja, possui 18 carbonos e duas duplas ligações, a primeira localizada no sexto carbono a partir do extremo metílico (Calder, 2015).

No organismo humano, os ácidos graxos desempenham funções estruturais, energéticas e regulatórias. Eles constituem os fosfolipídios das membranas celulares, armazenam energia na forma de triglicerídeos nos adipócitos e fornecem substrato energético por meio da beta-oxidação (Dicks, 2024).

Alguns ácidos graxos são essenciais, não podendo ser sintetizados pelo organismo e devendo ser obtidos pela dieta, como os ácidos linoleico (ω -6) e α -linolênico (ω -3). Esses ácidos são precursores de moléculas bioativas, incluindo prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos, mediadores importantes em processos inflamatórios, vasculares e imunológicos (Das, 2006). No Quadro 1 se apresentam alguns dos ácidos graxos saturados, monoinsaturados e insaturados mais conhecidos, sua fonte alimentar, o número de carbonos que possuem em sua estrutura, e se são essenciais ou não.

Quadro 1 – Ácidos graxos e suas fontes

Nome do ácido	Nº de C	Tipo	Essencial	Fonte Alimentar/Plantas
Palmítico	16	Saturado	Não	Óleo de palma, sementes de bocaiúva
Esteárico	18	Saturado	Não	Gordura animal, sementes oleaginosas
Oleico	18	Monoinsaturado	Não	Óleo de oliva, óleo de bocaiúva
Linoleico	18	Poliinsaturado	Sim	Óleo de soja
Linolênico	18	Poliinsaturado	Sim	Óleo de linhaça, oleaginosas nativas
Araquidônico	20	Poliinsaturado	Sim	Carne, laticínios
Eicosapentaenoico	20	Poliinsaturado	Sim	Óleos de peixes e algas

Fonte: Adaptado de White, (2009); Das, (2006).

Os óleos vegetais contêm ácidos graxos essenciais e não essenciais com diferentes efeitos biológicos. Óleos extraídos de frutos e de sementes de diversas espécies vegetais tem mostrado efeito hipoglicêmico, melhoram o perfil lipídico, e possuem atividade antioxidantes e anti-inflamatória (Lescano et al., 2015; Prada et al., 2018; Da Silva et al, 2018a). Óleos ricos em ácidos poli-insaturados ajudam no controle da glicemia, reduzindo a glicose em jejum e modulando positivamente marcadores inflamatórios em pacientes com diabetes tipo 2 ou dislipidemia. Um estudo reportou que, o uso desses óleos elevou níveis de adiponectina, embora com efeitos modestos ou ausentes sobre colesterol total ou glicose pós-prandial (Müllner et al., 2014).

Os ácidos graxos presentes no óleo de bocaiúva possuem aplicações industriais, sendo utilizados na produção de biodiesel, cosméticos e alimentos funcionais. Os ácidos graxos presentes conferem ao óleo estabilidade oxidativa, alta qualidade sensorial e potencial terapêutico, consolidando a *Acrocomia aculeata* como uma espécie de grande relevância para a exploração sustentável de recursos do Cerrado e do Pantanal (Souza et al., 2015; Del Río et al., 2016).

1.5 Nanotecnologia aplicada a princípios ativos vegetais

A nanotecnologia é uma área de estudo multidisciplinar que, nos últimos anos, tem ganhado grande importância entre os pesquisadores, e assim mesmo, tem avançado rapidamente. Trata-se do estudo, identificação e utilização de materiais em escalas nanométricas, com aplicações em saúde, materiais e biomedicina. Devido ao seu pequeno tamanho, as nanopartículas têm alta área superficial e exibem propriedades químicas, mecânicas, ópticas, magnéticas e físicas distintas dos mesmos materiais em seu estado natural. (Bayda et al., 2019).

Devido à capacidade de melhorar as propriedades farmacocinéticas, como a solubilidade e a permeabilidade dos princípios ativos, as nanoformulações são amplamente utilizadas como carreadoras de substâncias de origem vegetal (Ansari; Islam; Sameem, 2012; Kumari; Kumar; Yadav, 2012).

Dentre os sistemas nanoestruturados mais usados para encapsular ativos vegetais estão as nanoemulsões. Elas apresentam gotículas com diâmetro entre 20 e 200 nm, são instáveis termodinamicamente, mas possuem estabilidade cinética. (Ostertag; Weiss; McClements, 2012; Gupta et al., 2016). As nanoemulsões oferecem diversas vantagens como são o aumento da solubilidade de compostos hidrofóbicos, maior biodisponibilidade, proteção dos ativos contra degradação química (ex. oxidação) e física (ex. luz e oxigênio do ar) (Montes De Oca-Ávalos; Candal; Herrera, 2017; Salvia-Trujillo et al., 2017).

A aplicação da nanotecnologia em insumos vegetais potencializa a eficiência na entrega de compostos bioativos. Essa abordagem permite preservar e otimizar as propriedades farmacológicas e nutricionais desses compostos, favorecendo seu aproveitamento integral e ampliando o valor terapêutico e funcional (Prada et al., 2025). Essa estratégia representa um avanço significativo em relação às formas tradicionais de administração, que muitas vezes apresentam baixa absorção, instabilidade ou degradação rápida no trato gastrointestinal (McClements, 2012).

Além disso, sistemas nanoestruturados podem ser adaptados para diferentes vias de administração, como oral, tópica, intravenosa ou transdérmica, aumentando o leque de aplicações terapêuticas. Exemplos recentes incluem nanoemulsões de óleos vegetais ricos em antioxidantes, com ação anti-inflamatória e cardioprotetora, e

nanopartículas encapsuladas com compostos fenólicos para uso cosmético, visando propriedades anti-idade e fotoprotetoras (Salvia-Trujillo et al., 2017; Bayda et al., 2019).

O avanço da nanobiotecnologia aplicada a princípios ativos vegetais reflete a convergência entre inovação tecnológica, valorização da biodiversidade e desenvolvimento de produtos mais seguros e eficazes, contribuindo para a modernização da farmacologia baseada em plantas e a criação de novos biofármacos com maior precisão terapêutica. Sendo uma ferramenta estratégica na entrega e otimização de princípios ativos de origem vegetal, ampliando a eficácia, a estabilidade e a biodisponibilidade de compostos bioativos. Nanoemulsões e outras nanoformulações oferecem soluções inovadoras para os desafios da farmacocinética tradicional, permitindo o aproveitamento integral de moléculas presentes em espécies nativas.

Dessa forma, a aplicação da nanotecnologia não só potencializa os efeitos terapêuticos e nutricionais dos compostos vegetais, mas também promove alternativas mais seguras e sustentáveis para a indústria farmacêutica e cosmética. A integração da nanotecnologia com a pesquisa de plantas medicinais constitui, um passo decisivo para o desenvolvimento de biofármacos inovadores, valorizando a biodiversidade brasileira e fortalecendo a relação entre ciência, tecnologia e saúde pública.

1.5.1 Nanoemulsões, métodos de preparação e aplicações farmacêuticas

As nanoemulsões consolidaram-se como sistemas coloidais altamente versáteis, com amplas aplicações nos setores farmacêutico, alimentício e cosmético. Esses sistemas, caracterizados por seu tamanho nanométrico e estabilização por surfactantes, apresentam vantagens algumas vantagens como são maior eficiência na penetração dos princípios ativos e a possibilidade de desenvolver formas farmacêuticas mais flexíveis e funcionais (Wang et al., 2008).

As nanoemulsões são sistemas coloidais compostos por gotículas de fase oleosa dispersas em uma fase aquosa, com tamanhos variando 50 e 200 nm, estabilizadas por sistemas emulsificantes (Preeti et al., 2023; Gawin-Mikołajewicz et

al., 2024). Essa faixa de tamanho confere propriedades únicas, como alta área superficial específica, estabilidade cinética prolongada e capacidade de solubilizar compostos hidrofóbicos, tornando-as promissoras para aplicações farmacêuticas e cosméticas (Chauhan et al., 2024). O tamanho reduzido das gotículas aumenta a interação com membranas biológicas, favorecendo a penetração de fármacos em tecidos-alvo (Musakhanian; Osborne, 2025).

A estabilidade cinética das nanoemulsões é garantida por barreiras na energia de ativação necessária para a coalescência das gotículas, aliadas à baixa tensão interfacial e ao reduzido tamanho das gotas. Essas características contribuem para minimizar processos como floculação e sedimentação (Preeti et al., 2023; Chauhan et al., 2024). Além disso, uma formulação adequada e o uso eficiente de tensoativos podem favorecer a liberação controlada de fármacos, aumentando a biodisponibilidade e reduzindo os efeitos colaterais (Preeti et al., 2023).

1.5.1.1 Propriedades das nanoemulsões

- **Alta área superficial:** O reduzido tamanho das gotículas proporciona uma maior área superficial, o que favorece a interação com membranas biológicas e potencializa a penetração de fármacos em tecidos-alvo (Preeti et al., 2023).
- **Estabilidade cinética:** A estabilidade prolongada das nanoemulsões resulta de diversos fatores que retardam os processos típicos de separação de fases observados em emulsões convencionais, como a coalescência, a floculação e a maturação de Ostwald (Preeti et al., 2023).
- **Capacidade de solubilização de compostos hidrofóbicos:** As nanoemulsões são capazes de incorporar substâncias hidrofóbicas, promovendo o aumento da solubilidade e da biodisponibilidade desses compostos (Ganta et al., 2010; Chauhan et al., 2024).

1.5.1.2 Métodos de preparação

As nanoemulsões se formam quando dois líquidos imiscíveis são submetidos a uma força mecânica de cisalhamento que separa a fase dispersa em minúsculas gotículas (Wilson et al., 2022). As nanoemulsões são tipicamente preparadas em um processo de duas etapas, em que uma macroemulsão é preparada primeiro e, em

seguida, convertida em nanoemulsão em uma segunda etapa (Gupta et al., 2016). A compreensão da física da formação de nanoemulsões é fundamental para o controle do tamanho das gotículas.

Nos últimos anos, tem se descrito uma ampla variedade de técnicas de preparação de nanoemulsões, que podem ser classificadas em métodos de alta energia e métodos de baixa energia (Souto et al., 2022). Os métodos de alta energia utilizam equipamentos mecânicos para reduzir o tamanho das gotas, enquanto os métodos de baixa energia se baseiam em princípios termodinâmicos de inversão de fase e variação da composição. A escolha do método de preparação influencia diretamente o tamanho das partículas, a polidispersão, a estabilidade físico-química e a eficiência de encapsulação do ativo (Souto et al., 2022).

Métodos de alta energia

Utilizam equipamentos como homogeneizadores de alta pressão e ultrassom para reduzir o tamanho das gotículas. Esses métodos são eficazes na produção de nanoemulsões com distribuição de tamanho controlada, mas podem ser energeticamente dispendiosos.

- *Homogeneização de alta pressão:* a homogeneização de alta pressão é uma das técnicas mais empregadas na obtenção de nanoemulsões farmacêuticas e biotecnológicas. O princípio baseia-se na passagem da emulsão grosseira por uma válvula de alta pressão (500–1500 bar), na qual forças de cisalhamento, cavitação e impacto reduzem o tamanho das gotículas (Gawin-Mikołajewicz et al., 2024).
- *Ultrassonicação:* a ultrassonicação é outro método amplamente utilizado, baseado na geração de ondas acústicas de alta frequência que produzem cavitação e dispersam as fases óleo/água. Os parâmetros críticos incluem o tempo de sonicação, a amplitude e a razão entre surfactante e fase oleosa (Nirmala et al., 2020; Mahadevr; Dubey; Shetty, 2023).

Métodos de baixa energia

Os métodos de baixa energia dependem de transições espontâneas entre as fases de emulsão, causadas por variações de composição, temperatura ou salinidade.

As técnicas mais comuns incluem a temperatura de inversão de fase e a inversão de fase por composição (Souto et al., 2022). Esses métodos são mais econômicos e adequados para a incorporação de compostos sensíveis ao calor (Preeti et al., 2023).

- *Temperatura de Inversão de Fase*: a temperatura é aumentada até um ponto em que a solubilidade relativa do surfactante nas fases óleo e água se iguala, promovendo a formação transitória de microemulsões, que, ao resfriar, resultam em nanoemulsões estáveis.
- *Emulsão por inversão de fase induzida pela composição*: a adição gradual da fase aquosa em um sistema óleo/surfactante provoca reorganização molecular espontânea, levando à formação de gotas nanométricas. Adicionando gradualmente água a uma solução de óleo-emulsificante enquanto se agita suavemente e se mantém uma temperatura constante, é possível produzir nanoemulsões cineticamente estáveis com tamanho de gotículas de 50 nm (Preeti et al., 2023).

Os métodos de baixa energia, apresentam as vantagens de baixo consumo energético e simplicidade operacional, porém são limitados pela natureza dos surfactantes e pela necessidade de controle rigoroso das condições termodinâmicas do sistema (Souto et al., 2022). Estudos recentes demonstraram a eficácia de métodos de baixa energia na preparação de nanoemulsões contendo compostos bioativos, resultando em sistemas estáveis e com liberação controlada do ativo (Maurya et al., 2021; Mahajan et al., 2021; Silva et al., 2022).

A eficiência dos métodos de preparação das nanoemulsões depende de variáveis como: composição da fase oleosa e aquosa (viscosidade, polaridade); tipo e concentração de surfactante (valor de EHL adequado à emulsão desejada); energia de processamento (amplitude ultrassônica, pressão, tempo); ordem de adição das fases e temperatura de processamento. O controle desses parâmetros é essencial para garantir reprodutibilidade e estabilidade físico-química das nanoemulsões destinadas a aplicações biotecnológicas (Gupta et al., 2016).

O objetivo destes métodos é produzir nanogotas na faixa de < 200 nm para atingir estabilidade cinética durante a vida útil pretendida da formulação (Rodrigues et al., 2018). A quantidade de energia necessária para atingir as menores nanogotas

possíveis varia de acordo com a composição da formulação. Normalmente, quanto menor a atividade de solubilização e/ou superfície da mistura, maior é a quantidade de força necessária para reduzir/romper as partículas da emulsão em nanogotas (Ali et al., 2017; Jintapattanakit, 2018).

Da mesma forma, a sensibilidade do sistema de nanoemulsão aos ciclos de temperatura está inversamente ligada à concentração do(s) surfactante(s) não iônico(s) presente(s) (Jintapattanakit, 2018). O número de ciclos necessários para estabilizar a nanoemulsão diminui com o aumento da quantidade de surfactante (Anton et al., 2007). Os principais surfactantes utilizados em sistemas emulsificantes são emulsificantes e coemulsificantes de lipídios/óleos (Pouton; Porter, 2008; Singh et al., 2009) (Ver Quadro 2).

Quadro 2 – Surfactantes amplamente utilizados em nanoemulsões

Nome da marca/definição química	Componentes	Valor EHL
Tween 20 (T20) / Monolaurato de sorbitano PEG-20	Emulsificante	16,7
Tween 60 (T60) / Polissorbato 60	Emulsificante	14
Tween 80 (T80) / Monooleato de sorbitano PEG-20	Coemulsificante	15
Span 20 (S20) / Monolaurato de sorbitano	Emulsificante	8,6
Span 60 (S60) / Monoestearato de sorbitano	Coemulsificante	4,7
Span80 (S80) / Monooleato de sorbitano	Coemulsificante	4,3
Éter laurílico Brij-30 / PEG-4	Emulsificante	9,7
Cremophor-EL, Cremophor-ELP Óleo de rícino / PEG-35	Emulsificante	12–14

Fonte: Adaptado de Preeti et al., 2023.

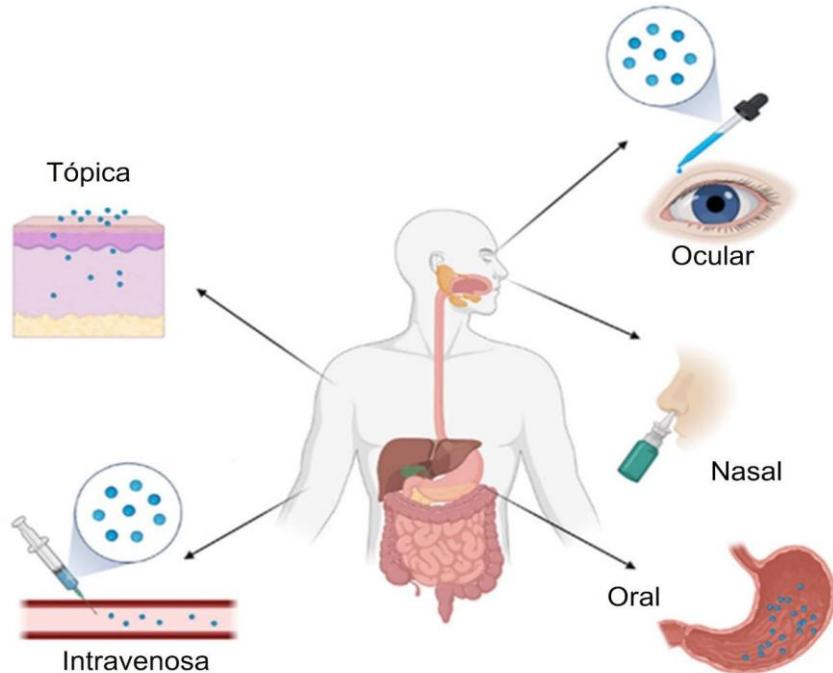
1.5.1.3 Aplicações farmacêuticas

As nanoemulsões são uma plataforma atraente para desenvolver nanofármacos eficazes para administração de medicamentos. A preparação fácil e as propriedades bem compreendidas de emulsões e surfactantes fornecem uma estrutura flexível para desenvolver uma gama de nanomedicamentos. Seu pequeno tamanho permite que penetrem profundamente nos tecidos, prolonguem sua circulação e tenham interações únicas (Wilson et al., 2022).

É por isso que, as nanoemulsões são utilizadas para administrar medicamentos, pois aumentam a solubilidade de compostos hidrofóbicos, melhoram

o perfil farmacocinético e reduzem os efeitos adversos apresentados pelos pacientes. Podem ser administradas aos pacientes por diversas vias ver Figura 2.

Figura 2 – Vias de administração de medicamentos em nanoemulsão



Fonte: elaborado pela própria autora.

As nanoemulsões são usadas em diversas aplicações, incluindo entrega de fármacos anticâncer, terapias antimicrobianas, agentes anti-inflamatórios e formulações cosméticas para melhorar a penetração dérmica (Lala; Awari, 2014; Pawar et al., 2014; Hussain et al., 2016; Silva et al., 2022). Envolve o uso de formulações de nanoemulsão para a administração de medicamentos controlados e direcionados nas seguintes vias de administração:

- *Administração tópica e transdérmica:* as nanoemulsões são perfeitas para aplicações tópicas e transdérmicas, pois podem melhorar a penetração dos componentes ativos na pele. Eles são eficazes na administração de medicamentos lipofílicos e hidrofílicos (Preeti et al., 2023).
- *Administração via intravenosa:* é ideal para medicamentos em que os efeitos são necessários imediatamente, à medida que o medicamento entra na circulação ou a biodisponibilidade do medicamento no intestino é baixa devido à absorção ou degradação lenta (Bardal; Waechter; Martin et al., 2011).
- *Administração via parenteral:* são medicamentos por meio da pele para a circulação sistêmica em uma variedade de doenças crônicas (Müller-Goymann,

2004; Khanna et al., 2018). A via parenteral tem a vantagem da distribuição contínua controlada pelo medicamento por um período de tempo mais longo, mesmo quando a autoadministração pode não ser possível. As nanoemulsões têm uma sensação agradável na pele, graças à sua transparência e fluidez (Prakash; Thiagarajan, 2011).

- *Administração via ocular:* ao encapsular medicamentos em gotículas em nanoescala, as nanoemulsões conseguem penetrar efetivamente na superfície ocular e manter um período de residência mais longo. As nanoemulsões são carreadores adaptáveis para uma variedade de agentes terapêuticos utilizados em oftalmologia, pois podem incluir medicamentos hidrofílicos e hidrofóbicos. Essas formulações abordam um problema comum nas terapias oftálmicas convencionais, pois são frequentemente menos viscosas e mais fáceis de administrar pelos pacientes (Dahir; Ai-Nima; Ai-Bazzaz et al., 2021).
- *Administração via intranasal:* devido à menor atividade enzimática, ao maior número de sítios imunoativos e à permeabilidade da camada epitelial, a cavidade nasal constitui um dos locais mais eficazes para a administração de fármacos (Pardridge, 1999). A região olfativa da mucosa nasal atua como um canal direto entre o nariz e o cérebro, permitindo que doenças como Alzheimer, enxaqueca, depressão, esquizofrenia, Parkinson e meningite sejam tratadas com nanoemulsões carregadas com medicamentos (Mistry; Stolnik; Illum, 2009; Csaba; Garcia-Fuentes; Alonso et al., 2009). Entre os métodos potenciais de administração, destacam-se os nanocarregadores que apresentam elevada capacidade de proteção de biomoléculas, favorecem a interação com as mucosas e direcionam antígenos para os tecidos linfoides (Preeti et al., 2023).
- *Administração por via oral:* a nanoemulsão pode aumentar a biodisponibilidade oral de medicamentos, aumentando a solubilidade e a estabilidade de medicamentos pouco solúveis no trato gastrointestinal (Ganta et al., 2010), é o método preferido devido à alta adesão dos pacientes aos regimes medicamentosos (Shahiwala, 2011).

1.5.1.4 Vantagens das nanoemulsões em relação a outros sistemas dispersos

Os seguintes benefícios explicam por que a nanoemulsão é atraente tanto na indústria cosmética quanto na área farmacêutica:

- *Maior estabilidade:* Diferentemente das emulsões convencionais, as nanoemulsões são menos propensas à separação de fases por fenômenos como coalescência, floculação ou sedimentação (creaming). O pequeno tamanho das gotículas reduz os efeitos da gravidade e aumenta a estabilidade cinética (Mason et al., 2006; Wang et al., 2007).
- *Maior biodisponibilidade e eficácia:* A área superficial significativamente maior das nanoemulsões facilita a absorção e penetração dos compostos ativos através de membranas biológicas, como a pele ou o epitélio intestinal. Isso melhora a biodisponibilidade de ingredientes pouco solúveis, graças à alta capacidade de dissolução e transporte de compostos lipofílicos uma vantagem crucial para a administração de medicamentos e nutracêuticos (Mou et al., 2008).
- *Controle das condições ambientais:* A instabilidade das nanoemulsões causada por variações de temperatura pode ser evitada com armazenamento em locais frescos e secos (Ye et al., 2024). Para aumentar ainda mais a estabilidade, é essencial utilizar materiais de embalagem adequados que ofereçam proteção contra luz, ar e umidade (Sharma et al., 2013; Tan et al., 2015; Onyeaka et al., 2022).
- *Administração controlada e direcionada de fármacos:* As nanoemulsões permitem a liberação gradual dos fármacos ao longo do tempo, promovendo um efeito terapêutico sustentado. Isso possibilita manter concentrações consistentes do medicamento na corrente sanguínea ou no local-alvo, por meio da modulação da liberação com o uso de surfactantes ou polímeros específicos (Adepu; Ramakrishna et al., 2021).
- *Versatilidade nas vias de administração:* A capacidade de serem administradas por diferentes vias é uma das principais vantagens das nanoemulsões. Elas podem ser utilizadas para entregar uma ampla gama de substâncias terapêuticas em diversos contextos médicos e cosméticos, o que favorece a adesão do paciente e melhora os resultados do tratamento (Elsewedy, 2025). Podem ser formuladas como géis, cremes, espumas, aerossóis, sprays, entre outras formas farmacêuticas (Zhang et al., 2014; Yukuyama et al., 2016).
- *Propriedades sensoriais aprimoradas:* As nanoemulsões podem mascarar eficazmente sabores metálicos e amargos de medicamentos, reduzindo efeitos

colaterais desagradáveis como náuseas e vômitos (Bhanushali et al., 2009; Khan et al., 2013).

- *Alternativa aos lipossomas e vesículas:* As nanoemulsões podem substituir lipossomas e vesículas, que apresentam baixa estabilidade. Em alguns casos, podem ser projetadas para formar glóbulos lamelares de cristais líquidos envolventes (Ammar et al., 2009).
- *Facilidade de produção:* Técnicas escaláveis como homogeneização de alta pressão, microfluidização e emulsificação ultrassônica permitem a produção de nanoemulsões tanto em escala industrial quanto laboratorial (Elsewedy, 2025).
- *Flexibilidade na formulação:* As nanoemulsões podem encapsular uma ampla variedade de componentes ativos, desde pequenas moléculas até macromoléculas como proteínas e ácidos nucleicos. Essa flexibilidade permite o desenvolvimento de formulações personalizadas para diferentes finalidades (Monge et al., 2022).

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material vegetal

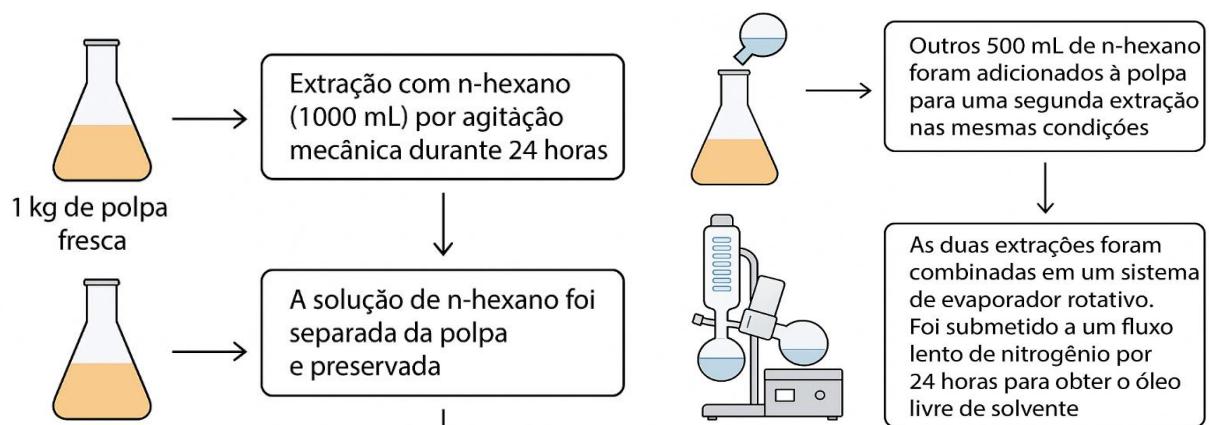
Os frutos de *Acrocomia aculeata* foram coletados em Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil (-20°.50'00.1"S, -54°.36'45.7" W) após a queda natural dos primeiros frutos maduros. A polpa dos frutos foi separada manualmente das sementes e preservada até a extração do óleo.

O Departamento de Botânica da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul confirmou a identificação da espécie sob o código de registro A8503E9. O acesso foi cadastrado na plataforma SISGEN do Ministério do Meio Ambiente (ANEXO A).

2.2 Extração do óleo de bocaiúva

Um quilograma de polpa fresca da fruta foi colocado em um frasco de Erlenmeyer e extraído com n-hexano (1000 mL) por agitação mecânica durante 24 horas. A solução de n-hexano foi separada da polpa e preservada. Outros 500 mL de n-hexano foram adicionados à polpa para uma segunda extração nas mesmas condições. As duas extrações foram combinadas em um sistema de evaporador rotativo (Ika Werke, Alemanha). Foi submetido a um fluxo lento de nitrogênio por 24 horas para obter o óleo livre de solvente (Figura 3).

Figura 3 – Extração do óleo de bocaiúva



Fonte: elaborado pela própria autora.

2.3 Caracterização físico-química do óleo de *Acrocomia aculeata*

O índice de acidez, índice de iodo, índice de saponificação e o índice de peróxido, foram avaliados seguindo os protocolos da Farmacopeia Brasileira (ANVISA, 2019). A densidade relativa e o índice de refração do óleo de *Acrocomia aculeata* (OAA) foram avaliados de acordo com a Farmacopeia Americana (USP, 2020), descritos a continuação:

2.3.1 Determinação do índice de acidez

A determinação do índice de acidez foi calculada mediante a equação 1 e realizada a partir da pesagem de $2,00 \pm 0,05$ g de óleo, transferidos para um frasco Erlenmeyer de 125 mL. Posteriormente, adicionaram-se 25 mL de uma mistura de éter etílico (Synth) e etanol (Synth), na proporção de 2:1 (v/v), juntamente com duas gotas de solução indicadora de fenolftaleína. A amostra foi titulada com solução padronizada de hidróxido de sódio 0,1 M. O ponto final da titulação foi determinado pelo aparecimento de uma coloração rósea persistente por aproximadamente 30 segundos.

O volume total de NaOH utilizado para a titulação foi utilizado para o cálculo do índice de acidez (Equação 1), conforme os procedimentos oficiais descritos pela American Oil Chemists' Society (AOCS, 2017) e pelo Instituto Adolfo Lutz (2008). Todas as determinações foram realizadas em triplicata.

Equação 1 – Índice de acidez

$$\text{Índice de acidez (mg de KOH/g de óleo)} = \frac{V * f * 5,61}{p}$$

Sendo:

V= volume (mL) de solução de hidróxido de sódio 0,1 M gasto na titulação

f= fator da solução de hidróxido de sódio

5,61= equivalente grama KOH

P= massa de amostra (g)

2.3.2 Determinação do índice de iodo

Foram pesados 0,25 g de óleo, utilizando-se uma balança analítica (Sartorius, Alemanha) com precisão de 0,005 em um frasco Erlenmeyer de 500 mL com tampa.

Em seguida, adicionaram-se 10 mL de tetracloreto de carbono (CCl_4) à amostra. Utilizando uma bureta, transferiram-se 25 mL da solução de Wijs para o frasco contendo o óleo. O sistema foi imediatamente tampado e agitado cuidadosamente por rotação, até a completa homogeneização. Posteriormente, a mistura foi mantida em repouso, ao abrigo da luz e à temperatura ambiente, por 30 minutos. Decorrido esse tempo, adicionaram-se 10 mL de solução de iodeto de potássio a 15% (m/v) e 100 mL de água recentemente fervida e fria à mistura.

A titulação foi então realizada com solução de tiossulfato de sódio 0,1 M, até o surgimento de uma coloração amarelada. Nesse ponto, adicionaram-se 2 mL de solução indicadora de amido a 1% (m/v), promovendo o aparecimento de uma coloração azul característica. A titulação prosseguiu até o desaparecimento completo da coloração azul. O ensaio foi executado em triplicata, sendo também preparada uma amostra em branco para controle analítico. Os procedimentos seguiram as recomendações da American Oil Chemists' Society (AOCS, 1995) e do Instituto Adolfo Lutz (2008). A determinação do índice de Iodo, então foi calculada com a seguinte equação:

Equação 2 – Índice de Iodo

$$\text{Índice de Iodo (g iodo / 100g óleo)} = \frac{[(Vb - Va)] * M * 12,69}{P}$$

Sendo:

M= concentração molar da solução de tiossulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$)

Vb= volume (mL) de tiossulfato de sódio gasto na titulação do branco em mililitros

Va= volume (mL) de tiossulfato de sódio gasto na titulação da amostra em mililitros

P= massa da amostra em gramas

2.3.3 Determinação do índice de saponificação

A determinação do índice de saponificação foi conduzida conforme os métodos descritos pela AOCS (1993) e pelo Instituto Adolfo Lutz (2008). Inicialmente, foram adicionados $4,00 \pm 0,05$ g de amostra de óleo a um tubo de ensaio de 100 mL, juntamente com 50 mL de solução alcoólica de hidróxido de potássio (KOH) (Synth). Os tubos foram submetidos a um sistema de refluxo, mantido a 100 °C por uma hora,

assegurando a completa saponificação dos ácidos graxos presentes na amostra. Após o término do aquecimento, o frasco foi resfriado à temperatura ambiente.

Em seguida, adicionou-se 1 mL de solução indicadora de fenolftaleína, e a amostra foi titulada com solução de ácido clorídrico 0,5 M (Dinâmica) até o desaparecimento da coloração rósea, indicando o ponto final da titulação. O índice de saponificação, foi calculado com a seguinte equação:

Equação 3 – Índice de saponificação

$$\text{Índice de saponificação (mg de KOH/g de óleo)} = \frac{28,05 * F * (B - A)}{p}$$

Sendo:

A= volume solução de ácido clorídrico 0,5 M gasto na titulação da amostra

B= volume solução de ácido clorídrico 0,5 M gasto na titulação do branco

F= fator da solução de HCl 0,5 M

P= massa de óleo (g)

2.3.4 Determinação do índice de peróxido

O índice de peróxido (IP) determina a concentração de hidroperóxido, os produtos primários da oxidação.

Em um frasco Erlenmeyer de 250 mL, pesar, com exatidão, cerca de 5 g de amostra. Adicionar 30 mL de uma mistura de ácido acético glacial e clorofórmio (3:2), agitar e adicionar 0,5 mL de solução saturada de iodeto de potássio. Agitar por um minuto e adicionar 30 mL de água. Titular lentamente com tiossulfato de sódio 0,01 M SV, sob agitação constante, até que a coloração amarela desapareça. Adicionar 5 mL de amido SI e continuar a titulação, sob agitação vigorosa, até que a coloração azul desapareça. Realizar ensaio em branco (o volume gasto no branco não deve exceder 0,1 mL). O cálculo do índice de peróxido foi feito por meio da Equação 4:

Equação 4 – índice de peróxido

$$\text{Índice de peróxido (meq/kg de óleo)} = M \frac{V - Vb}{Ma} \times 1000$$

Sendo:

M= molaridade do tiossulfato (mol/L)

V= volume de tiosulfato gasto na titulação (ml)

Vb= volume de tiosulfato gasto na titulação do branco (ml)

Ma= massa da amostra (g)

2.3.5 Densidade Relativa

A densidade relativa do óleo foi determinada pelo método do picnômetro, a 25 °C, conforme o procedimento descrito pela AOCS (1990b). Inicialmente, determinou-se a massa de um picnômetro de vidro de 10 mL vazio perfeitamente limpo, utilizando uma balança analítica ($e=0,0001g$). Em seguida, mediram-se as massas do picnômetro preenchido com óleo de bocaiúva e com água Mili-Q, respectivamente. Para garantir a estabilização térmica, os picnômetros tampados foram mantidos em um banho termostatado a $25 \pm 0,1$ °C por 30 minutos.

A densidade relativa do óleo foi então calculada de acordo com a Equação 5, considerando as massas obtidas para o óleo e para a água. Todas as determinações foram realizadas em triplicata, assegurando a precisão e reprodutibilidade dos resultados.

Equação 5 – Densidade relativa

$$D_{25^{\circ}C} = \frac{A - B}{C}$$

Sendo:

A= massa do recipiente contendo óleo

B= massa do recipiente vazio

C= massa da água à temperatura de 25°C.

2.3.6 Determinação do índice de refração

A determinação do índice de refração foi realizada utilizando um refratômetro de Abbé (TECNAL, Brasil). Inicialmente, o equipamento foi ajustado com água destilada a 40 °C, garantindo a estabilização térmica antes da calibração, conforme as recomendações da AOCS (1990a). Após a calibração, os prismas do refratômetro foram cuidadosamente limpos e completamente secos, sendo então aplicadas gotas suficientes da amostra até a cobertura total da superfície prismática. Após dois

minutos de estabilização, a luz foi ajustada para possibilitar a leitura precisa do índice de refração. Todas as determinações foram realizadas em triplicata, assegurando a reprodutibilidade dos resultados.

2.4 Determinação da composição química do óleo de bocaiuva

2.4.1 Composição de ácidos graxos

Foi realizado um processo de derivatização para melhorar a estabilidade das amostras de bocaiúva. Um grama de óleo de bocaiúva foi dissolvido em n-hexano e agitado em vórtex por 5 minutos. A fase hexânica foi separada por centrifugação, transferida para um tubo de derivatização e seca sob uma corrente de nitrogênio por 24 horas. Em seguida, 3 mL de uma solução metanólica de NaOH a 2% foram adicionados ao tubo. O tubo foi hermeticamente fechado e aquecido a 85 °C por 3 minutos. Após resfriamento à temperatura ambiente, 2 mL de uma solução de BF3/metanol foram adicionados. O tubo foi novamente fechado e aquecido por 25 minutos.

Depois de arrefecer, a solução foi extraída com 5 mL de n-hexano e centrifugada. 20 μ L de sobrenadante (fase hexano) foram injetados diretamente no sistema GC-MS (cromatógrafo a gás da série Mega 2 acoplado a um espectrômetro de massa SHIMADZU GC-MS-QP500 (GC-MS) (Japão)) (Moigradean et al., 2013). Uma coluna capilar de 30 m \times 0,32 mm com uma camada de 0,25 mm de espessura (66DB-5MS, Agilent Technologies, EUA) foi usada como fase estacionária. Gás hélio foi usado como gás transportador a uma taxa de fluxo de 1,0 mL/min com uma razão de divisão de 1:10. A temperatura do injetor foi ajustada para 250 °C. A temperatura do forno foi definida para 130 °C durante 10 min e, em seguida, aumentada para 250 °C a uma taxa de 5 K/min, mantendo a temperatura final durante 10 min.

Os espectros de massa foram obtidos utilizando uma faixa de massa de m/z 40–500, uma temperatura de interface de 250 °C e uma temperatura da fonte de íons de 220 °C. O tempo de corte do solvente foi de 3 minutos e o tempo do evento foi de 0,20 minutos. A velocidade de varredura foi definida em 2.500 mL/min. A composição (em porcentagem) foi calculada usando o método de normalização de pico.

2.4.2 Determinação do teor fenólico

O total de fenóis presentes no OAA foi avaliado utilizando o método espectrofotométrico de Folin-Ciocalteu. Neste método, 3 mL de óleo de bocaiúva são misturados com 10 mL de uma solução de etanol a 75%. A mistura foi agitada em um agitador mecânico por 2 horas e deixada em repouso no escuro por 24 horas. O líquido foi então centrifugado a 5000 rpm (LKP, Brasil). Alíquotas de 1 mL da fase etanólica foram utilizadas para análise.

A curva de calibração foi construída utilizando o método de adição padrão e um material de referência padrão (Sigma, EUA). Os resultados foram expressos como equivalente de ácido gálico.

2.4.3 Determinação do teor de carotenoides

O teor de carotenoides foi avaliado espectrofotometricamente (Shimatsu, Japão) seguindo o procedimento descrito por Rodriguez-Amaya, (2001). Foi utilizado o coeficiente de extinção molar do β -caroteno (β -C) em n-hexano a 453 nm (2592 $\text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$). O teor de carotenoides totais (CT), expresso como β -caroteno, foi calculado pela seguinte equação:

Equação 6 – Teor de carotenoides

$$CT \text{ } (\mu\text{g}/100\text{g}) = \frac{A * V * 10000}{(\varepsilon * m)}$$

Sendo:

A= absorvância da amostra

V= volume da amostra

ε = absorvância molar do β -caroteno em n-hexano a 453 nm

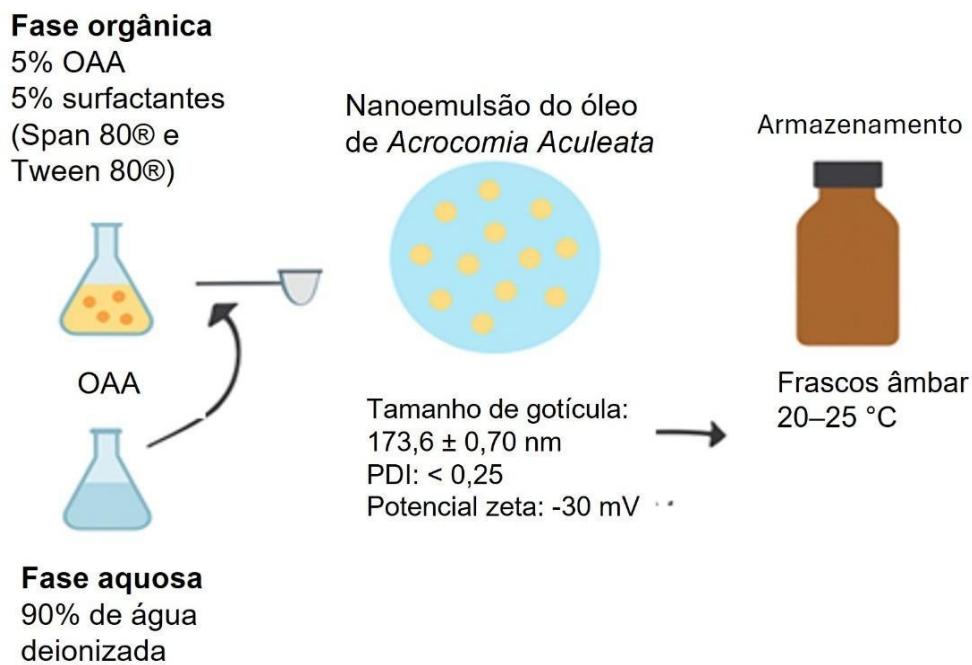
m= massa da amostra (Rodriguez-Amaya, 2001).

2.5. Formulação da nanoemulsão de *Acrocomia aculeata*

A nanoemulsão de óleo de *Acrocomia aculeata* (NEAA) foi preparada usando o método de inversão de fase (Ostertag; Weiss; McClements, 2012; Prada et al., 2023). As formulações compreendiam 5% p/p de óleo de bocaiúva, 5% de surfactantes (Span 80®: Tween 80®) e 90% de água desionizada. A fase orgânica, composta por óleo de bocaiúva e surfactantes, foi agitada a 400 rpm a 35 °C por 20 min. A fase aquosa

(água deionizada com condutividade abaixo de 0,4 μ S e pH 6,5) foi adicionada à fase orgânica a 1 mL/min sob agitação magnética contínua (400 rpm). A agitação foi mantida por 20 min após a adição do volume total de água. Finalmente, o volume inicial da nanoemulsão (50 mL) foi restaurado com água deionizada (Amado et al., 2020) (Figura 4).

Figura 4 – Procedimento de preparação da nanoemulsão de óleo de *Acrocomia aculeata*



Fonte: elaborado pela própria autora.

2.5.1 Equilíbrio hidrofílico-lipofílico requerido (EHLr)

O método descrito por Griffin (1954) foi empregado para determinar o valor do equilíbrio hidrofílico-lipofílico requerido (EHLr) para a adequada emulsificação do óleo de bocaiúva. Um conjunto de nanoemulsões foi preparado usando valores de EHL de 4,3 a 15, obtidos pela mistura de diferentes proporções de Span 80® (EHL 4,3) e Tween 80® (EHL 15). A temperatura foi mantida a 25 ± 1 °C. A mistura de surfactantes que produziu a nanoemulsão estável com o menor tamanho de gotícula foi selecionada como o (EHLr) para emulsionar o óleo de bocaiúva (Griffin, 1954).

2.5.2 Tamanho de partícula e índice de polidispersão

O tamanho de partícula e o índice de polidispersão foram medidos pela técnica de espalhamento dinâmico da luz (DLS), utilizando o equipamento Zetasizer (Malvern, UK). A nanoemulsão foi diluída apropriadamente com água Mili-Q (1:25 v:v). As leituras foram realizadas em um comprimento de onda do laser de 633 nm, 173° de ângulo de espalhamento, a 25°C. O comprimento de onda do laser foi equilibrado por 30 minutos antes da medição. As medições foram feitas em triplicata e os valores reportados como a média e o desvio padrão (Rodriguez-Amado et al., 2017).

2.5.3 Potencial zeta

O potencial zeta foi determinado por espalhamento eletroforético de luz com um instrumento Zetasizer Nano-ZS (Malvern, Reino Unido). As amostras foram transferidas para cubetas de policarbonato com eletrodos de ouro (DTS1060). As amostras foram diluídas 1:9 (v/v) em água ultrapura e as medidas foram realizadas a 25°C, utilizando uma tensão de 150 V. Todas as medições foram realizadas em triplicata e os resultados foram apresentados como média ± desvio padrão (Amado et al., 2020).

2.5.4 Estabilidade de prateleira

A NEAA selecionada foi transferida para um frasco âmbar e armazenada a 25 ± 2 °C por 180 dias. O tamanho das gotículas, o índice de polidispersão e o potencial zeta foram medidos aos 0, 15, 45, 90 e 180 dias. As medições foram realizadas em triplicata e os resultados foram apresentados como média ± desvio padrão.

Efeito da temperatura

O efeito da temperatura (entre 10 e 70 °C) no tamanho de partículas foi avaliado nos mesmos intervalos de tempo mencionados acima. As medições foram realizadas com o instrumento Zetasizer (Malvern, Reino Unido). A nanoemulsão foi equilibrada a temperaturas de 10, 20, 30, 40, 50, 60 e 70 °C por 5 minutos antes de cada medição (Amado et al., 2020).

2.6 Atividade biológica *in vitro*

2.6.1 Atividade hemolítica

A atividade hemolítica foi avaliada usando uma suspensão de eritrócitos murinos, conforme descrito por Amado et al., 2020. Resumidamente, 190 µL de suspensão de eritrócitos foram adicionados aos poços de uma placa de policarbonato de 96 poços. Em seguida, 10 µL de solução de nanoemulsão em diferentes concentrações em tampão PBS (0, 5, 10, 20 e 50 µg/mL) foram adicionados a cada poço (Amaral et al., 2011). As placas foram incubadas por 1 hora a 37 °C e centrifugadas a 3000 rpm a 5 °C por 15 minutos. Após a centrifugação, a concentração foi suspensa em 50 mL de solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,4). A quantidade de hemoglobina foi determinada a 540 nm utilizando um detector multimodo docetaxel (DTX) 880 (Beckman, Reino Unido). Uma solução de 10 µg/mL de Triton X-100 foi utilizada como controle positivo e 10 µL de PBS foram utilizados como controle negativo. O ensaio foi realizado em triplicata. A atividade hemolítica (% de hemólise) foi calculada utilizando:

Equação 7 – Porcentagem de hemólise

$$\% \text{ Hemólise} = \frac{AM - AS}{AC - AS} \times 100$$

Sendo:

AM= absorvância da amostra

AS= absorvância do solvente

AC= absorvância do controle positivo (Ostertag; Weiss; McClements, 2012; Prada et al., 2023).

2.6.2 Atividade citotóxica

A atividade citotóxica da NEAA foi avaliada em macrófagos murinos da linhagem J774 (ATCC EUA) de acordo com a técnica descrita por Nakayama et al, (1997). A estaurosporina (5 µg/mL) foi usada como controle positivo, enquanto as células da cultura sem a nanoemulsão serviram como controle negativo. Diferentes concentrações da nanoemulsão (1,65, 3,30, 6,60, 12,5, 25, 50 e 100 µg/mL) foram adicionadas às células cultivadas e mantidas em contato por 24 horas. Os ensaios foram realizados em triplicata, e a viabilidade celular foi expressa como uma

porcentagem de acordo com as diretrizes da Organização Internacional de Normalização ISO 10993-5 (ISO, 2009).

2.7 Atividade antinflamatória

2.7.1 Animais

O efeito anti-inflamatório foi avaliado utilizando o modelo de edema de pata induzido por carragenina (Winter; Risley; Nuss, 1962). Foram utilizados ratos suíços fêmeas com seis a oito semanas de idade e pesando entre 22 e 28 g. Os animais foram aclimatados em condições de laboratório ($25 \pm 3^\circ\text{C}$, $65 \pm 5\%$ de umidade) com um ciclo luz/escuridão de 12/12 h. Os animais tiveram acesso livre a comida e água o tempo todo e foram privados de comida 6 horas antes do experimento.

2.7.2 Protocolo do edema de pata induzido por carragenina

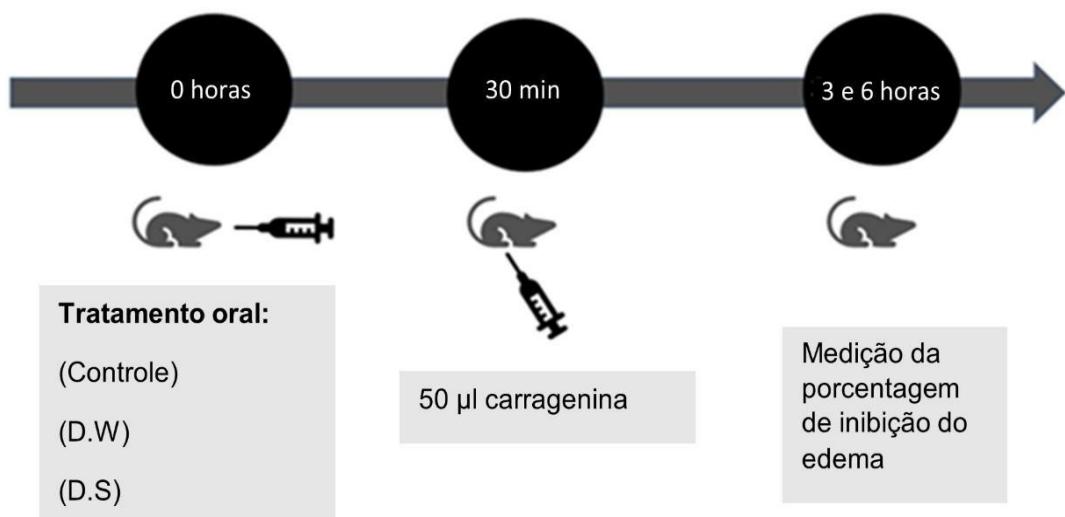
Foram formados oito grupos experimentais aleatoriamente, com cinco animais por grupo ($n = 5$). Os grupos 3, 4, 5, 6, 7 e 8 receberam as substâncias em teste (diclofenaco sódico, OAA ou NEAA) 30 minutos antes da indução do edema. O grupo 1 recebeu um placebo (obtido nas mesmas condições, mas sem AAO) e o grupo 2 recebeu apenas carragenina. O quadro 3 detalha as doses correspondentes de cada tratamento. O experimento foi conduzido de acordo com a Figura 5.

Quadro 3 – Grupos experimentais e tratamento na indução do edema de pata induzido por carragenina

Grupos (n=5)	Tratamento oral	Indução do edema
Grupo 1 (Controle) (mg/kg)	50	-
Grupo 2 (D.W) (μL)	200	50 μl carragenina
Grupo 3 (D.S) (mg/kg)	50	
Grupo 4 (OAA) (mg/kg)	100	
Grupo 5 (NEAA) (mg/kg)	5	
Grupo 6 (NEAA) (mg/kg)	10	
Grupo 7 (NEAA) (mg/kg)	20	
Grupo 8 (NEAA) (mg/kg)	50	

= 50 μl de solução salina injetada; D.W= água destilada; D.S= diclofenaco sódico; OAA= óleo de *Acrocomia aculeata*; NEAA= nanoemulsão de óleo de *Acrocomia aculeata*.

Figura 5 – Esquema representativo do protocolo experimental do edema de pata induzido por carragenina



D.W.= água destilada; DS= diclofenaco sódico; OAA= óleo de *Acrocomia aculeata*; NEAA= nanoemulsões de óleo de *Acrocomia aculeata*.

Fonte: elaborado pela própria autora.

O volume do edema foi medido por pletismometria (NovaLab, Brasil) 3 e 6 horas após a injeção de carragenina (Pitsillides, 2004). A inibição do edema de pata foi expressa (em porcentagem) como a diferença entre o valor controle (volume da pata de cada animal antes da injeção de carragenina) e os volumes medidos em cada momento após os tratamentos (Griffin, 1954). A expressão dos resultados obtidos foi calculada utilizando a seguinte equação:

Equação 8 – Porcentagem de inibição do edema

$$\% \text{ Inibição do edema} = 100 \left(\frac{1 - (a - x)}{b - y} \right)$$

Sendo:

a= volume médio da pata traseira do grupo de teste/padrão após a injeção de carragenina

b= volume médio da pata traseira dos animais do grupo de controle positivo após a injeção de carragenina

x = volume médio da pata traseira dos animais do grupo de teste/padrão antes da injeção de carragenina

y= volume médio da pata traseira dos animais do grupo de controle positivo antes da injeção de carragenina (Preté et al., 2002).

2.8 Análise estatística

Foi realizada uma ANOVA unidirecional seguida do teste HSD de Tukey para determinar diferenças estatísticas significativas entre as médias da inflamação nos diferentes grupos experimentais. Foi usado um nível de significância (p) menor que 0,05. O software StatGraphics® Centurion XV.1 (StatEase, EUA) foi utilizado para as análises.

2.9 Aprovação ética

Todos os experimentos foram realizados de acordo com o Comitê de Ética para o Uso Experimental de Animais da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul, Brasil (número de referência: 1.250/2022) (ANEXO B).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Propriedades físico-químicas do óleo de *Acrocomia aculeata*.

Foram avaliados os principais parâmetros físico-químicos do óleo de bocaiúva, incluindo índice de acidez, índice de iodo, índice de saponificação, índice de peróxido, densidade relativa e índice de refração. A tabela 1 sintetiza as características físico-químicas do óleo de bocaiuva.

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas do óleo da polpa do fruto da *Acrocomia aculeata*

Propriedade	Valor
Índice de acidez (mg/100 g)	0,92 ± 0,10
Índice de iodo (g I ₂ /100 g)	74,50 ± 1,50
Índice de saponificação (mg KOH/g)	133,00 ± 4,50
Índice de peróxido (mEq/Kg óleo)	4,50 ± 0,40
Densidade relativa (30°C)	0,9000 ± 0,0001
Índice de refração (30°C)	1,456 ± 0,001

O índice de acidez, utilizado como indicador da qualidade e do estado de conservação de óleos e gorduras, reflete o grau de hidrólise dos triglicerídeos e a presença de ácidos graxos livres, estando diretamente associado a processos de oxidação e deterioração. O óleo de bocaiúva apresentou índice de acidez de 0,92 ± 0,10 mg de KOH/g. Esse valor é parecido do observado para o óleo de oliva extravirgem (0,8–1,0 mg KOH/g), que é reconhecido por sua alta qualidade e estabilidade (Verdú, 2016; Prada et al., 2025). Em contraste, óleos como o de soja e de girassol frequentemente apresentam índices de acidez mais elevados, variando entre 1,5 e 2,5 mg KOH/g, especialmente quando submetidos a armazenamento prolongado (OMS; FAO, 2019).

O índice de iodo é associado ao grau de insaturação dos ácidos graxos, e é relevante estimar a suscetibilidade do óleo à oxidação. Óleos ricos em ácidos graxos monoinsaturados, como o de bocaiúva e o de oliva, tendem a apresentar valores moderados de índice de iodo, indicando equilíbrio entre estabilidade oxidativa e teor de insaturação, enquanto óleos poli-insaturados, como o de soja e o de linhaça,

exibem índices de iodo mais elevados, refletindo maior predisposição à oxidação (OMS; FAO, 2019).

O índice de iodo obtido foi de $74,50 \pm 1,50$ g I₂/100 g, dentro da faixa de 58–75 g I₂/100 g estabelecida pela OMS/FAO para óleos com alto teor de ácido oleico (OMS; FAO, 2019). Esse resultado indica que o óleo apresenta um alto grau de insaturação, comparável ao observado em óleos tradicionais ricos em ácido oleico, como azeite de oliva extravirgem, óleo de palma e óleo de amêndoas.

Óleos com alto grau de insaturação apresentam estabilidade oxidativa moderada, já que os ácidos graxos monoinsaturados são menos suscetíveis à oxidação do que os poli-insaturados, mas mais suscetíveis que os saturados, o que condiz com os valores moderados de índice de peróxido observados neste estudo ($4,50 \pm 0,40$ mEq/Kg), indicando boa conservação do óleo, medida crítica para avaliar o estado oxidativo de um óleo, já que, os peróxidos (R±OOH) são produtos primários da reação formados durante os estágios iniciais da oxidação, eles se decompõem facilmente em produtos secundários, a maioria dos quais, especialmente os aldeídos, possuem sabores desagradáveis. Além do sabor rançoso, a oxidação lipídica também causa perda de vitaminas e formação de substâncias potencialmente tóxicas (Kong; Singh, 2011). Valores acima de 10 mEq/kg sugerem deterioração oxidativa (Kumari et al., 2025).

O índice de saponificação ($133,00 \pm 4,50$ mg KOH/g) e o baixo índice de acidez ($0,92 \pm 0,10$) também são característicos de óleos de alta qualidade, sugerindo mínima presença de ácidos graxos livres e baixa degradação por hidrólise. Esses parâmetros são relevantes não apenas para a estabilidade do óleo, mas também para seu potencial uso em aplicações nutracêuticas e cosméticas, em que pureza e estabilidade química são cruciais.

Outros indicadores de qualidade, como a densidade relativa ($0,9000 \pm 0,0001$), e o índice de refração ($1,456 \pm 0,001$), confirmam a pureza do óleo. Valores similares de índice de refração foram encontrados por Coimbra e Jorge (2011) para óleo de *Acrocomia aculeata* ($1,46 \pm 0,01$), reforçando a consistência desses parâmetros entre diferentes estudos.

3.2 Composição química do óleo de bocaiuva

3.2.1 Perfil lipídico

A Tabela 2 apresenta o perfil de ácidos graxos do OAA, obtido por cromatografia gasosa, o ácido oleico é o principal componente entre os ácidos graxos monoinsaturados (73,79%), representando 71,25% da composição total do óleo. Essa alta concentração de ácido oleico posiciona o óleo de bocaiúva como uma alternativa promissora para a prevenção de doenças cardiovasculares, devido às propriedades cardioprotetoras associadas a esses ácidos graxos.

Tabela 2 – Perfil lipídico do óleo da polpa do fruto da *Acrocomia aculeata*

Ácidos graxos	Cadeia	Rt	Ri	Teor (%)
Saturados				
Ácido hexanoico (caprônico)	C6:0	5.15	974	0,22 ± 0,02
Ácido octanôico (caprílico)	C8:0	7.26	1169	0,25 ± 0,02
Ácido decanôico (cáprico)	C10:0	11.55	1365	0,13 ± 0,01
Ácido dodecanôico (láurico)	C12:0	15.95	1548	0,85 ± 0,01
Ácido tetradecanôico (mirístico)	C14:0	21.49	1747	0,70 ± 0,01
Ácido hexadecanôico (palmítico)	C16:0	27.86	1970	16,52 ± 0,15
Ácido octadecanôico (esteárico)	C18:0	33.28	2164	4,11 ± 0,15
Ácido eicosanôico (araquídico)	C20:0	35.37	2369	0,20 ± 0,03
Ácido docosanôico (behénico)	C22:0	41.58	2562	0,06 ± 0,03
Subtotal				23.04
Monoinsaturados				
Ácido cis-9-hexadecenôico (palmitoleico)	C16:1	25.36	1939	2,54 ± 0,01
Ácido cis-9-octadecenôico (oleico)	C18:1	30.75	2241	71,25 ± 2,21
Subtotal				73,79
Poliinsaturados				
Ácido cis-9,12-octadecadienôico (linoleico)	C18:2	25.36	2154	0,80 ± 0,04

Ácido cis-octadeca-9,12,15-trienoico (linolênico)	C18:3	30.75	2176	2,20 ± 0,33
Subtotal				3.00
Ácidos graxos totais				> 99,83%

Rt: tempo de retenção, Ri: índice de retenção da literatura (do livro eletrônico de química do NIST, SRD 69). (n = 3).

Estudos recentes indicam que o consumo de óleos ricos em ácido oleico pode reduzir os níveis de colesterol LDL e melhorar a função endotelial (Prada et al., 2025). Além disso, comparações com outros óleos vegetais amplamente consumidos, como azeite de oliva, óleo de soja, milho, girassol e linhaça, demonstram que o óleo de bocaiúva possui uma concentração de ácidos graxos monoinsaturados superior à encontrada nesses óleos, reforçando seu potencial como fonte saudável de lipídios.

O óleo de bocaiúva utilizado neste estudo demonstrou excelente qualidade, conforme avaliado pelos parâmetros estabelecidos para avaliação de óleos vegetais relatados na literatura (Sorita et al., 2024). Os resultados obtidos são consistentes com as descobertas de HIANE et al. (2015) e Lieb et al. (2019), que também observaram uma alta concentração de ácidos graxos monoinsaturados na polpa do fruto. Amaral et al. (2017) identificaram um notável teor de ácido oleico de 69,07% no óleo da polpa de *Acrocomia aculeata*.

Pequenas discrepâncias na composição podem ser atribuídas a variações nas condições ambientais, como temperatura e duração da secagem da polpa antes da extração do óleo. Além disso, a técnica de extração específica empregada pode influenciar a degradação dos lipídios e promover a formação de ácidos graxos livres (Sorita et al., 2024). Apesar dessas variações, os perfis de composição permanecem comparáveis, ressaltando as características químicas distintivas do óleo estudado.

Estudos recentes corroboram esses achados e ampliam o entendimento sobre as propriedades do óleo de bocaiúva. Por exemplo, Sorita et al. (2024) realizaram uma extração enzimática aquosa do óleo da polpa de macaúba, obtendo rendimentos elevados e destacando a presença significativa de ácidos graxos insaturados, especialmente o ácido oleico, o que reforça a qualidade nutricional do óleo. Além disso, Sant'ana et al. (2024b) investigaram os efeitos do óleo de polpa de macaúba

na saúde intestinal de camundongos alimentados com dieta rica em gordura, observando melhorias na composição da microbiota intestinal e na morfologia da barreira intestinal, sugerindo potenciais benefícios para a saúde digestiva.

Além disso, Lescano et al. (2015) avaliaram a atividade anti-inflamatória do óleo micro encapsulado de *Acrocomia aculeata* em ratos Wistar, observando uma inibição significativa da migração de leucócitos induzida por carragenina, indicando um potencial terapêutico relevante. Esses estudos ampliam a compreensão sobre os efeitos benéficos do óleo de bocaiúva, destacando seu potencial aplicação em estratégias para a promoção da saúde intestinal e no desenvolvimento de formulações farmacêuticas com propriedades anti-inflamatórias.

3.2.2 Polifenóis e carotenoides

A presença de polifenóis e carotenoides confere não só benefícios biológicos, mas também contribui para a cor, sabor/aroma e resistência à oxidação do óleo (estimação de vida útil, menor formação de peróxidos ou hidroperóxidos, etc.). Quando estes compostos são degradados, ocorre perda de atividade antioxidante, desenvolvimento de rancidez e potencial diminuição de propriedades funcionais. Estudos com batata-doce de polpa alaranjada, papaia, tubérculos tropicais, demonstram que tratamentos térmicos e condições de armazenamento impactam fortemente os níveis desses metabolitos e na capacidade antioxidante aferida (Donado-Pestana et al., 2012).

Neste estudo, o óleo de bocaiúva contém vários compostos antioxidantes, como polifenóis e carotenoides (Tabela 3) que proporcionam uma grande estabilidade ao óleo, (Del Río et al., 2016; Lieb et al., 2019; Souza et al., 2015). Esses compostos têm o potencial de melhorar a resposta imunológica, reduzir o risco de doenças degenerativas e contribuir para a atividade anti-inflamatória ao inibir citocinas ou mediadores inflamatórios em modelos celulares ou animais (Krayem et al., 2025; Ávila-Gálvez et al., 2024), assim como atividade antioxidante por meio de diferentes ensaios in vitro (por exemplo, DPPH, ABTS, FRAP) (De Oliveira et al., 2024; Lescano et al, 2015), reduzindo o uso de anti-inflamatórios (Hussain et al., 2016).

Tabela 3 – Conteúdo de polifenóis e carotenoides no óleo de bocaiuva

Propriedade	Valor (mg/100g)
Carotenóides totais	0.27 ± 0.01
Polifenóis	12,60 ± 0,30

Carotenoides, especialmente β -caroteno, luteína, licopeno e outros carotenoides provitamina A, além de contribuir com a cor dos óleos/frutos, desempenham papel significativo na eliminação de espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio, protegendo lipídeos, proteínas e DNA da oxidação. Estudos recentes em alimentos tropicais demonstram que o processamento térmico ou condições de armazenamento podem diminuir esses compostos, o que ressalta sua relevância para estabilidade e qualidade do óleo (Donado-Pestana et al., 2012;).

A coloração alaranjada característica do óleo de bocaiúva está diretamente relacionada a esses pigmentos lipofílicos, especialmente carotenoides, e aos compostos fenólicos, que também podem conferir benefícios nutracêuticos e funcionais (Ramos et al., 2008). Estudos recentes mostram que óleos ricos em carotenoides e polifenóis apresentam maior estabilidade oxidativa e capacidade antioxidante *in vitro*, sugerindo efeito protetor contra o estresse oxidativo em sistemas biológicos (Sant'ana et al., 2024a; Prada et al., 2025).

Em conjunto, os resultados físico-químicos demonstram que o óleo de bocaiúva apresenta propriedades comparáveis a óleos vegetais de referência, com perfil lipídico equilibrado, baixo índice de acidez e bom conteúdo de metabolitos bioativos, tornando-o um óleo de alta qualidade com potencial funcional e nutracêutico. Esses resultados se enquadram nos valores de referência estabelecidos para óleos ricos em ácidos oleicos, como o azeite de oliva extravirgem, o óleo de palma e o óleo de amêndoas (OMS; FAO, 2019). A presença de polifenóis e carotenoides também foi identificada neste óleo (ver Tabela 5).

3.3 Equilíbrio Hidrofílico-Lipofílico requerido do óleo de bocaiuva

O desenvolvimento de nanoemulsões requer a determinação de parâmetros-chave da formulação, incluindo o equilíbrio hidrofílico-lipofílico requerido (EHLr), o tamanho das gotículas e o índice de polidispersão (PDI). Neste estudo, a

nanoemulsão de óleo de *Acrocomia aculeata* (AANE) apresentou uma distribuição uniforme do tamanho das gotículas e um PDI estável após a formulação com o sistema surfactante caracterizado por um valor de EHL de 12. Esses parâmetros físico-químicos são essenciais para definir a estabilidade cinética e a integridade estrutural do sistema de nanoemulsão.

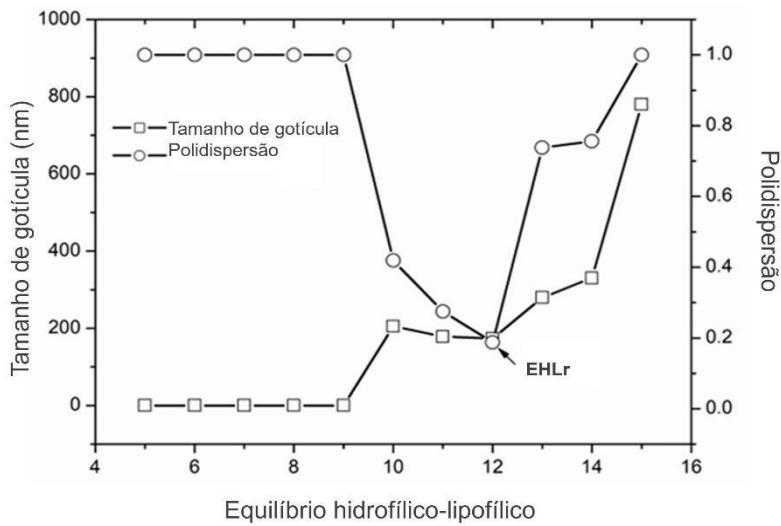
Os surfactantes ou emulsificantes são caracterizados por seus valores de EHL, que refletem sua afinidade com as fases aquosa ou lipídica. Os emulsificantes hidrofílicos normalmente apresentam um alto valor de EHL, enquanto os emulsificantes lipofílicos possuem valores mais baixos. A escala EHL geralmente varia de 1 a 20, com um ponto médio aproximado de 10, distinguindo os emulsificantes adequados para sistemas óleo em água versus água em óleo.

Estudos recentes corroboram esses achados e ampliam o entendimento sobre as propriedades do óleo de bocaiúva, Lescano et al. (2015) avaliaram a atividade anti-inflamatória do óleo micro encapsulado de *Acrocomia aculeata* em ratos Wistar, observando uma inibição significativa da migração de leucócitos induzida por carragenina, indicando um potencial terapêutico relevante. Esses estudos ampliam a compreensão sobre os efeitos benéficos do óleo de bocaiúva, destacando seu potencial aplicação em estratégias para a promoção da saúde intestinal e no desenvolvimento de formulações farmacêuticas com propriedades anti-inflamatórias.

O sistema surfactante empregado (EHL \approx 12; mistura Span 80®/Tween 80®) foi selecionado para otimizar a afinidade interfacial no sistema óleo-em-água, favorecendo a formação de gotículas nanométricas ao reduzir a tensão interfacial e permitir a rápida desagregação da fase orgânica durante a inversão de fase.

Estudos demonstram que a combinação de surfactantes não iônicos com EHL adequados é crítica para obter nanoemulsões com pequeno diâmetro e boa estabilidade cinética, sendo que EHL na faixa de 11–13 são frequentemente ótimos para sistemas à base de triglicerídeos estabilizados por Span/Tween (Ostertag; Weiss; McClements, 2012; Solans; Solé, 2012) (Figura 6).

Figura 6 – Tamanho de gotícula e índice de polidispersão da nanoemulsão.
EHLr: equilíbrio hidrofílico-lipofílico requerido



Fonte: elaborado pela própria autora.

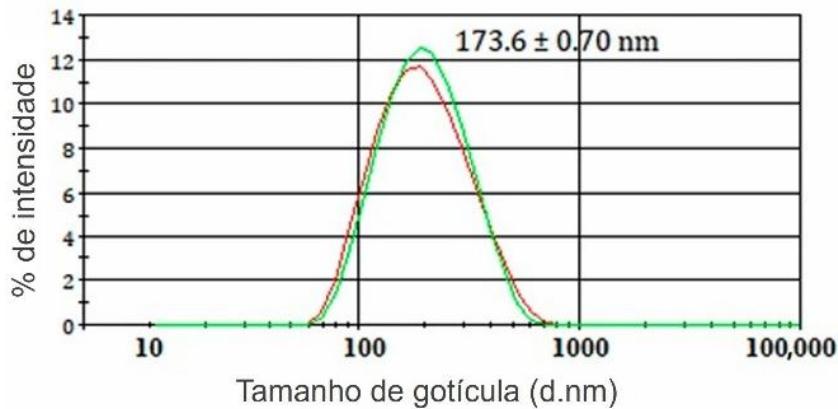
3.4. Caracterização da nanoemulsão

3.4.1 Tamanho de gotícula e índice de polidispersão

A nanoemulsão obtida apresentou uma distribuição uniforme do tamanho de gotículas, com um diâmetro médio na faixa de 150–200 nm, um índice de polidispersão (PDI) inferior a 0,25, indicando uma alta estabilidade cinética e resistência à agregação de partículas. O volume final da nanoemulsão foi ajustado com água deionizada para 50 mL e armazenado em frascos âmbar, à temperatura ambiente (20–25 °C), protegidos da luz.

Esses parâmetros físico-químicos confirmam a integridade estrutural do sistema e a adequação da formulação para aplicações farmacêuticas e nutracêuticas (Amado et al., 2020). A análise de espalhamento dinâmico de luz revelou um tamanho médio de gotículas (por intensidade) de $173,6 \pm 0,70$ nm ideal dentro da faixa típica de nanoemulsões alimentares e farmacêuticas, em que tamanhos entre 100 e 300 nm oferecem bom compromisso entre estabilidade físico-química e desempenho de entrega (Mora-Huertas; Fessi; Elaissari, 2010; Jamir et al., 2024). (Figura 7).

Figura 7 – Distribuição do tamanho de gotícula da nanoemulsão



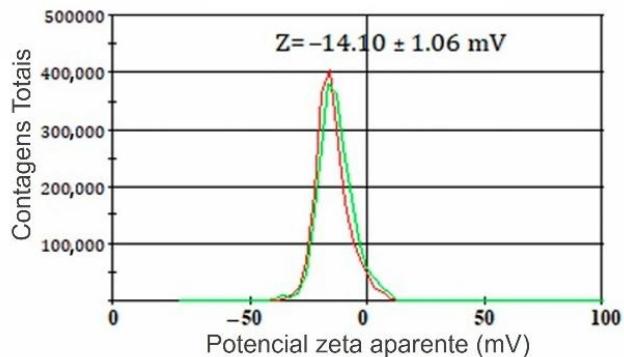
Fonte: elaborado pela própria autora.

O índice de polidispersão observado ($PDI = 0,200$) confirma uma distribuição estreita de tamanho de gotícula; valores de $PDI \leq 0,25$ são amplamente aceitos como indicativos de monodispersão suficiente para assegurar comportamento reproduzível em ensaios físico-químicos e biológicos, além de correlacionarem-se com maior estabilidade frente a fenômenos de floculação e coalescência (Mason et al., 2006; Zhang et al., 2020).

3.4.2 Potencial zeta

A nanoemulsão, composta por 0,28 partes de Span 80® e 0,72 partes de Tween 80®, apresentou um potencial zeta de $-14,10 \pm 1,06 \text{ mV}$ (Figura 8), indicativo de repulsão eletrostática suficiente para a estabilidade coloidal.

Figura 8 – Distribuição do potencial zeta da nanoemulsão



Fonte: elaborado pela própria autora.

O potencial zeta medido ($-14,10 \pm 1,06 \text{ mV}$) sugere que a estabilidade coloidal desta formulação resulta de uma combinação de repulsão eletrostática moderada e de estabilização estérica provida pelos surfactantes não iônicos (Tween/Span).

Revisões sobre sistemas estabilizados por surfactantes não iônicos salientam que, embora valores de potencial Z mais negativos ($Z \geq 25\text{--}30\text{ mV}$) indiquem forte estabilidade eletrostática, formulações contendo polímeros ou surfactantes não iônicos frequentemente exibem estabilidade prolongada mesmo com potencial Z intermediário ($\approx \pm 10\text{--}20\text{ mV}$) devido ao efeito estérico e à barreira interfacial provida pela película surfactante (Mason et al., 2006; Honary; Zahir, 2013).

3.5 Estudo de estabilidade da nanoemulsão

3.5.1 Estabilidade em prateleira

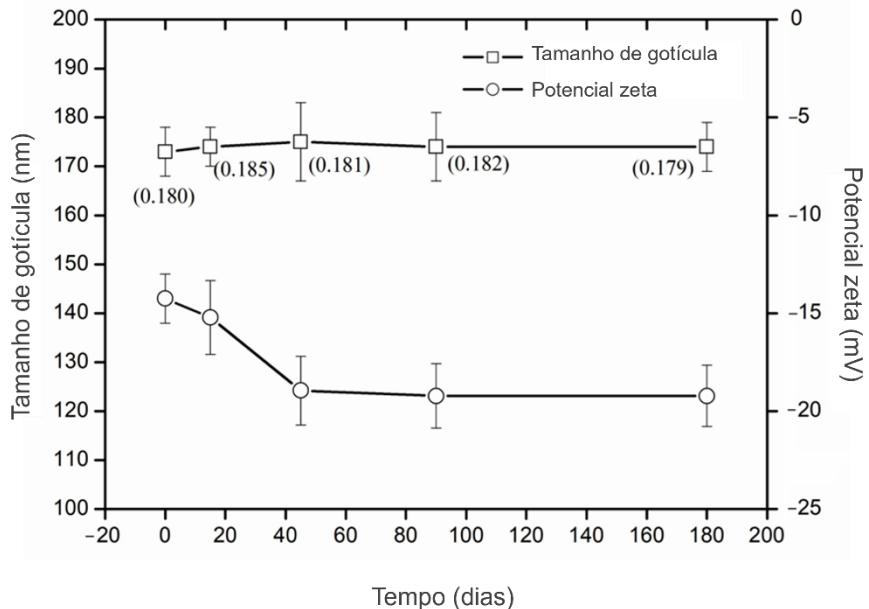
A excelente estabilidade física observada, a manutenção de tamanho de gotículas, PDI e potencial zeta constantes durante 180 dias a $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ é consistente com relatos de nanoemulsões alimentares e farmacêuticas estáveis por vários meses quando formuladas com surfactantes apropriados e armazenadas em condições controladas (frasco âmbar, temperatura ambiente, ausência de agitação intensa e proteção da luz), em que estudos demonstraram estabilidade sem variações significativas de diâmetro e PDI até ~ 180 dias (Guerra-Rosas et al., 2016). Esses resultados reforçam que a combinação de EHL, proporção Span: Tween e condições de processo (agitação controlada, taxa de adição da fase aquosa) é determinante para alcançar estabilidade a longo prazo.

Um sistema surfactante caracterizado por um valor EHL de 12 (Figura 5) foi empregado para formular a nanoemulsão de óleo de bocaiúva, resultando em um índice de polidispersão satisfatório de 0,200. A formulação apresentou excelente estabilidade física, mantendo parâmetros consistentes de potencial zeta e tamanho de gotículas durante um período de armazenamento de 180 dias a $25 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$.

A Figura 9 mostra o comportamento do potencial zeta e do tamanho das gotículas na nanoemulsão carregada com óleo de bocaiúva ao longo de 180 dias. O tamanho das gotículas permaneceu estável em cerca de 170 nm, e não foram encontradas diferenças estatísticas em nenhum momento ao longo dos 180 dias ($F_{\text{test}} = 0,18$, $p\text{-valor} = 0,0804$). Em contrapartida, o potencial zeta sofreu uma diminuição significativa de aproximadamente -10 para -20 mV nos primeiros 45 dias e, em seguida, estabilizou-se durante o restante dos 180 dias. A análise de variância

encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os valores do potencial zeta ($F_{\text{test}} = 2,4258$, $p\text{-valor} = 0,0021$).

Figura 9 – Estabilidade em prateleira da nanoemulsão carregada com óleo de bocaiúva



Fonte: elaborado pela própria autora.

O teste de Tukey sugere que os valores do potencial zeta em zero e 15 dias não foram estatisticamente diferentes, formando um grupo homogêneo estatisticamente diferente dos demais pontos temporais (45, 90 e 180 dias), que formaram outro grupo homogêneo.

O aumento progressivo do valor absoluto do potencial zeta ao longo do tempo sugere uma melhora na estabilidade do sistema, atribuída ao fortalecimento da repulsão eletrostática entre as nanogotas. Esse fenômeno, embora atípico em sistemas estabilizados por surfactantes não iônicos, como Span 80® e Tween 80®, pode ser explicado pela presença de compostos bioativos ionizáveis, como fenóis e carotenoides, que se associam à interface das gotas. Esses compostos provavelmente ampliam a camada difusa da dupla camada elétrica que envolve as nanogotas, aumentando a magnitude do potencial zeta e, consequentemente, a estabilidade ao prevenir a agregação das gotas (Silva et al., 2022).

Estudos demonstraram que a incorporação de compostos bioativos em nanoemulsões pode influenciar significativamente suas propriedades físico-químicas.

Por exemplo, a adição de carotenoides em nanoemulsões mostrou melhoria na estabilidade e na atividade antioxidante, sugerindo que esses compostos interagem com a superfície das gotas, modificando a carga superficial e, consequentemente, o potencial zeta (Sun et al., 2024).

Em resumo, a interação de compostos bioativos com a interface das nanogotas não apenas pode modificar o potencial zeta, mas também melhorar a estabilidade e funcionalidade das nanoemulsões, tornando-as mais eficazes em aplicações farmacêuticas, alimentares e cosméticas.

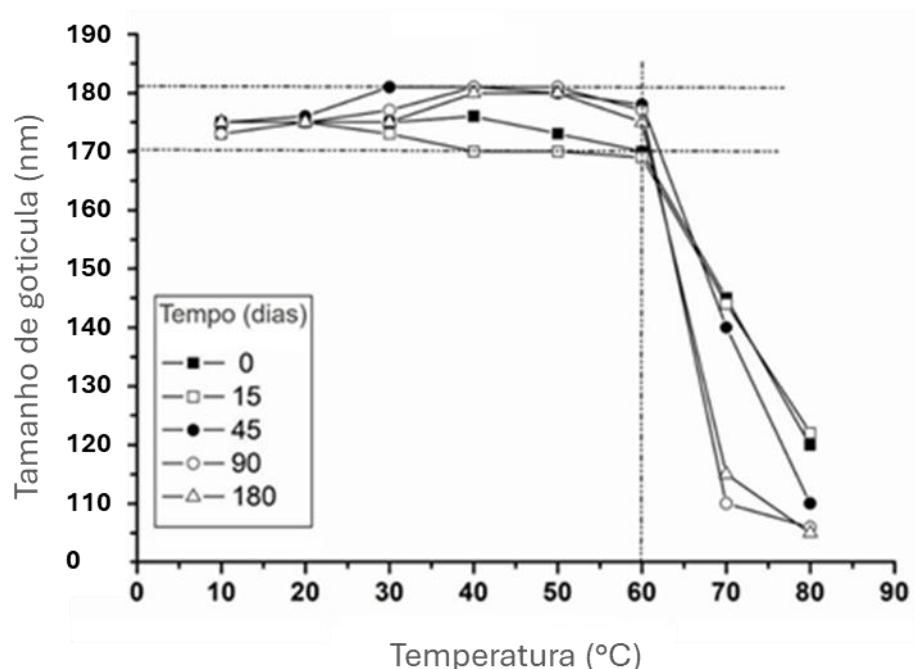
3.5.2 Efeito da temperatura

A Figura 10 demonstra o impacto da temperatura (variando de 10 a 80 °C) no tamanho das nanogotas da formulação AANE durante um período de 180 dias. Entre 10 e 60 °C, o tamanho das nanogotas permaneceu estável, variando de 171 a 181 nm. No entanto, temperaturas superiores a 60 °C levaram a uma redução acentuada no tamanho das gotas, estabilizando-se entre 110 e 120 nm em todos os pontos temporais. Esse comportamento pode ser atribuído a vários mecanismos físico-químicos inter-relacionados.

Primeiramente, os surfactantes não iônicos Span 80® e Tween 80® reduzem a tensão interfacial entre as fases oleosa e aquosa, um fenômeno que se torna cada vez mais eficiente em temperaturas elevadas, promovendo a formação de gotículas menores. Além disso, temperaturas elevadas aumentam a mobilidade molecular e a solubilidade, facilitando a ruptura das gotículas e os efeitos de dispersão observados em nanoemulsões de óleo de bocaiúva acima de 60 °C.

Estudos indicam que a temperatura da fase contínua desempenha um papel importante no tamanho e distribuição das partículas, com aumento da temperatura levando à formação de gotículas menores e mais uniformes (Oh et al., 2011).

Figura 10 – Efeito da temperatura no tamanho das gotículas da nanoemulsão carregada com óleo de bocaiúva



Fonte: elaborado pela própria autora.

Além disso, os surfactantes exibem comportamento sensível à temperatura, reorganizando-se em temperaturas mais altas para estabilizar dispersões mais finas. Pesquisas demonstram que surfactantes com cadeias polioximetíleno (POE) sensíveis à temperatura podem ser usados para preparar nanoemulsões, com o tamanho das gotículas sendo influenciado pela temperatura, concentração de surfactante e outros parâmetros (Ren et al., 2019).

O declínio simultâneo na viscosidade da fase oleosa com o aumento da temperatura também melhora a eficiência da emulsificação, promovendo a ruptura das gotículas induzida por cisalhamento, particularmente sob agitação mecânica.

Estudos indicam que a viscosidade da fase oleosa tem um impacto significativo na estabilidade das nanoemulsões, com a redução da viscosidade facilitando a formação de gotículas menores e mais estáveis (Tadros et al., 2004). Esses fatores são particularmente relevantes para a formulação de nanoemulsões de óleo de bocaiúva, visando melhorar a estabilidade e eficácia de sistemas de liberação controlada de compostos bioativos.

3.6 Atividade hemolítica da nanoemulsão

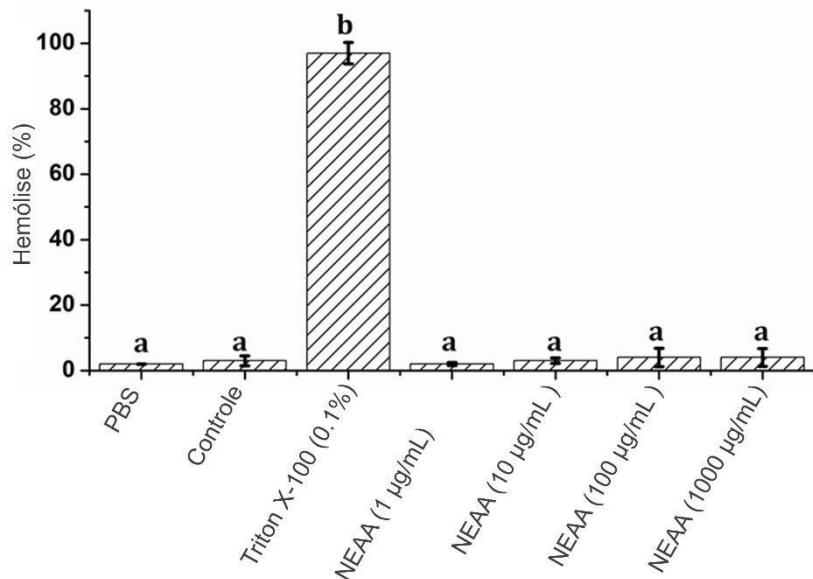
A avaliação da atividade hemolítica é essencial para determinar o potencial terapêutico de formulações lipídicas, especialmente no que diz respeito à sua interação com as membranas eritrocitárias. A hemólise, caracterizada pela ruptura das células vermelhas do sangue, pode resultar em efeitos adversos significativos, como anemia e disfunção renal. Portanto, é crucial que as nanoemulsões apresentem baixo ou nenhum efeito hemolítico para garantir sua segurança em aplicações terapêuticas (Podsiedlik; Markowicz-Piasecka; Sikora, 2020).

Estudos anteriores demonstraram que nanoemulsões formuladas com lipídios não iônicos apresentam baixa toxicidade hemolítica. Por exemplo, uma pesquisa indicou que nanoemulsões contendo anfotericina B apresentaram menor toxicidade hemolítica em comparação com a formulação convencional da droga, evidenciando a importância da escolha adequada dos componentes da nanoemulsão para minimizar efeitos adversos (Esson; Mecozzi, 2020).

Além disso, a incorporação de agentes emulsificantes adequados, como o Tween 80 e Span 80, pode contribuir para a estabilidade da nanoemulsão e reduzir o risco de efeitos hemolíticos. Estudos demonstraram que emulsões contendo esses surfactantes apresentaram baixa atividade hemolítica, mesmo em concentrações elevadas (Jaromin; Zarnowski; Kozubek, 2006). Portanto, a avaliação da atividade hemolítica é um passo crucial no desenvolvimento de nanoemulsões terapêuticas. Os resultados obtidos neste estudo indicam que a nanoemulsão à base de óleo de *Acrocomia aculeata* apresenta um perfil hemolítico favorável, reforçando seu potencial para aplicações terapêuticas seguras e eficazes. A atividade hemolítica foi avaliada para determinar seu potencial uso terapêutico, com foco especial em sua interação com as membranas eritrocitárias. A nanoemulsão não demonstrou atividade hemolítica contra eritrócitos murinos nas concentrações de 1, 10, 100 e 1000 µg/mL (Figura 11).

Esses resultados foram comparados com o Triton X-100, um controle positivo bem estabelecido, conhecido por seu potente efeito hemolítico (Unver; Yildiz; Acar, 2022). Conforme mostrado na Figura 11, a AANE manteve a integridade da membrana eritrocitária em todas as concentrações testadas, reforçando sua biocompatibilidade.

Figura 11 – Efeito hemolítico da nanoemulsão carregada com óleo de *Acrocomia aculeata*



Fonte: elaborado pela própria autora.

3.7 Atividade citotóxica (viabilidade celular)

A avaliação da citotoxicidade é um passo crítico no desenvolvimento de formulações terapêuticas, especialmente aquelas que visam uso sistêmico ou contato intenso com tecidos vivos. Ensaios de viabilidade celular permitem determinar se um composto ou formulação interfere no metabolismo celular, provocando morte celular, inibição da proliferação ou alteração funcional, dado que efeitos adversos nesse nível podem comprometer seriamente sua segurança clínica (Riss et al., 2016).

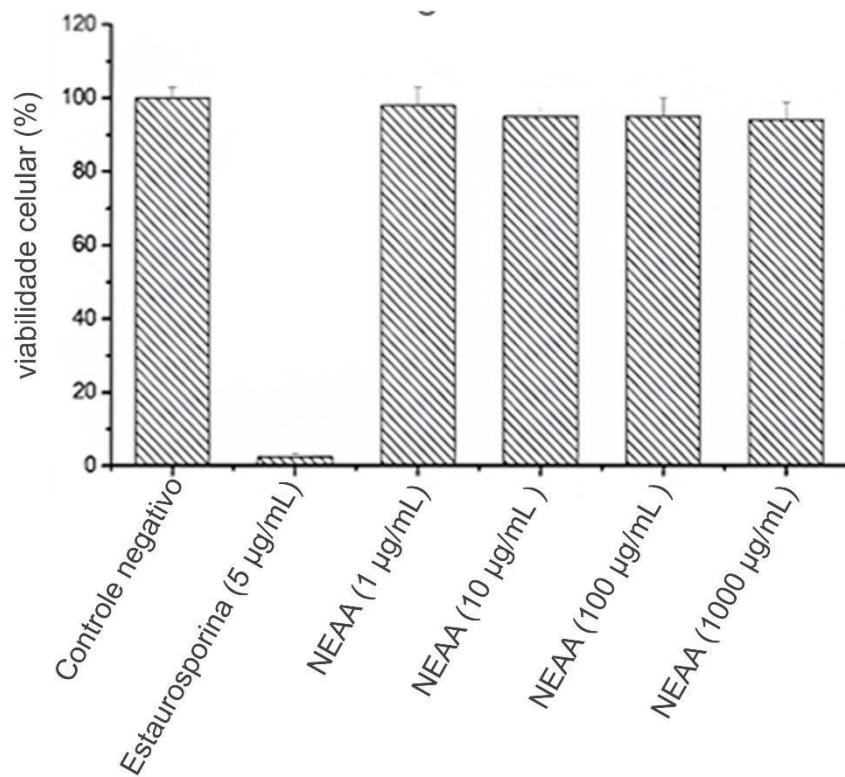
Estudos envolvendo nanoemulsões carregadas com óleos vegetais têm demonstrado que essas formulações, quando bem projetadas, podem manter alta viabilidade celular em diversas concentrações, o que é indicativo de alta biocompatibilidade. Por exemplo, um estudo avalia o óleo da polpa de *Acrocomia aculeata* em células renais (linha LLC-PK1) em concentração de até 500 µg/mL, sem observação de citotoxicidade significativa, o que corrobora a baixa toxicidade do óleo puro (Da Silva et al., 2018a).

Em nosso estudo, a avaliação da citotoxicidade mostrou que o AANE não inibiu o crescimento celular, pois a viabilidade celular permaneceu em 100% em todas as concentrações testadas (1, 10, 100 e 1000 µg/mL, Figura 12). Essas descobertas ressaltam a biocompatibilidade da nanoemulsão e apoiam seu potencial para

aplicações terapêuticas seguras. Isso é consistente com o uso tradicional do óleo de bocaiúva, que é comumente ingerido ou aplicado topicalmente por populações tradicionais para controlar a inflamação das articulações e algumas infecções (Preté et al., 2002).

No entanto, são necessários estudos mais abrangentes para confirmar a segurança a longo prazo e a viabilidade terapêutica das nanoemulsões carregadas com óleo de bocaiúva.

Figura 12 – Ensaio de viabilidade celular da nanoemulsão carregada com óleo de *Acrocomia aculeata*



Fonte: elaborado pela própria autora.

3.8 Atividade anti-inflamatória

Em processos inflamatórios, as intervenções terapêuticas visam principalmente atenuar a fase produtiva da inflamação, particularmente por meio da inibição da infiltração de leucócitos no local da lesão. Estudos indicam que a redução da migração de leucócitos é um dos principais mecanismos pelos quais compostos bioativos podem exercer efeito anti-inflamatório (De Souza et al., 2020).

Neste estudo, a inflamação aguda foi induzida por meio da injeção subplantar de carragenina, um polissacarídeo sulfatado conhecido por estimular o edema por meio da liberação de mediadores pró-inflamatórios associados à hiperalgesia e alterações vasculares. O modelo do edema de pata é amplamente utilizado para avaliar a eficácia de agentes anti-inflamatórios, pois permite a quantificação do volume do edema e a análise histológica dos tecidos afetados (Morris, 2003; Souza et al., 2013).

Tomando em conta que os resultados da caracterização química do óleo de *Acrocomia aculeata* apresentou um perfil lipídico característico, com elevada proporção de ácidos graxos saturados, especialmente o ácido palmítico, além de ácidos graxos monoinsaturados, como o ácido oleico, e uma fração significativa de compostos bioativos, incluindo fenóis e carotenoides. Considerando que o ácido palmítico tem sido amplamente descrito na literatura como um potencial indutor de respostas pró-inflamatórias em modelos celulares, a atividade anti-inflamatória observada para o óleo de bocaiúva e, principalmente, para sua nanoemulsão, exige uma análise mecanística integrada.

Diversos estudos demonstram que o ácido palmítico, quando administrado de forma isolada e em concentrações elevadas, pode ativar vias inflamatórias clássicas, como TLR4/NF-κB, promover estresse oxidativo e induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-6 e IL-1β (Korbecki & Bajdak-Rusinek, 2019; Wu et al., 2026). Esses efeitos estão particularmente associados a contextos de lipotoxicidade, obesidade e disfunção metabólica, nos quais há acúmulo intracelular de lipídios e estresse do retículo endoplasmático (Ertunc & Hotamisligil, 2016).

Entretanto, evidências recentes indicam que o efeito inflamatório do ácido palmítico não é absoluto, sendo altamente dependente da matriz lipídica, da forma de administração e da presença concomitante de ácidos graxos insaturados e antioxidantes naturais (Palomer et al., 2018). O óleo de bocaiúva contém proporções relevantes de ácido oleico, um ácido graxo monoinsaturado amplamente reconhecido por seu papel anti-inflamatório. O ácido oleico é capaz de antagonizar os efeitos pró-inflamatórios do ácido palmítico por meio da inibição da ativação de NF-κB e da modulação de receptores nucleares como PPAR-γ, reduzindo a expressão de mediadores inflamatórios (Palomer et al., 2018; Howe et al., 2022).

Além disso, o óleo de *Acrocomia aculeata* é rico em compostos fenólicos e carotenoides, os quais apresentam elevada atividade antioxidante e capacidade de neutralizar espécies reativas de oxigênio, reduzindo a amplificação da resposta inflamatória (Da Silva et al., 2018a; Jacobowski et al., 2021; Sun et al., 2024). Estudos demonstram que carotenoides podem interferir diretamente na ativação de vias pró-inflamatórias e melhorar a estabilidade oxidativa de sistemas lipídicos (Sun et al., 2024).

A nanoemulsificação do óleo de bocaiúva promove uma alteração significativa na biodisponibilidade e no comportamento biológico dos seus constituintes lipídicos. O tamanho nanométrico das gotículas aumenta a área superficial e favorece uma absorção mais eficiente, além de reduzir a exposição direta de ácidos graxos saturados às membranas celulares, diminuindo potenciais efeitos lipotóxicos (McClements, 2012; Salvia-Trujillo et al., 2017).

Nesse contexto, o ácido palmítico presente na nanoemulsão atua como parte de um sistema lipídico organizado, protegido por surfactantes não iônicos e por compostos antioxidantes naturais. Esse arranjo reduz a ativação exacerbada de vias inflamatórias e favorece uma liberação controlada dos compostos bioativos, o que explica a maior eficácia anti-inflamatória observada experimentalmente (Borges et al., 2018).

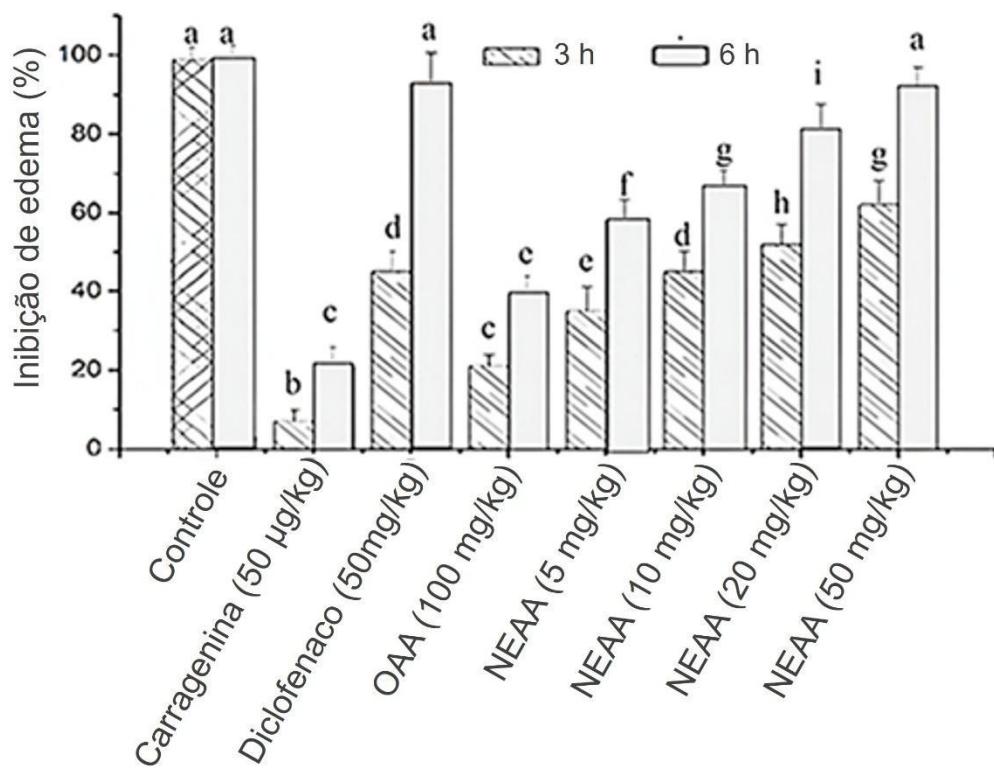
Os resultados obtidos no modelo de edema de pata induzido por carragenina demonstram que a nanoemulsão de óleo de bocaiúva apresentou atividade anti-inflamatória superior ao óleo puro, mesmo em doses significativamente menores. Esse achado é consistente com estudos que demonstram que a nanoencapsulação potencializa a ação farmacológica de óleos vegetais, reduzindo a dose necessária para alcançar efeitos terapêuticos (Salvia-Trujillo et al., 2017; Marwa; Iskandarsyah; Jufri, 2023).

A nanoemulsão desenvolvida demonstrou atividade anti-inflamatória significativa (Figura 13), comparável a outros sistemas de liberação de compostos bioativos, como as nanoemulsões de curcumina, que também mostraram redução do edema induzido por carragenina em modelos experimentais (Marwa; Iskandarsyah; Jufri, 2023).

A nanoemulsão neste estudo apresentou um tamanho de gotícula adequado ($173,6 \pm 0,70$ nm) e um índice de polidispersão baixo (0,200), indicando boa homogeneidade e estabilidade. Além disso, a formulação demonstrou atividade anti-inflamatória significativa, comparável a outros sistemas de liberação de compostos bioativos, como as nanoemulsões de curcumina, que também mostraram redução do edema induzido por carragenina em modelos experimentais.

O ensaio demonstrou que a nanoemulsão de *Acrocomia aculeata* na dose de 50 mg/kg tem um efeito farmacológico aproximadamente duas vezes maior do que o óleo puro na dose de 100 mg/kg (Figura 13). Essa descoberta reforça a premissa de que a nanoformulação de medicamentos potencialmente aumenta a atividade biológica dos medicamentos naturais (Salvia-Trujillo et al., 2017). Resultados semelhantes foram relatados por Silva et al (2022), que observaram uma maior eficácia anti-inflamatória de uma nanoemulsão de óleo essencial de *Copaifera spp.* em comparação com sua contraparte não formulada (Silva et al., 2022).

Figura 13 – Efeito anti-inflamatório do óleo de *Acrocomia aculeata* e da nanoemulsão carregada com óleo de *Acrocomia aculeata*



Fonte: elaborado pela própria autora.

Letras diferentes indicam diferenças estatisticamente significativas em $p \leq 0,05$.

A resposta farmacológica superior da nanoemulsão pode ser atribuída ao tamanho das gotículas em nanoscala, que aumenta a relação área superficial/volume, melhora a solubilidade e estabilidade, e promove uma rápida absorção e captação celular. A escala nanométrica facilita uma interação mais eficiente com os receptores celulares, contribuindo para o aumento da sua bioatividade. Estudos indicam que a redução da migração de leucócitos é um dos principais mecanismos pelos quais compostos bioativos podem exercer efeito anti-inflamatório.

Além disso, a utilização de nanoemulsões tem sido associada à melhoria da biodisponibilidade e à eficácia terapêutica de compostos bioativos (Sandri et al., 2018). A nanoemulsão à base de óleo de *Acrocomia aculeata* demonstrou não apenas segurança, mas também eficácia na modulação da resposta inflamatória, destacando-se como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias tópicas.

Uma análise mais aprofundada utilizando o modelo de edema de pata induzido por carragenina revelou que o óleo a 100 mg/kg exerceu um efeito anti-inflamatório modesto até 3 horas após o tratamento, que foi consideravelmente inferior ao do diclofenaco e da nanoemulsão a 5, 10, 20 e 50 mg/kg de peso corporal. Notavelmente, no ponto temporal de 3 horas, a nanoemulsão a 20 e 50 mg/kg provocou uma resposta anti-inflamatória mais potente do que o diclofenaco. Seis horas após o tratamento, a nanoemulsão manteve um efeito comparável ao do diclofenaco nas mesmas doses (Figura 9). Esses resultados comprovam ainda mais a eficácia aprimorada do óleo na forma de nanoemulsão na modulação da inflamação aguda em ratos.

Estudos demonstram que a nanoencapsulação de compostos bioativos pode melhorar sua biodisponibilidade e eficácia terapêutica. Por exemplo, nanoemulsões contendo curcumina mostraram maior atividade anti-inflamatória em modelos experimentais de edema induzido por carragenina em comparação com a curcumina livre (Marwa; Iskandarsyah; Jufri, 2023). Além disso, a utilização de nanoemulsões pode permitir a redução da dose necessária para obter efeitos terapêuticos semelhantes, minimizando potenciais efeitos adversos.

A superioridade da nanoemulsão em comparação com o óleo puro pode ser atribuída ao aumento da área superficial das gotículas, facilitando a interação com os receptores celulares e promovendo uma absorção mais eficiente. Além disso, a nanoemulsão pode melhorar a estabilidade do composto ativo, protegendo-o de degradação e aumentando sua persistência no local de ação.

Enfim, os resultados obtidos indicam que a nanoemulsão à base de óleo de *Acrocomia aculeata* apresenta um potencial terapêutico superior ao óleo puro, destacando-se como uma estratégia promissora para o desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias mais eficazes e seguras.

CONCLUSÕES

1. A caracterização composicional do óleo de bocaiúva revelou elevados teores de polifenóis (12,60 mg/100 g) e carotenoides (266,00 mg/100 g), além de uma predominância significativa de ácidos graxos monoinsaturados (74%), com destaque para o ácido oleico, que representa 71,25% da fração lipídica total. Esse perfil fitoquímico confere ao óleo propriedades funcionais relevantes, com potencial para aplicações nutricionais e biomédicas, especialmente em formulações com atividade antioxidante e anti-inflamatória.
2. A nanoemulsão formulada apresentou características físico-químicas compatíveis com sistemas farmacêuticos avançados, incluindo tamanho médio de gotículas na faixa nanométrica (173,60 nm), baixo índice de polidispersão (PDI = 0,200), potencial zeta adequado e estabilidade prolongada por até seis meses sob condições de armazenamento em prateleira. A estabilidade observada evidencia a eficácia dos surfactantes não iônicos utilizados (Span 80® e Tween 80®) na estabilização da interface óleo/água, reforçando a viabilidade tecnológica da nanoestrutura desenvolvida.
3. Em modelo experimental de inflamação induzida por carragenina (edema de pata), a nanoemulsão contendo óleo de *Acrocomia aculeata* demonstrou atividade anti-inflamatória superior, superando inclusive o desempenho do fármaco de referência diclofenaco em determinados intervalos temporais. Esses resultados indicam um efeito terapêutico promissor, com potencial para aplicação em estratégias farmacológicas voltadas ao controle de processos inflamatórios agudos.
4. Quanto à segurança biológica, a nanoemulsão não apresentou atividade hemolítica, mesmo em concentrações elevadas (até 1000 µg/mL), contrastando com o controle positivo Triton X-100, que induziu hemólise significativa. Adicionalmente, os ensaios de citotoxicidade em culturas celulares revelaram 100% de viabilidade em todas as concentrações testadas, evidenciando a elevada biocompatibilidade da formulação e sua adequação para uso terapêutico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABDULKHALEQ, L A; ASSI, M A; ABDULLAH, Rasedee; ZAMRI-SAAD, M; TAUFIQ-YAP, Y H; HEZMEE, M N M; Hezmee. The crucial roles of inflammatory mediators in inflammation: A review. **Vet World**, v.11, n.5, p.627-635, 2018. Doi: <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- ADEPU Shivakalyani; RAMAKRISHNA, Seeram. Controlled drug delivery systems: status and future directions. **Molecules**, v.26, n.19, p.5905, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26195905>
- AGUIERAS, Erika CG; CAVALCANTI-OLIVEIRA, Elisa D; DE CASTRO, Aline M; LANGONE, Marta AP; FREIRE, Denise MG. Biodiesel production from *Acrocomia aculeata* acid oil by (enzyme/enzyme) hydroesterification process: Use of vegetable lipase and fermented solid as low-cost biocatalysts. **Fuel**, v.135, n.1, p.315-321, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.fuel.2014.06.069>
- ALI Asad; ANSARI, Vaseem Ahamad; AHMAD, Usama ; AKHTAR, Juber; JAHAN, Afroz. Nanoemulsion: An Advanced Vehicle For Efficient Drug Delivery. **Drug Res** (Stuttg), v.67, n.11, p.617-31, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-115124>
- ALMEIDA, Graciela Souza; BARBOSA, Adriana Silva; SANTANA, Marise de Santana. Conhecimento e uso de plantas medicinais da cultura afro-brasileira pelos moradores da comunidade da fazenda velha no município de Jequié-BA. **Veredas da História**, Ano V, Edição 2, 2012, p.27-39, ISSN 1982-4238. Doi: <http://doi.org/10.13140/RG.2.1.1380.1680>
- ALMEIDA, S.P.; PROENÇA, C.E.B.; SANO, S.M.; RIBEIRO, J.F. Cerrado: espécies vegetais úteis. **Planaltina: Embrapa-CPAC**, p14-19, 1998.
- AMADO, Jesus Rafael Rodriguez; PRADA, Ariadna Lafourcade; DIAZ, Jesus Garcia; SOUTO, Raimundo Nonato Picanço; ARRANZ, Júlio Cesar Escalona; DE SOUZA, Tatiane Pereira de Souza. Development, larvicide activity, and toxicity in nontarget species of the *Croton linearis* Jacq essential oil nanoemulsión. **Environ. Sci. Pollut. Res. Int**, v. 27, p.9410-9423, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-07608-8>
- AMARAL, Fabiano Pereira; BROETTO, Fernando, BATISTELLA, Cesar Benedito, JORGE, Sonia Maria Alves. Extração e caracterização qualitativa do óleo da polpa e amendoas de frutos de macaúba [*Acrocomia aculeata* (jacq) lodd. ex mart] coletada na região de Botucatu – SP. **Energy Agric**, v.26, p.12-20, 2011. Doi: <https://doi.org/10.17224/energagric.2011v26n1p12-20>
- AMMAR H, Hussein O; SALAMA HÁ; GHORAB, M; MAHMOUD A A. Nanoemulsion as a potential ophthalmic delivery system for dorzolamide hydrochloride, **AAPS Pharm Sci Tech**, v.10, n.3, p.808-819, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9268-4>
- ANDRADE, Amanda Cristina; MARINHO, Júlia Fernanda Urbano; DE SOUZA, Angélica Cristina; TAVARES, Talita de Sousa; DIAS, Disney Ribeiro; SCHWAN, Rosane Freitas; NUNES, Cleiton Antônio; BASTOS, Sabrina Carvalho. Prebiotic potential of pulp and kernel cake from Jerivá (*Syagrus romanzoffiana*) and Macaúba

palm fruits (*Acrocomia aculeata*). **Food Research International**, v.136 p.109595, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109595>

ANSARI, S H; ISLAM, Farha; SAMEEM, Mohd. Influence of nanotechnology on herbal drugs: A Review. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 3, n.3, p.142-146, 2012. Doi: <https://doi.org/10.4103/2231-4040.101006>

ANTON, Nicolas; GAYET, Pascal; BENOIT, Jean-Pierre; SAULNIER, Patrick. Nano-emulsions and nanocapsules by the PIT method: an investigation on the role of the temperature cycling on the emulsion phase inversion. **Int J Pharm**, v.344, n.1-2, p.44-52, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.04.027>

ANTUNES, Carolina ; ARBO, Marcelo Dutra ; KONRATH, Eduardo Luis. Hepatoprotective Native Plants Documented in Brazilian Traditional Medicine Literature: Current Knowledge and Prospects. **Chem Biodivers**, v.19, n.6, p.e202100933, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1002/cbdv.202100933>

ANVISA. Farmacopea Brasileira. Vol 1. (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ed.). 2019.

AOCS. Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society. Cc 7-25. AOCS Press, Champaign, 1990a.

AOCS. Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society. Cc 10a-25. AOCS Press, Champaign, 1990b.

AOCS. Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society. Cd 1 – 25. AOCS Press, Champaign, , p. 1–97, 1995.

AOCS. Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society. Cd 3-25 Saponification value of fats and oils. AOCS Press, Champaign, 1993.

AOCS. Official methods and recommended practices of the American Oil Chemists' Society. Cd 3d-63 Acid value of fats and oils. AOCS Press, Champaign, 2017.

AOKI, Tomohiro; NARUMIYA, Shuh. Prostaglandins and chronic inflammation. **Trends Pharmacol Sci**, v.33, n.6, p.304-11, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2012.02.004>.

ASGHAR, Waheed; JAMALI, Fakhreddin. The effect of COX-2-selective meloxicam on the myocardial, vascular and renal risks: a systematic review.

Inflammopharmacology, v. 23, n.1, p.1-16, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1007/S10787-014-0225-9>

ASHLEY, Noah T; WEIL, Zachary M; NELSON, Randy J. Inflammation: Mechanisms, costs, and natural variation. **Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics**, v.43, n.1, p.385-406, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-ecolsys-040212-092530>

ATANASOV, Atanas G; ZOTCHEV, Sergey B; DIRSCH, Verena M; International Natural Product Sciences Taskforce; SUPURAN, Claudiu. Natural products in drug

discovery: advances and opportunities. **Nat Rev Drug Discov**, v.20, n.3, p.200-216, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>

ÁVILA-GÁLVEZ, María Ángeles; GIMÉNEZ-BASTIDA, Juan Antonio, KARADENIZ, Bulent; ROMERO-REYES, Salvador; ESPIN, Juan Carlos; PELVAN, Ebru; GONZÁLEZ-SARRÍAS, Antonio. Polyphenolic Characterization and Anti-Inflammatory Effect of In Vitro Digested Extracts of *Echinacea purpurea* L. Plant Parts in an Inflammatory Model of Human Colon Cells. **Int. J. Mol. Sci.**, v.24, n.25, p.1744, 2024 Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms25031744>

BAKSHI Arjun; TADI, Prasanna. Biochemistry, Serotonin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560856/>

BARDAL, Stan; WAECHTER, Jason; MARTIN, Douglas S. Pharmacokinetics. In S. K. Bardal, J. E. Waechter, & D. S. Martin (Eds.), **Applied pharmacology**, p.17-34, St. Louis, Missouri: Elsevier/Saunders. 2011.

BAYDA, Samer; ADEEL, Muhammad; TUCCINARDI, Tiziano; CORDANI, Marco; RIZZOLIO, Flavio. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical-Physical Applications to Nanomedicine. **Molecules**, v.25, n.1, p.112, 2019. Doi: <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25010112>

BEZERRA, Wilma Katia Trigueiro; DAS SILVA, Maria das Graças; BEZERRA, Anne Milane Formiga; BEZERRA, Kevia Katiucia Santo; VIEIRA, Avaneide Linhares; PEREIRA, Diogo da Silva; BORGES, Maria da Gloria Borba. O uso de fitoterapia com ação anti-inflamatória que atuam no sistema gênitourinário. **INTESA** (Pombal - PB - Brasil), v.8, n.1, p.24-36, 2014. Disponível em: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/INTESA/article/view/3027/2525>

BFG. The Brazil Flora Group. Coleção Flora do Brasil 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2021

BHANUSHALI, R S; GATNE, M M; GAIKWAD, R V; BAJA, A N; MORDE, M A. Nanoemulsion based intranasal delivery of antimigraine drugs for nose to brain targeting, **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.71, n.6, p.707-709, 2009.

BORGES, RS; KEITA, H; ORTIZ, BLS; DOS SANTOS, Sampaio TI; FERREIRA, IM; LIMA, ES; DE JESUS, Amazonas da Silva M; FERNANDES, CP; DE FARIA, Mota Oliveira AEM; DA CONCEIÇÃO, EC; RODRIGUES, ABL; FILHO, ACMP; CASTRO, NA; CARVALHO, JCT. Anti-inflammatory activity of nanoemulsions of essential oil from *Rosmarinus officinalis* L.: in vitro and in zebrafish studies.

Inflammopharmacology, v.26, n.4, p.1057-1080, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s10787-017-0438-9>

BRANDÃO, M.G.L.; GOMES, C.G.; NASCIMENTO, A.M. Plantas Nativas da Medicina Tradicional Brasileira: Uso Atual e Necessidade de Proteção. **Revista Fitos**, v.2, n.03, 2006. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/56>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Portaria nº 971, de 03 de maio de 2006. **Dispõe sobre a Política**

Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde, p. 92, 2006b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Decreto 5.813, de 22 de junho de 2006. **Dispõe sobre a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Brasília: Ministério da Saúde, p. 59, 2006a.

BRESSAN, Josefina; HERMSDORFF, Helen H. M; ZULET, María Ángeles; MARTÍNEZ, José Alfredo. Impacto hormonal e inflamatório de diferentes composições dietéticas: ênfase em padrões alimentares e fatores dietéticos específicos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v.53, n.5, p. 572-581, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302009000500010>

CALDER, Phillip C. Functional Roles of Fatty Acids and Their Effects on Human Health. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, v.39, n.1, Suppl.18S-32S, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1177/0148607115595980>

CÉSAR, Aldara da Silva; ALMEIDA, Fabiano de Azedias; DE SOUZA, Raquel Pereira; SILVA, Gilmar Clemente; ATABANI, A.E.A.S. The prospects of using *Acrocomia aculeata* (macaúba) a non-edible biodiesel feedstock in Brazil. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**, v.49, p.1213-1220, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2015.04.125>

CHAUHAN, Mansi; MAZUMDER, Rupa; RANI, Anjana, MISHRA, Rashmi; PAL, Rashmi Saxena. Preparations, Applications, Patents, and Marketed Formulations of Nanoemulsions - A Comprehensive Review. **Pharm Nanotechnol**, 2024. Doi: <https://doi.org/10.2174/0122117385325186240912110731>

CHEN, Yuhao; TANG, Yuying; LI, Yuanbo; RUI, Yukui; ZHANG, Peng. Enhancing the Efficacy of Active Pharmaceutical Ingredients in Medicinal Plants through Nanoformulations: A Promising Field. **Nanomaterials (Basel)**, v.14, n.19, p.1598, 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/nano14191598>

CHOI, Yujeong; KIM, Younghyun; BOO, Hye Joon; YOON, Danbi; CHA, Jeong Seok; YOO, Jiho. Natural Product-Derived Drugs: Structural Insights into Their Biological Mechanisms. **Biomolecules**, v.15, n.9, p.1303, 2025 Doi: <https://doi.org/10.3390/biom15091303>

COOKE, John P. Inflammation and Its Role in Regeneration and Repair. **Circ Res**, v.124, n.8, p.1166-1168, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314669>

CORDELL, Geoffrey A. Sustainable medicines, and global health care. **Planta Med**, v.77, n. 11, p.1129-38, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1270731>

CORREIA, Franciele Dos Santos; SPADA, Elaine CL; ESTEVAM, Bruna CP; CONCEIÇÃO, Thayanne CO; DA CRUZ, Guilherme N; DA SILVA, Wéilton B; ELIAS, Maísa PS; LEMES, Suélem AF. *Acrocomia aculeata* (Jacq.) improves the antioxidant system but induces lipid accumulation in the liver of rats. **An Acad Bras Cienc**, v.96, n.3, p.e20220974, 2024. Doi: <https://doi.org/10.1590/0001-3765202420220974>

CRUZ, Fernanda Fernandes; LEITE, Carlos Eduardo; KIST, Luiza Wilges; DE OLIVEIRA, Giovanna Medeiros; BOGO, Maurício Reis; BONAN, Carla Denise; CAMPOS, Maria Martha; MORRONE, Fernanda Bueno. Effects of caffeine on behavioral and inflammatory changes elicited by copper in zebrafish larvae: Role of adenosine receptors. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol**, v.194, p.28-36, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2017.01.007>

CSABA Noemi; GARCIA-FUENTES, Marcos; ALONSO, Maria Jose. Nanoparticles for nasal vaccination. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.61, n.2, p140-157, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.09.005>

DA ROCHA, Daniele Rachidi; MARIN, Victor Augustus. Transgênicos - Plantas Produtoras de Fármacos. **Temas Livres • Ciênc. saúde coletiva**, v.16, n.7, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232011000800033>

DA SILVA, Perla V B; RAMIRO, Marianne M; IRIGUCHI, Edna K K, CORRÊA, William A; LOWE, Jennifer; CARDOSO, Claudia A L; ARENA, Arielle C; KASSUYA, Cândida A L; MUZZI, Rozanna M. Antidiabetic, cytotoxic and antioxidant activities of oil extracted from *Acrocomia aculeata* pulp. **Nat Prod Res**, v.33, n.16, p.2413-2416, 2018a. Doi: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1446006>

DA SILVA, Vanessa Mandu da Silva; CAMPOS, Raquel P; BORSATO, Aurélio Vinícius; CANDIDO, Camila Jordão; DONADON, Juliana Rodrigues. Bocaiúva jelly: preparation, physicochemical and sensory evaluation. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.40, n.5, 2018b. Doi: <https://doi.org/10.1590/0100-29452018846>

DARIO, Michelli F; OLIVEIRA, Fernanda F; MARINS, Debora S.S; BABY, André R; VELASCO, Maria V.R; LÖBENBERG, Raimar; BOU-CHACRA, Nádia A. Synergistic photoprotective activity of nanocarrier containing oil of *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. Ex. Martius—Arecaceae. **Ind Crops Prod**, v.112, p.305-312, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2017.12.021>

DAS, Undurti N. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. **Biotechnol J**, v.1, n.4, p.420-39, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1002/biot.200600012>

DE OLIVEIRA, Bianca Ribeiro; EGEA, Mariana Buranelo; LEMES, Suélem Aparecida de França; HERNANDES, Thais; TAKEUCHI, Katiuchia Pereira. Beverage of Brazil Nut and Bocaiuva Almond Enriched with Minerals: Technological Quality and Nutritional Effect in Male Wistar Rats. **Foods**, v.13, n.16, p.2533, 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/foods13162533>

DE SOUZA, Florisvaldo Gama; DE ARAÚJO, Fábio Fernandes; FARIAS, David de Paulo; ZANOTTO, Aline Wasem; NERI-NUMA, Iramaia Angélica; PASTORE, Gláucia Maria. Brazilian fruits of Arecaceae family: An overview of some representatives with promising food, therapeutic and industrial applications. **Food Res Int**, v.138, p.1-14, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109690>

DE SOUZA, Priscila; MARIANO, Luísa Nathália Bolda; CECHINEL-ZANCHETT, Camile Cecconi; CECHINEL-FILHO; Valdir. Promising Medicinal Plants with Diuretic Potential Used in Brazil: State of the Art, Challenges, and Prospects. **Planta Med**, v.87, n.1-02, p.24-37, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1055/a-1257-0887>

DEL RÍO, José C; EVARISTO, Anderson Barbosa; MARQUES, Gisela; MARTIN-RAMOS, Pablo; MARTÍN-GIL, Jesus; GUTIÉRREZ, Ana. Chemical composition and thermal behavior of the pulp and kernel oils from macauba palm (*Acrocomia aculeata*) fruit. **Industrial Crops and Products**, v.84, p.294-304, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.02.018>

DHAHIR, Rasha Khalid; AI-NIMA, Amina Mudhafar; AI-BAZZAZ, Fadia Yassir. Nanoemulsions as ophthalmic drug delivery systems. **Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.18, n.5, p.652-664, 2021. Doi: <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.59319>

DICKS, Leon M T. How important are fatty acids in human health and can they be used in treating diseases? **Gut Microbes**, v.16, n.1, p.2420765, 2024. Doi: <https://doi.org/10.1080/19490976.2024.2420765>

DOHERTY Michael. Osteoarthritis: Diagnosis and Medical/Surgical Management. **Ann Rheum Dis**, v.51, n.9, p.1028, 1992.

DONADO-PESTANA, Carlos M; SALGADO, Jocelem Mastrodi; RIOS, Alessandro de Oliveira; DOS SANTOS, Priscila Robertina; JABLONSKI, André. Stability of carotenoids, total phenolics and in vitro antioxidant capacity in the thermal processing of orange-fleshed sweet potato (*Ipomoea batatas* Lam.) cultivars grown in Brazil. **Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands)**, v.67, n.3, p.262-270, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11130-012-0298-9>

DUTRA, Rafael C; CAMPOS, Maria M; SANTOS, Adair R S; CALIXTO, João B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacol Res**, v.112, p.4-29, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.01.021>

ELSEWEDY, Heba S. Insights of Nanoemulsion as a Drug Delivery System: Na Overview of Current Trends and Applications. **Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research**, v.59, n.2, 2025. Doi: <https://doi.org/10.5530/ijper.20250937>

EMING, Sabine A; WYNN, Thomas A; MARTIN, Paul. Inflammation and metabolism in tissue repair and regeneration, **Science**, v.356, n.6342, p.1026-1030, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1126/science.aam7928>

ERTUNC, ME; Hotamisligil, GS. Lipid signaling and lipotoxicity in metaflammation: indications for metabolic disease pathogenesis and treatment. **J Lipid Res**, v. 57, n.12, p.2099-2114, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1194/jlr.R066514>

ESPINOÇA, Isabelli Teixeira; BASILIO, Denise Caroline Luiz Soares; DE ARAUJO, Anna Júlia Papa; OTA, Rafael Seiji Nakano; DE SOUZA, Kamylla Fernanda Souza; CASSEMIRO, Nadla Soares; LAGATTA, Davi Campos; PAREDES-GAMERO, Edgar Julian; MACEDO, Maria Lígia Rodrigues; SILVA, Denise Brentan; SARDI, Janaina de Cássia Orlandi; WILHELM-FILHO, Danilo; JOCOBOWSKI, Ana Cristina; PARISOTTO, Eduardo Benedetti. Antithrombotic Effect of Oil from the Pulp of Bocaiúva—*Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. ex Mart. (Arecaceae). **Nutrients**, v.16, n.13, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16132024>

ESSON, Moira M; MECOZZI, Sandro. Preparation, Characterization, and Formulation Optimization of Ionic-Liquid-in-Water Nanoemulsions toward Systemic Delivery of Amphotericin B. **Mol Pharm**, v.17, n.6, p.2221-2226, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00809>

ESTEVAM, Bruna Carolyne Peixoto; CORREIA, Francyele dos Santos; NETO, Edgar Willibaldo Allebrandt; DOURADO, Thainara Agnis; BRUZELLE, Samyra Lopes; ELIAS, Maísa Pavani dos Santos; LEMES, Suélem Aparecida de França. Intake of *Acrocomia Aculeata* Reduces Body Weight Gain and Increases Glutathione Peroxidase Activity in the Kidneys of Wistar Rats. **European Journal of Medicinal Plants**, v.36, n.4, p.88-98, 2025. Doi: <https://doi.org/10.9734/ejmp/2025/v36i41283>

FARMACOPEIA BRASILEIRA. Agência de vigilância sanitária (ANVISA). Brasil. 2019.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS-FAO. **Ecocrop**. Roma: *Acrocomia aculeata*, 2024. Disponível em: <https://gaez.fao.org/pages/ecocrop-find-plant>

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF UNITED NATIONS; WHO. *Standard for named vegetable oils (Codex Stan 210-1999)*. Rome: FAO/WHO; 2019. Available from: http://www.fao.org/input/download/standards/336/CXS_210e_2019.pdf

FUJIWARA, Nagatoshi; KOBAYASHI, Kazuo. Macrophages in inflammation. **Curr Drug Targets Inflamm Allergy**, v.4, n.3, p.281-6, 2005 Doi: <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>

FURMAN, David; CAMPISI, Judith; VERDIN, Eric; CARRERA-BASTOS, Pedro; TARG, Sasha; FRANCESCHI, Claudio; Ferrucci, Luigi; Gilroy, Derek W; FASANO, Alessio; MILLER, Gary W; MILLER, Andrew H; MANTOVANI, Alberto; WEYAND, Cornelia M; BARZILAI, Nir; GORONZY, Jorg J; RANDO, Thomas A; EFFROS, Rita B; LUCIA, Alejandro; KLEINSTREUER, Nicole; SLAVICH, George. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. **Nature Medicine**, v. 25, n.12, p.1822–1832, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

GANTA, Srinivas; DESHPANDE, Dipti; KORDE, Anisha; AMIJI, Mansoor. A review of multifunctional nanoemulsion systems to overcome oral and CNS drug delivery barriers. **Molecular Membrane Biology**, v.27, n.7, p.260-273, 2010. Doi: <https://doi.org/10.3109/09687688.2010.497971>

GAWIN-MIKOŁAJEWICZ, Agnieszka; NAWROT, Urszula; MALEC, Katarzyna Hanna; KRAJEWSKA, Karolina; NARTOWSKI, Karol Przemysław; KAROLEWICZ, Bożena Lucyna. The Effect of High-Pressure Homogenization Conditions on the Physicochemical Properties and Stability of Designed Fluconazole-Loaded Ocular Nanoemulsions. **Pharmaceutics**, v.16, n.1, p.11, 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16010011>

GOGNA, Talin; HOUSDEN, Benjamin E; HOULDSWORTH, Annwyne. Exploring the Role of Reactive Oxygen Species in the Pathogenesis and Pathophysiology of Alzheimer's and Parkinson's Disease and the Efficacy of Antioxidant Treatment.

Antioxidants (Basel), v.3, n.9, p.1138, 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/antiox13091138>

GOLIAS, Christos; CHARALABOPOULOS, Alexandros; STAGIKAS, Dimitris; CHARALABOPOULOS, K A ; BATISTATOU, A. The kinin system--bradykinin: biological effects and clinical implications. Multiple role of the kinin system--bradykinin. **Hippokratia**, v.11, n.3, p.124-8, 2007.

GONÇALVES, D B; BATISTA, A F; RODRIGUES, M Q R B; NOGUEIRA, K M V; SANTOS, V L. Ethanol production from macaúba (*Acrocomia aculeata*) presscake hemicellulosic hydrolysate by *Candida boidinii* UFMG14. **Bioresour Technol**, v.146, p.261-266, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.07.075>

GRIFFIN, W C J. Calculation of HLB values of non-ionic surfactants. **Chemistry, Materials Science**, v.5, p.249–256, 1954.

GUERRA-ROSAS, María Inés ; MORALES-CASTRO, Juliana; OCHOA-MARTÍNEZ, Luz Araceli; SALVIA-TRUJILLO, Laura ; MARTÍN-BELLOSO, Olga. Long-term stability of food-grade nanoemulsions from high methoxyl pectin containing essential oils. **Food Hydrocolloids**, v.52, p.438-446, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2015.07.017>

GUPTA, Ankur; ERAL, H. Burak; HATTONA, T. Alan; DOYLE, Patrick S. Nanoemulsions: formation, properties and applications. **Soft Matter**, v.12, n.1, p. 2826-2841, 2016. Doi: <http://dx.doi.org/10.1039/C5SM02958A>

GURIB-FAKIM, Ameenah. Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. **Mol Aspects Med**, v.27, n.1, p.1-93, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.008>

HAQ, Muhammad Zeeshan Ul; YU, Jing ; YAO, Guanglong ; YANG, Huageng ; LQBAL, Hafiza Amina ; TAHIR, Hassam ; CUI, Hongguang ; LIU, Ya ; WU, Yougen. A Systematic Review on the Continuous Cropping Obstacles and Control Strategies in Medicinal Plants. **Int J Mol Sci**, v.24, n.15, p.12470, 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms241512470>

HELLENTHAL, Katharina E M; BRABENEC, Laura; WAGNER, Nana-Maria. Regulation and Dysregulation of Endothelial Permeability during Systemic Inflammation. **Cells**, v.11, n.12, p.1935, 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/cells11121935>

HONARY, Soheyla; ZAHIR, F. Effect of zeta potential on the properties of nano-drug delivery systems: A review. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v.12, n.2, p.255-264, 2013. Doi: <https://doi.org/10.4314/tjpr.v12i2.19>

HOWE, AM; BURKE, S; O'REILLY, ME; MCGILLICUDDY, FC; COSTELLO, DA. Palmitic Acid and Oleic Acid Differently Modulate TLR2-Mediated Inflammatory Responses in Microglia and Macrophages. **Mol Neurobiol**, v.59, n.4, p.2348-2362, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02756-z>

HUSSAIN, Afzal; SAMAD, Abdus; SINGH, S K; AHSAN, M N; HAQUE, M W; FARUK, A; AHMED, F J. Nanoemulsion gel-based topical delivery of an antifungal

drug: in vitro activity and in vivo evaluation. **Drug Delivery**, v.23, n.2, p.642-657, 2016. Doi: <https://doi.org/10.3109/10717544.2014.933284>

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. Óleos e Gorduras. Métodos físico-químicos para análise de alimentos. IV. São Paulo: Instituto Adolfo Lutz, p. 589–625, 2008.

ISAILOVIC, Nataša; DAIGO, Kenji, MANTOVANI, Alberto, SELMI, Carlo. Interleucina-17 e inmunidad innata en infecciones e inflamación crónica. **J. Autoimmun**, v.60, p.1-11, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.04.006>

ISLAM, Md Rezaul; AKASH, Shopnil; RAHMAN, Md Mominur; NOWRIN, Feana Tasmim; AKTER, Tamanna; SHOHAG, Sheikh; RAUF, Abdur; ALJOHANI, Abdullah S M; SIMAL-GANDARA, Jesus. Colon cancer and colorectal cancer: Prevention and treatment by potential natural products. **Chem Biol Interact**, v.368, p.110170, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110170>

JACOBOWSKI, Ana Cristina; PARISOTTO, Eduardo Benedetti; AYDOS, Leonardo Recena ; DE SOUZA, Roberta Serafim; VIVEROS, Sandra; COLÍN-GONZALEZ, Ana Laura; SILVA, Iandara Schettert; SANJINEZ-ARGANDOÑA, Eliana Janet; FILHO, Danilo Wilhelm; ANGEL, Abel Santamaría-Del; MACEDO, Maria Lígia Rodrigues. Neuroprotective Effects of *Acrocomia aculeata* Pulp Oil Microcapsules on Rats Subjected to Chronic Stress. **J Med Food**, v.24, n.10, p.1068-1075, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0186>

JAIN, Kewal. An Overview of Drug Delivery Systems. **Methods Mol Biol**, v.2059, p.1-54, 2020. Doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9798-5_1

JAMIR, Yangerdenla; BHUSHAN, Mayank; SANJUKTA, Rajkumari; SINGH, Laishram Robindro. Plant-based essential oil encapsulated in nanoemulsions and their enhanced therapeutic applications: An overview. **Biotechnol Bioeng**, v.121, n.2, p.415-433, 2024. Doi: <https://doi.org/10.1002/bit.28590>

JAROMIN, Anna; ZARNOWSKI, Robert; KOZUBEK, Arkadiusz. Emulsions of oil from *Adenanthera pavonina* L. seeds and their protective effect. **Cell Mol Biol Lett**, v.11, n.3, p.438-48, 2006. Doi: <https://doi.org/10.2478/s11658-006-0037-z>

JINTAPATTANAKIT A. Preparation of nanoemulsions by phase inversion temperature (PIT). **Pharmaceutical Sciences Asia**, v.42, n.1, p.1-12, 2018. Doi: <https://doi.org/10.29090/psa.2018.01.001>

JOHNSON, Martin H. Essential Reproduction. 7. ed. John Wiley & Sons, Chichester, West Sussex. 2012

KAPOOR, Mohit; SHAW, Odette; APPLETON, Ian. Possible anti-inflammatory role of COX-2-derived prostaglandins: implications for inflammation research. **Curr Opin Investig Drugs**, v.6, n., p.461-6, 2005.

KHAN, Arshad Ali; MUDASSIR, Jahanzeb; MOHTAR, Noratiqah, DARWIS, Yusrida. Advanced drug delivery to the lymphatic system: lipid-based nanoformulations, **International Journal of Nanomedicine**, v.8, p.2733-2744, 2013. Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S41521>

KHAN, Muhammad Idrees; BOUYAHYA, Abdelhakim; HACHLAFI, Naoufal E L; MENYIY, Naoual El; AKRAM, Muhammad; SULTANA, Sabira; ZENGİN, Gokhan; PONOMAREVA, Lilya; SHARIATI, Mohammad Ali; OJO, Oluwafemi Adeleke; DALL'ACQUA, Stefano; ELEBIYO, Tobiloba Christiana. Anticancer properties of medicinal plants and their bioactive compounds against breast cancer: a review on recent investigations. **Environ Sci Pollut Res Int**, v.29, n.17, p.24411-24444, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11356-021-17795-7>

KHANNA, Vibhu; SINGH, Saurabh; BAGHEL, Dileep Singh; KAUR, Barinder; NAYAR, Alka; GHIMIRE, Rajiv. Nanoemulsions—present and future perspective—an overview. **Journal of Emerging Technologies and Innovative Research**, v.5, n.12, 2018.

KHANSARI, Nemat; SHAKIBA, Yadollah; MAHMOUDI, Mahdi. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. **Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov**, v.3, n.1, p.73-80, 2009 Doi: <https://doi.org/10.2174/187221309787158371>

KHUMAIDI, Akhmad; MURWANTI, Retno; DAMAYANTI, Ema; HERTIANI, Triana. Empirical use, phytochemical, and pharmacological effects in wound healing activities of compounds in *Diospyros* leaves: A review of traditional medicine for potential new plant-derived drugs. **J Ethnopharmacol**, v.337, n.3, p.118966, 2025 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118966>

KONG, F; SINGH, R P. Advances in instrumental methods to determine food quality deterioration. **Food and Beverage Stability and Shelf Life**, Woodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, p.381-404, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1533/9780857092540.2.381>

KORBECKI, J; BAJDAK-RUSINEK, K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages: an overview of molecular mechanisms. **Inflamm Res**, v.68, n.11, p.915-932, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00011-019-01273-5>

KOSAKA, M; SUGAHARA, T; SCHMIDT, K.L ; SIMON, E. Edits. Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain. Springer Science and Business Media, Tokyo. 2013.

KRAYEM, Najeh; JRIBI, Farah; ALONAZI, Mona; AMINA, Musarat; HORCHANI, Habib ; KARRY, Aida; CHERIF, Slim; BACHA, Abir Ben. Unveiling the therapeutic potential: anti-inflammatory and antioxidant properties of selective medicinal plants. **Cellular and molecular biology (Noisy-le-Grand, France)**, v.71, n.3, p.88-100, 2025. Doi: <https://doi.org/10.14715/cmb/2025.71.3.11>

KUKAR, Manil; PETRYNA, Olga; EFTHIMIOU, Petros. Biological targets in the treatment of rheumatoid arthritis: a comprehensive review of current and in-development biological disease modifying anti-rheumatic drugs. **Biologics**, v.3, p. 443-57, 2009.

KUMARI, Avnesh; KUMAR, Vineet; YADAV, Sudesh. Nanotechnology: A Tool to Enhance Therapeutic Values of Natural Plant Products. **Trends in Medical Research**, v.7, n.2, p.34-42, 2012. Doi: <https://doi.org/10.3923/tmr.2012.34.42>

KUMARI, Deepali; KARMAKAR, Varnita; SISINTHY, Sreenivas Patro; PANDEY, Manisha; JAIN, Neha; GORAIN, Bapi. Nanoemulsion and Nanoemulgel-Based Carriers as Advanced Delivery Tools for the Treatment of Oral Diseases. **Drug Deliv. Transl. Res.**, v.15, n.4, p.1139-1155, 2025. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13346-024-01735-2>.

LALA R R; AWARI N G. Nanoemulsion-based gel formulations of COX-2 inhibitors for enhanced efficacy in inflammatory conditions, **Applied Nanoscience**, v.4, p.143-151, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1007/s13204-012-0177-6>

LESCANO, Caroline Honaiser; IWAMOTO, Renan Donomae; SANJINEZ-ARGANDOÑA, Eliana Janet ; KASSUYA, Cândida Aparecida Leite. Diuretic and Anti-Inflammatory Activities of the Microencapsulated *Acrocomia aculeata* (Arecaceae) Oil on Wistar Rats. **Journal of Medicinal Food**, v.18, n.6, p.656–662, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1089/jmf.2014.0077>.

LEUTI, Alessandro; FAZIO, Domenico; FAVA, Marina; PICCOLI, Alessandra, ODDI, Sergio, MACCARRONE, Mauro. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. **Adv Drug Deliv Ver**, v.159, p.133-169, 2020 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.028>

LI, Yanqun; KONG, Dexin; FU, Ying; SUSSMAN, Michael R; WU, Hong. The effect of developmental and environmental factors on secondary metabolites in medicinal plants. **Plant Physiol Biochem**, v.148, p.80-89, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.006>

LIEB, Veronika M, SCHEX, Roland; ESQUIVEL, Patricia; JIMÉNEZ, Víctor M; SCHMARR, H.-G; CARLE, Reinholt; STEINGASS, Christof B. Fatty acids and triacylglycerols in the mesocarp and kernel oils of maturing Costa Rican *Acrocomia aculeata* fruits. **NFS Journal**, v.4-15, p.6-13, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2019.02.002>

LIMA, Rafael Rodrigues; COSTA, Ana Maria Rabelo; SOUZA, Renata Duarte de; GOMES-LEAL, Wallace. Inflamação em doenças neurodegenerativas. **Revista Paraense de Medicina**, v. 21, n.2, p. 29-34, 2007.

LOCK, Olga; PEREZ, Eleucy; VILLAR, Martha; FLORES, Diana; ROJAS, Rosario. Bioactive Compounds from Plants Used in Peruvian Traditional Medicine. **Nat Prod Commun**, v. 11, n.3, p.315-337, 2016.

MACIEL, Maria Aparecida M; PINTO, Angelo C; VEIGA JR, Valdir F; GRYNBERG, Noema F; ECHEVARRIA, Aurea. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v. 25, n.3, p.429-438, 2002. Doi: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422002000300016>

MAGALHÃES, P K A; ARAUJO, E N; SANTOS, A M; VANDERLEI, M B; SOUZA, C C L; CORREIA, M S; FONSECA, S A; PAVÃO, J M J S; SOUZA, M A; COSTA, J G; SANTOS, A F; MATOS-ROCHA, T J. Ethnobotanical and ethnopharmacological study of medicinal plants used by a traditional community in Brazil's northeastern. **Braz J Biol**, v.82, p.e237642, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1590/1519-6984.237642>

MAHADEV, Manohar; DUBEY, Akhilesh; SHETTY, Amitha. Ultrasonically Fabricated Beta-Carotene Nanoemulsion: Optimization, Characterization and Evaluation of Combinatorial Effect with Quercetin on Streptozotocin-Induced Diabetic Rat Model. **Pharmaceutics**, v.15, n.2, p.574, 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020574>

MAHAJAN, Rishabh; TANDON, Ritu; KALIA, Anu; MAHAJAN, Bal Vipan Chander. Nanoemulsion Formulation of Ocimum gratissimum Essential Oil and Its Antifungal Activity Against Penicillium digitatum. **J Nanosci Nanotechnol**, v.21, n.6, p.3556-3565, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1166/jnn.2021.19008>

MAJUMDAR, Ritankar; TAMEH, Aidin Tavakoli; ARYA, Subhash B; PARENT, Carole A. Exosomes mediate LTB4 release during neutrophil chemotaxis. **PLoS Biol.**, n. v.19, n.7, p.e3001271, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001271>

MAK, Tak W; SAUNDERS, Mary E; JETT, Bradley D. Primer to the Immune Response. 2da edition. 2014. ISBN: 9780123852458, ISBN: 9780123854612.

MARQUES-ROCHA, José Luiz; SAMBLAS, Mirian; MILAGRO, Fermin I; BRESSAN, Josefina; MARTÍNEZ, J Alfredo; MARTI, Amelia. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases. **FASEB J**, v.29, n.9, p.3595-611, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1096/fj.14-260323>

MARTIUS, Karl Friedrich Philipp von. **História Naturalis Palmarum**, Monachium; Lipsia v.2, p.285-286, 1824.

MARWA, Adilah; ISKANDARSYAH; JUFRI, Mahdi. Nanoemulsion curcumin injection showed significant anti-inflammatory activities on carrageenan-induced paw edema in Sprague-Dawley rats. **Helijon**, v.9, n.4, p.e15457, 2023 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15457>

MASON, T G; WILKING, J N; MELESON, K ; CHANG, C B; GRAVES, S M. Nanoemulsions: Formation, structure, and physical properties. **Journal of Physics Condensed Matter**, v.18, n.41, p.R635-R666, 2006. Doi: <https://doi.org/10.1088/0953-8984/18/41/R01>

MAURYA, Akash; SINGH, Vipin Kumar; DAS, Somenath; PRASAD, Jitendra; KEDIA, Akash; UPADHYAY, Neha; DUBEY, Nawal Kishore; DWIVEDY, Abhishek Kumar. Essential Oil Nanoemulsion as Eco-Friendly and Safe Preservative: Bioefficacy Against Microbial Food Deterioration and Toxin Secretion, Mode of Action, and Future Opportunities. **Front Microbiol**, v.12, p.751062, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.751062>

MCCLEMENTS, David Julian. Advances in fabrication of emulsions with enhanced functionality using structural design principles. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v.17, n.5, p.235-245, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.06.002>

MCCOY, Jennifer M; WICKS, Joan; AUDOLY, Laurent P. The role of prostaglandin E2 receptors in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. **J Clin Invest**, v.110, n.5, p.651-8, 2002. Doi: <https://doi.org/10.1172/JCI15528>

MEDZHITOV Ruslan. Origin and physiological roles of inflammation. **Nature**, v.454, n.7203, p.428-35, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1038/nature07201>

MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2006. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília. ISBN 85-334-1092-1 1.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: Ministério da Saúde. 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/>

MINISTERIO DO MEIO AMBIENTE. Biomas. Portal do Ministerio do Meio Ambiente. Brazil, 2023. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/biomas.html#:~:text=O%20Brasil%20%C3%A9%20formado%20por,de%20vegeta%C3%A7%C3%A3o%20e%20de%20fauna>

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. O Bioma Cerrado. Brasil, 2023. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/biomas/cerrado.html#:~:text=O%20Bioma%20Cerrado,de%202022%25%20do%20territ%C3%83rio%20nacional>.

MISSOURI BOTANICAL GARDEN. *Acrocomia aculeata*. Disponível em: <https://www.mobot.org/manual.plantas/042861/S042863.html>

MISTRY, Alpesh; STOLNIK, Snjezana; ILLUM, Lisbeth. Nanoparticles for direct nose-to-brain delivery of drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v.379, n.1, p.146-157, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.06.019>

MITAL, Manish; SIDDIQUI, Mohammad Rizwan; TRAN, Khiem; REDDY, Sekhar P; MALIK, Asrar B. Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury. **Antioxid Redox Signal**, v.20, n.7, p.1126-67, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149>

MODRO, Anna Frida Hatsue; MENEGUELLI, Alexandre Zandonadi; RIBEIRO, Sylviane Beck; MAIA, Emanuel; LIMA-JÚNIOR, Gilmar Alves. Importância do conhecimento tradicional de plantas medicinais para a conservação da Amazônia. In: RESUMOS DO IX CONGRESSO BRASILEIRO DE AGROECOLOGIA, Belém, PA. Rio de Janeiro: Associação Brasileira de Agroecologia. Cadernos de Agroecologia, v. 10, n. 3. 2015.

MOIGRADEAN, Diana; POIANA, Mariana-Atena; ALDA, Liana-Maria; GOGOASA. Quantitative identification of fatty acids from walnut and coconut oils using GC-MS method. **Journal of Agroalimentary Processes and Technologies**, v.19, n.4, p.459-463, 2013.

MONGE, Chiara; STOPPA, Ian; FERRARIS, Chiara; BOZZA, Annalisa; BATTAGLIA, Luigi; CANGEMI, Luigi; MIGLIO, Gianluca; PIZZIMENTI, Stefania; CLEMENTE, Nausicaa; GIGLIOTTI, Casimiro Luca; BOGGIO, Elena; DIANZANI, Umberto; Dianzani, Chiara. Parenteral nanoemulsions loaded with combined immuno- and chemotherapy for melanoma treatment. **Nanomaterials (Basel, Switzerland)**, v.12, n.23, p.4233, 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/nano12234233>

MONTEIRO-ALFREDO, Tamaeh; OLIVEIRA, Sara; AMARO, Andreia; ROSENDO-SILVA, Daniela; ANTUNES, Katia; PIRES, Ana Salomé; TEIXO, Ricardo; ABRANTES, Ana Margarida; BOTELHO, Maria Filomena; CASTELO-BRANCO, Miguel; SEIÇA, Raquel; SILVA, Sónia; SOUZA, Kely de Picoli; MATAFOME, Paulo. Hypoglycaemic and Antioxidant Properties of *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd Ex Mart. Extract Are Associated with Better Vascular Function of Type 2 Diabetic Rats. **Nutrients**, v.13, p.2856, 2021. Doi: <https://doi.org/10.3390/nu13082856>

MONTES DE OCA-ÁVALOS, Juan Manuel; CANDAL, Roberto Jorge; HERRERA, María Lidia. Nanoemulsions: stability and physical properties. **Current Opinion in Food Science**, v.16, n.1, p.1-6, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2017.06.003>

MORA-HUERTAS, C E; FESSI, H; ELAISSARI, A. Polymer-based nanocapsules for drug delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v.385, n.1-2, p.113-42, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2009.10.018>

MORRIS, Christopher J. Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. In Inflammation Protocols. **Methods in Molecular Biology**; Winyard, P. G.; Willoughby, D. A., Eds.; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2003; p.115-121. Doi: <https://doi.org/10.1385/1-59259-374-7:115>

MOU, Dongsheng; CHEN, Huabing ; DU, Danrong; MAO, Chengwen; WAN, Jiangling; XU, Huibi; YANG, Xiangliang. Hydrogel-thickened nanoemulsion system for topical delivery of lipophilic drugs, **International Journal of Pharmaceutics**, v.353, n.1-2, p.270-276, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.11.051>.

MOURA, Elisa; MOTOIKE, Sérgio Yoshimitsu; VENTRELLA, Marília; JÚNIOR, Adauto Quirino de Sá; CARVALHO, Mychelle. Somatic embryogenesis in macaw palm (*Acrocomia aculeata*) from zygotic embryos. **Scientia Horticulturae**, v.119, n.4, p.447-454, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.scientia.2008.08.033>

MÜLLER-GOYMAN Christel C. Physicochemical characterization of colloidal drug delivery systems such as reverse micelles, vesicles, liquid crystals, and nanoparticles for topical administration. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v.58, n.2, p.343-356, 2004, Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2004.03.028>

MÜLLNER, Elisabeth; PLASSER, E; BRATH, H; WALDSCHÜTZ, W; FORSTER, E; KUNDI, M; WAGNER, K H. Impact of polyunsaturated vegetable oils on adiponectin levels, glycaemia and blood lipids in individuals with type 2 diabetes: a randomised, double-blind intervention study. **Journal of human nutrition and dietetics. The official journal of the British Dietetic Association**, v.27, n.5, p.468-478, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1111/jhn.12168>

MUSAKHANIAN, Jasmine; OSBORNE, David W. Understanding Microemulsions and Nanoemulsions in (Trans)Dermal Delivery. **AAPS PharmSciTech**, v.26, n.1, p. 31, 2025. Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-024-02997-2>

NAKAYAMA, G R; CATON, M C; NOVA, M P; PARANDOOSH, Z. Assessment of the Alamar Blue assay for cellular growth and viability in vitro. **J. Immunol. Methods**, v.204, p.205-208, 1997. Doi: [https://doi.org/10.1016/s0022-1759\(97\)00043-4](https://doi.org/10.1016/s0022-1759(97)00043-4)

NIAZIAN, Mohsen. Application of genetics and biotechnology for improving medicinal plants. **Plants**, v.249, n.4, p.953-973, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00425-019-03099-1>

NIRMALA, M Joyce; DURAI, Latha; GOPAKUMAR, Vineet; NAGARAJAN, Ramamurthy. Preparation of Celery Essential Oil-Based Nanoemulsion by Ultrasonication and Evaluation of Its Potential Anticancer and Antibacterial Activity. **Int J Nanomedicine**, v.15, p.7651-7666, 2020. Doi: <https://doi.org/10.2147/IJN.S252640>

NOBRE, Danúbia Aparecida Costa; TROGELLO, Emerson; BORGHETTI, Renato Antônio; DAVID, Andréia Márcia Santos de Souza. Macaúba (*Acrocomia aculeata*): palmeira de extração sustentável para biocombustível. **Colloquium Agrariae**, v.10, n.2, p.92-105, 2015, Disponível em: <https://journal.unoeste.br/index.php/ca/article/view/934>

NOVAES, Roberto Fleury. Contribuição para o Estudo do Côco Macaúba. Tese (Mestrado em Ciências). Faculdade de Tecnologia Agrícola, Universidade Estadual de Montes Claros, Piracicaba, 2004. Disponível em: <https://repositorio.usp.br/item/000725573>

NUNES, Ângela A; BUCCIN, Danieli F; JAQUES, Jeandre A S; PORTUGAL, Luciane C; GUIMARÃES, Rita C A; FAVARO, Simone P; CALDAS, Ruy A; CARVALHO, Cristiano M E; Effect of *Acrocomia aculeata* Kernel Oil on Adiposity in Type 2 Diabetic Rats. **Plant Foods Hum Nutr**, v.73, n.1, p.61-67, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11130-017-0648-8>

OH, Dong Hoon; BALAKRISHNAN, Prabagar; OH, Yu-Kyoung; KIM, Dae-Duk; YONG, Chul Soon; CHOI, Han-Gon. Effect of process parameters on nanoemulsion droplet size and distribution in SPG membrane emulsification. **Int J Pharm**, v.404, n.1-2, p.191-7, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.10.045>

OMS. 2023. **The First WHO Traditional Medicine Global Summit**. Organização Mundial da Saúde. <https://www.who.int/es/news-room/events/detail/2023/08/17/default-calendar/the-first-who-traditional-medicine-global-summit>

ONYEAKA, Helen; PASSARETTI, Paolo; MIRI, Taghi; AL-SHARIFY, Zainab T. The safety of nanomaterials in food production and packaging. **Curr Res Food Sci**, v.5, p.763-74, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.crcs.2022.04.005>

OSTERTAG, Felix; WEISS, Jochen; MCCLEMENTS, David Julian. Low-energy formation of edible nanoemulsions: Factors influencing droplet size produced by emulsion phase inversion. **Journal of Colloid and Interface Science**, v.388, n.1, p.95-102, 2012. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2012.07.089>

PALOMER, X; PIZARRO-DELGADO, J; BARROSO, E; VÁZQUEZ-CARRERA, M. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus.

Trends Endocrinol Metab, v.29, n.3, p.178-190, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.009>

PARDRIDGE, William M. Non-invasive drug delivery to the human brain using endogenous blood-brain barrier transport systems. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v.2, n.2, p.49-59,1999. Doi: [https://doi.org/10.1016/s1461-5347\(98\)00117-5](https://doi.org/10.1016/s1461-5347(98)00117-5)

PASA, Maria Corette; NETO Germano Guarim; OLIVEIRA, Waleska Arruda. A etnobotânica e as plantas usadas como Remédio na comunidade Bom Jardim, MT, Brasil. **FLOVET-Boletim do Grupo de Pesquisa da Flora, Vegetação e Etnobotânica**, v. 1, p.1-19, 2011. Disponível em: <https://periodicoscientificos.ufmt.br/ojs/index.php/flovet/article/view/659>

PAWAR, Vivek K; PANCJAL, Samir B; SINGH, Yuvraj; MEHER, Jaya Gopal; SHARMA, Komal; SING, Pankaj; BORA, Himangshu K; SINGH, Akhilesh; DATTA, Dipak; CHOURASIA, Manish K. Immunotherapeutic vitamin E nanoemulsion synergies the antiproliferative activity of paclitaxel in breast cancer cells via modulating Th1 and Th2 immune response. **Journal of Controlled Release**, v.196, p.295-306, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.10.010>

PEDROSA, Lucas de Freitas; FABI, João Paulo. Polysaccharides from Medicinal Plants: Bridging Ancestral Knowledge with Contemporary Science. **Plants (Basel)**, v.13, n.13, p.1721, 2024. Doi: <https://doi.org/10.3390/plants13131721>

PIMENTEL, Vitor Paiva; VIEIRA, Vitor André Monteiro; MITIDIERI, Thiago Leone; OLIVEIRA, Felipe França Santos; PIERONI, João Paulo. Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança. **Revista do BNDES**, n.43, p.41-89, 2015. Disponível em: <http://web.bnDES.gov.br/bib/jspui/handle/1408/5602>

PIRONDO, Analía; COULLERI, Juan P.; KELLER, Héctor A.; FERRUCCI, María S. Influencia de factores externos sobre la comercialización de plantas medicinales en un medio urbano: El caso de vendedores criollos e indígenas en Corrientes, Argentina. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 10, n.6, p.553-569, 2011.

PITSILLIDES, A. A. Inflammation Protocols. **Rheumatology** (Oxford, U. K.), v.43, p.81, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keh165>

PODSIEDLIK, Maria; MARKOWICZ-PIASECKA, Magdalena; SIKORA, Joanna. Erythrocytes as model cells for biocompatibility assessment, cytotoxicity screening of xenobiotics and drug delivery. **Chem Biol Interact**, v.332, p.109305, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.109305>

POUTON, Colin; PORTER, Christopher J H. Formulation of lipid-based delivery systems for oral administration: materials, methods and strategies, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.60, n.6, p.625-637, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.addr.2007.10.010>.

PRADA, Ariadna Lafourcade, AMADO, Jesus Rafael Rodríguez; PERDOMO, Renata Trentin; GOMES, Giovanna Bicudo; DE ALMEIDA, Danielle Ayr Tavares;

CAVALHEIRO, Leandro Fontoura; JUNIOR, Arquimedes Gasparotto; NETO, Serafim Florentino; MARTINES, Marco Antonio Utrera. *Acrocomia aculeata* Oil-Loaded Nanoemulsion: A Promising Candidate for Cancer and Diabetes Management. **Pharmaceuticals (Basel)**, v.18, n.8, p.1094, 2025. Doi: <https://doi.org/10.3390/ph18081094>

PRADA, Ariadna Lafourcade; AMADO, Jesús Rafael Rodríguez; KEITA, Hady; ZAPATA, Edgar Puente; CARVALHO, Helison; LIMA, Emersom Silva; DE SOUSA, Tatiane Pereira; CARVALHO, José Carlos Tavares. Cassia grandis fruit extract reduces the blood glucose level in alloxan-induced diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.103, p.421-428, 2018. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.04.059>

PRADA, Ariadna Lafourcade; AMADO, Jesús Rafael Rodríguez; REIS, Eduarda Tibúrcio do Nascimento; BICUDO, Giovana; PERDOMO, Renata Trentin; MARTINES, Marco António Utrera. **Biotechnol. Res. Innovation**, v.7, n.2, p.e2023014, 2023. Doi: <https://doi.org/10.4322/biori.0142023>

PRAKASH, Ravi Theaj; THIAGARAJAN Padma. Nanoemulsions for drug delivery through different routes. **Research in Biotechnology**, v.2, n.3, 2011. Disponível em: <https://updatepublishing.com/journal/index.php/rib/article/view/2360>

PREETI; SAMBHAKAR, Sharda; MALIK, Rohit; BHATIA, Saurabh; HARRASI, Ahmed Al; RANI, Chanchal; SAHARAN, Renu; KUMAR, Suresh; GEETA; SEHRAWAT, Renu Nanoemulsion: An Emerging Novel Technology for Improving the Bioavailability of Drugs. **Scientifica** (Cairo), v.2023, p.6640103, 2023. Doi: <https://doi.org/10.1155/2023/6640103>

PRETÉ, P S C; GOMES, K; MALHEIROS, S V P; MEIRELLES, N C; DE PAULA, E. Solubilization of human erythrocyte membranes by non-ionic surfactants of the polyoxyethylene alkyl ethers series. **Biophys. Chem.**, v.97, p.45–54, 2002. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0301-4622\(02\)00042-X](https://doi.org/10.1016/S0301-4622(02)00042-X)

RAMOS, Maria Isabel L; SIQUEIRA, Egle M A; ISOMURA, Clarissa C; BARBOSA, António M J; ARRUDAAL, Sandra F. Bocaiúva (*Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd) Improved Vitamin A Status in Rats. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 55, n.8, p.3186-90, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1021/jf063305r>

RAMOS, Maria Isabel Lima; FILHO, Manoel Mendes Ramos; HIADE, Priscila Aiko; NETO, José Antonio Braga; SIQUEIRA, Egle Machado de Almeida. Qualidade nutricional da polpa de bocaiúva *Acrocomia aculeata* (Jacq.) Lodd. **Food Sci. Technol.**, v.28, p. 90-94, 2008. Doi : <https://doi.org/10.1590/S0101-20612008000500015>

REDVERS, Nicole; BLODIN, Be'sha. Traditional Indigenous medicine in North America: A scoping review. **PLoS One**, v.15, n.8, p.e0237531, 2020. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237531>

REN, Gaihuan; SUN, Zhicheng; WANG, Zengzi; ZHENG, Xiaoyang; XU, Zhenghe; SUN, Dejun. Nanoemulsion formation by the phase inversion temperature method

using polyoxypropylene surfactants. **J Colloid Interface Sci**, v.540, p.177-184, 2019. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2019.01.018>

REX, Devasahayam Arokiar Balaya; VAID, Neelanchal; DEEPAK, K; DAGAMAJALU, Shobha; PRASAD, T S Keshava, A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases. **Mol Biol Rep**, v.49, n.10, p.9915-9927, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11033-022-07539-2>

RISS, Terry L; MORAVEC, Richard A; NILES, Andrew L; DUELLMAN, Sarah; BENINK, Hélène A; WORZELLA, Tracy J; MINOR, Lisa. Cell Viability Assays. 2013. In: Markossian S, Grossman A, Baskir H, et al., editors. **Assay Guidance Manual**. Bethesda (MD): Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>

ROBERTS, Stanley M; NEWTON, Roger F. Prostaglandins and Thromboxanes: Butterworths Monographs in Chemistry. Butterworth-Heinemann, London, Boston. 2016.

RODRIGUES, Fernando V S; DINIZ, Laerte S; SOUSA, Rosa M G; HONORATO, Thalita D; SIMÃO, Daniele; ARAÚJO, Cleônia Roberta Melo; GONÇALVES, Talita M; ROLIM, Larissa; GOTO, Patrícia Leme; TEDESCO, Antonio Cláudio; SIQUEIRA-MOURA, Marilson. Preparation and characterization of nanoemulsion containing a natural naphthoquinone. **Química Nova**, v.41, n.7, p.756–61, 2018. Doi: <https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170247>

RODRIGUEZ-AMADO, Jesus Rafael; PRADA, Ariadna Lafourcade; DUARTE, Jonatas Lobato; KEITA, Hady; DA SILVA, Heitor Rivero; FERREIRA, Adriana Maciel; SOSA, Edgar Hernandez; CARVALHO, Jose Carlos Tavares. Development, stability, and in vitro delivery profile of new loratadine-loaded nanoparticles. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v.25, n.8, p.1158-1168, 2017. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpsps.2017.07.008>

RODRIGUEZ-AMAYA, D B. A Guide to Carotenoid Analysis in Foods, **ILSI Human Nutrition Institute**. One Thomas Circle, NW, Washington DC, 20005-5802, 64, 2001.

ROGERIO, Alexandre P; SÁ-NUNES, Anderson; FACCIOLI, Lúcia H. The activity of medicinal plants and secondary metabolites on eosinophilic inflammation. **Pharmacol Res**, v.62, n.4, p.298-307, 2010. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.04.005>

RUH, Anelice Calixto; FERNANDES, Daniel; ARTONI, Roberto Ferreira; FAVERO, Giovani Marino. Inflamação: entre a regeneração e a cicatrização. **Publ. Uepg Ci. Biol. Saúde**, v.19, n.1, p.11-19, 2013. Doi: <https://doi.org/10.5212/Publ.Biologicas.v.19i1.0002>

SAGGAR, Sachin; MIR, Prince Ahad; KUMAR, Nishant; CHAWLA, Apporva; UPPAL, Jasreen; SHILPA; KAUR, Anmoldeep. Traditional and Herbal Medicines: Opportunities and Challenges. **Pharmacognosy Research**, v.14, p.107–114, 2022. Doi: <https://doi.org/10.5530/pres.14.2.15>

SALVIA-TRUJILLO, Laura; SOLIVA-FORTUNY, Robert; ROJAS-GRAÜ, M Alejandra; MCCLEMENTS, D Julian; MARTÍN-BELLOSO, Olga. Edible nanoemulsions as carriers of active ingredients: A review. **Annual Review of Food Science and Technology**, v.8, n.1, p.439-466, 2017. Doi: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-food-030216-025908>

SANDRI, Giuseppina; BONFERONI, M Cristina; FERRARI, Franca; ROSSI, Silvia; CARAMELLA, Carla M. The Role of Particle Size in Drug Release and Absorption. In Particulate Products; Merkus, H. G.; Meesters, G. M. H., Eds.; **Particle Technology Series**, v.19; 2018. Springer International Publishing: Cham, Switzerland. Doi: https://doi.org/10.1007/978-3-319-00714-4_11

SANJINEZ -ARGANDOÑA, Eliana Janet; CHUBA, Carlos Alberto Machado. Caracterização biométrica, física e química de frutos da palmeira bocaiúva *Acrocomia aculeata* (Jacq) Lodd. **Revista Brasileira de Fruticultura**, v.33, n.3, p. 1023-1028, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1590/s0100-29452011000300040>

SANT'ANA, Cíntia Tomaz; DO CARMO, Mariana Araújo Vieira; AZEVEDO, Luciana; COSTA, Neuza Maria Brunoro; MARTINO, Hércia Stampini Duarte; DE BARROS, Frederico Augusto Ribeiro. Pulp and kernel oils of macaúba (*Acrocomia aculeata*) and co-products: Chemical characterization and antioxidant properties. **Ciência Rural**, v.55, n.3, p.e20230418, 2024b. Doi: <https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20230418>

SANT'ANA, Cíntia Tomaz; VEREDIANO, Thaísa Agrizzi; GRANCIERI, Mariana; TOLEDO, Renata Celi Lopes; COSTA, Neuza Maria Brunoro; MARTINO, Hércia Stampini Duarte; DE BARROS, Frederico Augusto Ribeiro. Macauba (*Acrocomia aculeata*) pulp oil has the potential to enhance the intestinal barrier morphology, goblet cell proliferation and gut microbiota composition in mice fed a high-fat diet. **Br J Nutr**, v.131, n.6, p.987-996, 2024a. Doi: <https://doi.org/10.1017/S0007114523002623>

SEN. Tuhinadri; SAMANTA, Samir Kumar. Medicinal plants, human health, and biodiversity: a broad review. **Adv Biochem Eng Biotechnol**, v.147, p.59-110, 2014. Doi: https://doi.org/10.1007/10_2014_273

SHAH, Hemali; EISENBARTH, Stephanie; TORMEY, Christopher A; SIDON, Alexa J. Behind the scenes with basophils: an emerging therapeutic target. **Immunother Adv**, v.1, n.1, p.ltab008, 2021. Doi: <https://doi.org/10.1093/immadv/ltab008>

SHAHIWALA, Aliasgar. Formulation approaches in enhancement of patient compliance to oral drug therapy. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v.8, n.11, p.1521-1529, 2011. Doi: <https://doi.org/10.1517/17425247.2011.628311>

SHANMUGAM, Kondeti R; SHANMUGAM, Basha; SUBBAIAH, Ganjikunta V; RAVI, Sahukari; REDDY, Kesireddy S. Medicinal Plants and Bioactive Compounds for Diabetes Management: Important Advances in Drug Discovery. **Curr Pharm Des**, v.27, n.6, p.763-774, 2021. Doi: <https://doi.org/10.2174/1381612826666200928160357>

SHARMA, Navneet; MISHRA, Sharadendu; SHARMA, Suryadev; DESHPANDE, Rohan D; SHARMA, Rakesh Kumar. Preparation and optimization of nanoemulsions for targeting drug delivery. **International Journal of Drug Development and Research**, v.5, n.4, p.37-48, 2013.

SILVA, Evandro de Araújo; PRADA, Ariadna Lafourcade; BOECHAT, Antonio Luiz; LIMA, Émerson Silva; SIMPLÍCIO, Fernanda Guilhon; DE SOUZA, Tatiane Pereira; AMADO, Jesus Rafael Rodriguez. Anti-inflammatory effects and acute oral toxicity of *Copaifera* spp. essential oil-loaded nanoemulsión. **Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromat.**, v.21, p.323-342, 2022. Doi: <https://doi.org/10.37360/blacpm.22.21.3.19>

SINGH, Bhupinder; BANDOPADHYAY, Shantanu; KAPIL, Rishi; SINGH, Ramandeep; KATARE, O. Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS): formulation development, characterization, and applications. **Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems**, v.26, p.427-451, 2009. Doi: <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v26.i5.10>

SOHRAB, Sayed Sartaj; RAJ, Riya; NAGAR, Amka; HAWTHORNE, Susan; PAIVA-SANTOS, Ana Cláudia; KAMAL, Mohammad Amjad; EI-DALY, Mai M; AZHAR, Esam I; SHARMA, Ankur. Chronic Inflammation's Transformation to Cancer: A Nanotherapeutic Paradigm. **Molecules**, v.28, n.11, p.4413, 2023. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules28114413>

SOLANS, Conxita ; SOLÉ, Isabel. Nano-emulsions: Formation by low-energy methods. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v.7, n.5, p.246-254, 2012. Doi: <http://doi.org/10.1016/j.cocis.2012.07.003>

SORITA, Guilherme Dallarmi; FAVARO, Simone Palma; RODRIGUES, Dasciana de Sousa; JUNIOR, Wellington Paula da Silva; LEAL, Wesley Gabriel de Oliveira; AMBROSI, Alan; DI LUCCIO, Marco. Aqueous enzymatic extraction of macauba (*Acrocomia aculeata*) pulp oil: A green and sustainable approach for high-quality oil production. **Food Res Int**, v.182, p.114160, 2024. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2024.114160>

SOUTO, Eliana B; CANO, Amanda; MARTINS-GOMES, Carlos, COUTINHO, Tiago E; Zielinska, Aleksandra; SILVA, Amélia M. Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery. **Bioengineering (Basel)**, v.9, n.4, p.158, 2022. Doi: <https://doi.org/10.3390/bioengineering9040158>

SOUZA, Claudio Teodoro. Envolvimento da inflamação subclínica e do estresse oxidativo na resistência à insulina associada a obesidade. **HU Ver**, v.44, n.2, p. 211-220, 2019. Disponível em: <https://periodicos.ufif.br/index.php/hurevista/article/view/16950>

SOUZA, Lirlândia Pires; ALESSANDRI, Ana Leticia; PINHO, Vanessa; TEIXEIRA, Mauro Martins. Pharmacological strategies to resolve acute inflammation. **Curr. Opin. Pharmacol.**, v.13, p.625-631, 2013. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.03.007>

SOUZA, Lívia T A; OLIVEIRA, Jamil S; RODRIGUES, Marina Q R B; DOS SANTOS, Vera L; PESSELA, Benevides C; RESENDEL, Rodrigo R. Macaúba (*Acrocomia aculeata*) cake from biodiesel processing: a low-cost substrate to produce lipases from *Moniliella spathulata* R25L270 with potential application in the oleochemical industry. **Microb Cell Fact**, v.14, n.14, p.87, 2015. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12934-015-0266-9>

SUN, Mei Zi; KIM, Do-Yeong; BAEK, Youjin; LEE, Hyeon Gyu. The Effect of Multilayer Nanoemulsion on the In Vitro Digestion and Antioxidant Activity of β -Carotene. **Antioxidants**, v.13, p.1218, 2024. Doi : <https://doi.org/10.3390/antiox13101218>

TADROS, Tharwat; IZQUIERDO P; ESQUENA, J; SOLANS, C. Formation and stability of nano-emulsions. **Adv Colloid Interface Sci**, v.108-109, p.303-18, 2004. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cis.2003.10.023>

TAN, Sim Ling; STANSLAS, Johnson; BASRI, Mahiran; KARJIBAN, Abedi; KIRBY, Brian P; SANI, Dahiru; BASRI, Hamidon Bin. Nanoemulsion-based parenteral drug delivery system of carbamazepine: preparation, characterization, stability evaluation and blood-brain pharmacokinetics, **Current Drug Delivery**, v.12, n.6, p.795-804, 2015. Doi: <https://doi.org/10.2174/1567201812666150901112544>

TEJA, Parusu Kavya; MITHIYA, Jinal; KATE, Abhijeet S; BAIRWA, Khemraj, CHAUTHE, Siddheshwar K. Herbal nanomedicines: Recent advancements, challenges, opportunities and regulatory overview. **Phytomedicine**, v.96, p.153890, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153890>

TENG, Zhong-qiu; SHEN, Ye. Research progress of genetic engineering on medicinal plants. **Zhongguo Zhong Yao Za Zhi**, v.40, n.4, p.594-601, 2015.

TITANJI, Vincent P K ; AMAMBUA-NGWA, Alfred; NGEMENYA, Moses Njutain. Applications of biotechnology techniques to the study of medicinal plants. **Afr J Med Med Sci**, v.36, Suppl.23-9, 2007.

UNITED STATES PHARMACOPEIA (USP). 2020. United States Pharmacopeial Convention, 42nd ed. www.usp.org

UNVER, Yagmur; YILDIZ, Seyda; ACAR, Melek. Extracellular production of azurin from *Pseudomonas aeruginosa* in the presence of Triton X-100 or Tween 80. **Bioprocess Biosyst Eng**, v.45, n.3, p.553-561, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00449-021-02678-5>

VEIGA-JUNIOR, Valdir F; PINTO, Angelo C; MACIEI, Maria Aparecida M. Plantas medicinais: cura segura? **Química Nova**, v.28, n.3, p.519-528, 2005. Doi: <https://doi.org/10.1590/s0100-40422005000300026>

VERDÚ, Francisco José Mataix. **Nutrición y Alimentación Humana**. 3^a ed. Editorial Ergon, Madrid, España. ISBN: 978-84-8473-664-6J. 2016.

VERPOORTE, Rob. Pharmacognosy in the new millennium: leadfinding and biotechnology. **J Pharm Pharmacol**, v.52, n.3, p.253-262, 2000. Doi: <https://doi.org/10.1211/0022357001773931>

VIEIRA, JSC; MOREIRA, AFS; ANJOS, RD; DE LIMA, AL; LACHTER, ER; MUCHAVE, GG; MOTA, CJA. Acid-Catalyzed Esterification of Macauba Pulp (*Acrocomia aculeata*) and Brazil Nut (*Bertholletia excelsa*) Oils of High Acid Values over Mesoporous Silica Functionalized with Propyl Sulfonic Acid. *ACS Omega*, v.10, n.13, p.13685-13693, 2025. Doi: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c01099>

VIEIRA, Samantha A; MCCLEMENTS, David Julian; DECKER, Eric A. Challenges of Utilizing Healthy Fats in Foods. *Adv Nutr*, v.6, n.3, p.309S-317S, 2015. Doi: <https://doi.org/10.3945/an.114.006965>

Wan, Minjie; DING, Lili; WANG, Dong; HAN, Jiawen; GAO, Pujun. Serotonin: A Potent Immune Cell Modulator in Autoimmune Diseases. *Frontiers in Immunology*, V.11, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00186>

WANG, Jhi-Joung; SUNG, K C; YEH, Chih-Hui; FANG, Jia-You. The delivery and antinociceptive effects of morphine and its ester prodrugs from lipid emulsions. *Int J Pharm*, v.353, n.1-2, p.95-104, 2008. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.11.013>

WANG, Lijuan; LI, Xuefeng; ZHANG, Gaoyong, DONG, Jinfeng; EASTOE, Julian. Oil-in-water nanoemulsions for pesticide formulations. *Journal of Colloid and Interface Science*, v.314, n.1, p.230-235, 2007. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2007.04.079>

WANG, Zhuo; EFFERTH, Thomas; HUA, Xin; ZHANG, Xin-An. Medicinal plants and their secondary metabolites in alleviating knee osteoarthritis: A systematic review. *Phytomedicine*, v.105, p.154347, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2022.154347>

WHITE, Brett. Dietary Fatty Acids. *Am Fam Physician*, v.80, n.4, p. 345-350, 2009.

WILSON, Russell J; LI, Yang; YANG, Guangze; ZHAO, Chun-Xia. Nanoemulsions for drug delivery. *Particuology*, v.64, p.85-97, 2022. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.partic.2021.05.009>

WINTER, C A; RISLEY, E A; NUSS, G W. Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Experimental Biology and Medicine*, v.111, n.3, p.544-547, 1962. Doi: <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>

WU, N; WANG, P; RAN, X, LI, L; SHE, Y; WANG, J; ZENG, D; LI, X; JIA, Y; HUANG, Y. Palmitic acid induces macrophage sialylation via TLR4/MyD88/TRAFF/NF- κ B signaling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, v.1872, n.1, p.168064, 2025. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadi.2025.168064>

YANG, Bingyan; DONG, Yixin; WANG, Fei; ZHANG, Yu. Nanoformulations to Enhance the Bioavailability and Physiological Functions of Polyphenols. *Molecules*, v.25, n.20, p.4613, 2020. Doi: <https://doi.org/10.3390/molecules25204613>

YE, Qianyu; KWON, Sophie Kwon; GU, Zi; SELOMULYA, Cordelia. Stable nanoemulsions for poorly soluble curcumin: from production to digestion response in

vitro. **J Mol Liq**, v.394, p.123720, 2024 Doi: <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.123720>

YUKUYAMA, Megumi Nishitani; GHISLENI, Daniela Dal Molim; PINTO, Terezinha; BOU-CHACRA, Nádia Araci. Nanoemulsion: process selection and application in cosmetics– a review. **International Journal of Cosmetic Science**, v.38, n.1, p.13-24, 2016. Doi: <https://doi.org/10.1111/ics.12260>

ZHANG, Yue; SHANG, Zhenhua; GAO, Chunhui; DU, Man; XU, Shixia; SONG, Haiwen; LIU, Tingting. Nanoemulsion for solubilization, stabilization, and in vitro release of pterostilbene for oral delivery, **AAPS Pharm Sci Tech**, v.15, n.4, p.1000-1008, 2014. Doi: <https://doi.org/10.1208/s12249-014-0129-4>

ANEXOS

ANEXO A — SISGEN



Ministério do Meio Ambiente
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso
Cadastro nº A8503E9

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético/CTA, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro:	A8503E9
Usuário:	Bianca Acacio
CPF/CNPJ:	103.535.306-70
Objeto do Acesso:	Patrimônio Genético/CTA
Finalidade do Acesso:	Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

Espécie

Acrocomia aculeata
Petiveria alliacea
Cassia fistula
Attalea phalerata
Cassia nomame
Anemopaegma mirandum
Trichilia hirta
Xanthosoma sagittifolium
Folhas, frutos

Fonte do CTA

CTA de origem não identificável

Título da Atividade: **Desenvolvimento de produtos nano-biotecnológicos com atividade fármaco-terapêutico usando ativos dos biomas Cerrado-Pantanal**

Equipe

Bianca Acacio	UFMS
Jesus Rafael Rodriguez Amado	UFMS
Maria Ligia Rodriguez Macedo	UFMS
Teófilo Mazon Cardoso	ufms
Renata Trentin Perdomo	ufms
Tatiane Pereira de Souza	UFAM
Ariadna Lafourcade Prada	UFAM
Marco Antônio Utrera Martines	UFMS
Veronica Bautista Robles	UFMS
Andressa Kanashiro Yassuda De Souza	UFMS
Eduarda Tibúrcio	UFMS
Raphael Victor Bezerra Barreto	UFMS

Parceiras Nacionais

04.378.626/0001-97 / Fundação Universidade do Amazonas

Parceiras no Exterior

Universidade de Coimbra

ANEXO B — Certificado de aprovação do CEUA/UFMS para o uso de animais de laboratório para fins de pesquisa.

06/12/22, 14:49

SEU/UFMS - 3718812 - Certificado



Serviço Público Federal

Ministério da Educação

Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul



CERTIFICADO

Certificamos que a proposta intitulada "Desenvolvimento e avaliação da atividade antiinflamatória da nanoemulsão do óleo dos frutos de *Acrocomia aculeata* (bocaiuva)", registrada com o nº 1.250/2022, sob a responsabilidade de Jesus Rafael Rodriguez Ámado e - que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de pesquisa científica (ou ensino) - encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal - CONCEA, e foi aprovada pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA/UFMS) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MATO GROSSO DO SUL, em reunião de 09/09/2022.

Finalidade	<input type="checkbox"/> Ensino	<input checked="" type="checkbox"/> Pesquisa
Vigência da Autorização	início 01/10/2022 - término 16/03/2024	
Espécie/linhagem/raça	<i>Mus musculus</i> (Camundongo Swiss)	
Nº de animais	232 animais	
Peso/Idade	18-25 g / 4-6 semanas	
Sexo	216 machos e 16 fêmeas	
Origem	UT-Biotério Central	

Fábio José Carvalho Faria

Coordenador da CEUA/UFMS

Campo Grande, 06 de dezembro de 2022



Documento assinado eletronicamente por **Fábio José Carvalho Faria**,
Presidente de Comissão, em 06/12/2022, às 11:05, conforme horário oficial
 de Mato Grosso do Sul, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site
https://sei.ufms.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código
 verificador 3718812 e o código CRC 0D302D47.

COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS

Av Costa e Silva, s/nº - Cidade Universitária

ANEXO C — Artigo publicado: *Acrocomia aculeata* oil-loaded nanoemulsion: development, anti-inflammatory properties, and cytotoxicity evaluation



BEILSTEIN JOURNAL OF NANOTECHNOLOGY

***Acrocomia aculeata* oil-loaded nanoemulsion: development, anti-inflammatory properties, and cytotoxicity evaluation**

Verónica Bautista-Robles¹, Hady Keita^{*2}, Edgar Julián Paredes Gamero³, Layna Tayná Brito Leite⁴, Jessica de Araújo Isaías Muller⁵, Mônica Cristina Toffoli Kadri⁵, Ariadna Lafourcade Prada⁴ and Jesús Rafael Rodríguez Amado^{4,6}

Full Research Paper

Open Access

Address:

¹College of Pharmaceutical Sciences, Food and Nutrition, Federal University of Mato Grosso do Sul, Av. Costa e Silva s/n, 79070-900, Campo Grande-MS, Brazil, ²Postgraduate Studies Division, University of Sierra Sur, Guillermo Rojas Mijangos s/n, 70800 Mahuatlán de Porfirio Díaz, Oaxaca, México, ³Laboratory of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Food and Nutrition, Federal University of Mato Grosso do Sul, Av. Costa e Silva s/n, 79070-900, Campo Grande-MS, Brazil, ⁴Laboratory of Pharmaceutical Technology, Federal University of Mato Grosso do Sul, Av. Costa e Silva, s/n, 79070-900, Campo Grande-MS, Brazil, ⁵Laboratory of Pharmacology and Inflammation, Federal University of Mato Grosso do Sul, Av. Costa e Silva, s/n, 79070-900, Campo Grande-MS, Brazil and ⁶Postgraduate Program in Health Sciences, Faculty of Health Sciences, Federal University of Grande Dourados, Dourados 79804-970, MS, Brazil

Beilstein J. Nanotechnol. 2025, 16, 1277–1288.

<https://doi.org/10.3762/bjnano.16.93>

Received: 14 March 2025

Accepted: 11 July 2025

Published: 06 August 2025

This article is part of the thematic issue "Advances in nanotechnology applied to natural products".

Guest Editor: D. Dourado



© 2025 Bautista-Robles et al.; licensee

Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

Email:

Hady Keita^{*} - hadykeita@yahoo.fr

^{*} Corresponding author

Keywords:

Acrocomia aculeata; cytotoxicity; hemolysis; inflammation; nanoemulsion

Abstract

The oil from the pulp of the bocaiúva fruit may have several medical applications. However, little is known about its pharmacological activity. Therefore, this study aimed to develop and evaluate the anti-inflammatory activity of a nanoemulsion loaded with the oil extracted from the pulp of the fruit of *Acrocomia aculeata*. Griffin's method determined the hydrophilic-lipophilic equilibrium ratio of the nanoemulsion. It was shown to have an adequate droplet size (173.60 nm) with excellent homogeneity (polydispersity index 0.200). The anti-inflammatory activity of the nanoemulsion was evaluated by the carrageenan-induced paw edema method. Finally, the non-hemolytic and cytotoxic activity of the nanoformulation was determined to assess its safety. The nanoemulsion loaded with *Acrocomia aculeata* fruit pulp oil was shown to have parameters suitable for its characterization, impressive anti-inflammatory activity, and a safe profile.

Introduction

Acrocomia aculeata Jacq is a palm of the Arecaceae family, commonly known as bocaiúva or macaúba. It is widespread in South America and is particularly abundant in Mato Grosso do Sul, located in the Center-West region of Brazil. *A. aculeata* stands out for its wide geographic distribution, being native to tropical forests [1,2]. Its rounded fruits present sensory attractions, such as color, distinctive and intense flavor, and aroma. They are traditionally consumed by the native population, occupying an important place in the regional culture [3,4].

Bocaiúva oil contains several antioxidant compounds such as phenols, terpenes, β -carotenes, and compounds that present antioxidant properties [5,6]. It contains free fatty acids, monoglycerides, triglycerides, sterols [6–8], and saturated and unsaturated fatty acids predominantly [9]. These compounds have the potential to enhance immune response, reduce the risk of degenerative diseases, and contribute to anti-inflammatory activity [10,11], reducing the indiscriminate use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and corticosteroids in the population [12,13]. There are several reports about the severe adverse reactions in patients taking these drugs [14,15]. In addition, the economic impact of these degenerative and inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis, is significant, as demonstrated by heightened healthcare resource utilization and substantially increased annual aggregate costs. This underscores the need to find effective alternative treatments to prevent and treat these pathologies [16–18].

On a global scale, vegetable oils play a fundamental role not only in human nutrition but also as strategic inputs in the chemical, pharmaceutical, and food industries. In recent decades, there has been a growing imbalance between the demand and supply of these oils, which has generated challenges in terms of sustainability and supply. In this scenario, several oil palm species have been identified as potentially efficient sources of vegetable oil production, given their high yield rates per hectare and their ability to adapt to different agroecological environments [19]. In the state of Mato Grosso do Sul, it is possible to find virgin, refined, or conventional bocaiúva oil in the market for cosmetic, food, pharmaceutical, nutraceutical, and industrial applications. However, due to the chemical and physicochemical characteristics as well as the solubility and stability of this oil, it was decided to make a nanoemulsion to enhance its already known therapeutic benefits.

Nanoemulsions are nanoemulsified systems, either oil-in-water (O/W) or water-in-oil (W/O), which are isotropic, homogeneous, and thermodynamically unstable, with droplet sizes ranging from 20 to 200 nm [20]. They present properties such as high surface area per unit volume, robust kinetic stability,

and tunable rheology [21]. It has been demonstrated that emulsified systems loaded with plant extracts have better pharmacological activity than extracts when used naturally [22]. For example, plant oil-loaded nanoemulsions exhibit high water solubility, improved permeability, and enhanced bioavailability [23]. This contrasts with the limited solubility and poor bioavailability of natural oil through different routes of administration [24–27].

The possibility of developing nanotechnological products with potent pharmacological activity was considered to add more value to the oil obtained from bocaiúva pulp, which contains phenols and carotenoids. Therefore, the objective of this study was to develop, characterize, and evaluate the anti-inflammatory activity of the nanoemulsion loaded with *Acrocomia aculeata* oil.

Results and Discussion

Vegetable oils are known for their high content of fatty acids, which possess a diverse range of biological activities, including hypoglycemic [28], cholesterol-lowering, anti-inflammatory, and antioxidant effects [11,22–30]. Bocaiúva oil is widely used to treat cardiovascular, inflammatory, and renal diseases [31,32].

In addition, one of the main characteristics of this oil is its orange color due to the presence of phenols and carotenoids, which were characterized in this study. These secondary metabolites are considered to have high antioxidant activity and provide high stability to the oil [5]. These metabolites have been shown to possess anti-inflammatory and immunostimulant properties [1,33].

Physicochemical characterization of *Acrocomia aculeata* fruit pulp oil

The physicochemical parameters of bocaiúva oil, such as acidity index, iodine index, and refractive index, were analyzed. The acidity index indicates the state of conservation of oils and fats and is related to the oxidation process. Our results showed an acid index of 0.92 ± 0.10 . The iodine index determines the amount of unsaturation in fatty acids [28]. Our results showed an iodine index of 74.50 ± 1.50 g I₂/100 g, values that are within the range allowed (58–75 g I₂/100 g) by OMS/FAO for oils with high oleic acid content [34].

Also, quality indicators such as refractive index, solubility in different organic solvents, and relative density showed that the bocaiúva oil used in that study had good purity [35]. Coimbra and Jorge analyzed *Acrocomia aculeata* oil and found refractive index values similar to those in this study (1.46 ± 0.01)

[19]. These results were found within the reference values established for oils rich in oleic acids, such as extra virgin olive oil, palm oil, and almond oil [34]. The presence of polyphenols and carotenoids was also identified in this oil (see Table 1).

Table 1: Physicochemical properties of *Acrocomia aculeata* fruit pulp oil.

Property	Value
relative density	0.9000 ± 0.0001
iodine value (g I ₂ /100 g)	74.50 ± 1.50
refractive index (30 °C)	1.456 ± 0.001
peroxide value (mEq/kg oil)	4.50 ± 0.40
saponification index (mg KOH/g)	133.00 ± 4.50
acidity	0.92 ± 0.10
total carotenoids (µg/g)	266.00 ± 12.00
polyphenols (mg/g)	12.60 ± 0.30

Table 2 shows the profile of fatty acids present in *Acrocomia aculeata* fruit pulp oil. Oleic acid is the major component (71.25%) among monounsaturated fatty acids (73.79%). There-

fore, bocaiúva oil can be considered an oil with a cardioprotective effect due to its high oleic acid content [36,37]. In addition, its levels of monounsaturated fatty acids are higher than those found in extra virgin olive, soybean, corn, sunflower, and flaxseed oils [37,38].

The bocaiúva oil utilized in this study demonstrated excellent quality, as assessed by established parameters for evaluating vegetable oils reported in the literature [11,39]. The results are consistent with findings by Hiane and collaborators [40] and Lieb and collaborators [7], who also observed a high concentration of monounsaturated fatty acids in the fruit pulp. Amaral et al. further identified a notable oleic acid content of 69.07% in *Acrocomia aculeata* pulp oil [41]. Minor discrepancies in composition may be attributed to variations in environmental conditions, such as climatic conditions, temperature, and pulp drying duration before oil extraction. Additionally, the specific extraction technique employed can influence lipid degradation and promote the formation of free fatty acids [19]. Despite these variations, the compositional profiles remain comparable, underscoring the distinctive chemical characteristics of the oil studied.

Table 2: Lipid profile of *Acrocomia aculeata* fruit pulp oil.

Fatty acid	Content (%)	RE Index	LR ^a Index
saturated			
hexanoic acid	0.22 ± 0.02	974	975
octanoic acid	0.25 ± 0.02	1169	1170
decanoic acid	0.13 ± 0.01	1365	1365
dodecanoic acid	0.85 ± 0.01	1548	1547
tetradecanoic acid	0.70 ± 0.01	1747	1749
hexadecanoic acid	16.52 ± 0.15	1970	1969
octadecanoic acid	4.11 ± 0.15	2164	2165
docosanoic acid	0.06 ± 0.03	2562	2564
subtotal	22.84 ± 0.05	—	—
monounsaturated			
9-hexadecenoic acid	2.54 ± 0.01	1939	1938
9-octadecenoic acid	71.25 ± 2.21	2241	2142
subtotal	73.79 ± 1.11	—	—
polyunsaturated			
9,12,15-octadecatrienoic acid	0.80 ± 0.04	2154	2155
9,12-octadecadienoic acid	2.20 ± 0.33	2176	2175
eicosanoic acid	0.20 ± 0.03	2369	2370
subtotal	3.20 ± 0.13	—	—
total fatty acids	>99.00%	—	—

^aLiterate retention rate (from NIST chemistry webbook, SRD 69).

Preparation of nanoemulsions, required hydrophilic–lipophilic balance, droplet size, zeta potential, and shelf stability

The development of a nanoemulsion requires the determination of key formulation parameters, including the required hydrophilic–lipophilic balance (HLBr), droplet size, and polydispersity index (PDI) [42–44]. In this study, the *Acrocomia aculeata* oil nanoemulsion (AANE) exhibited a uniform droplet size distribution and a stable PDI upon formulation with the surfactant system characterized by a hydrophilic–lipophilic balance (HLB) value of 12. These physicochemical parameters are critical for defining the kinetic stability and structural integrity of the nanoemulsion system.

Surfactants or emulsifiers are characterized by their HLB values, which reflect their affinity for either aqueous or lipid phases. Hydrophilic emulsifiers typically exhibit a high HLB value, while lipophilic emulsifiers possess lower values. The HLB scale generally ranges from 1 to 20, with an approximate midpoint of 10, distinguishing emulsifiers suited for oil-in-water versus water-in-oil systems [43] (Figure 1).

A surfactant system characterized by an HLB value of 12 (Figure 1) was employed to formulate the bocaiúva oil nanoemulsion, resulting in a satisfactory polydispersity index of 0.200. The formulation exhibited excellent physical stability, maintaining consistent zeta potential and droplet size parameters over a 180-day storage period at 25 ± 2 °C. Dynamic light scattering analysis revealed a mean nanodroplet size (by intensity) of 173.6 ± 0.70 nm (Figure 2A). The nanoemulsion, composed of 0.28 parts of Span 80® and 0.72 parts of Tween 80®, exhibited a zeta potential of -14.10 ± 1.06 mV (Figure 2B), indicative of sufficient electrostatic repulsion for colloidal stability.

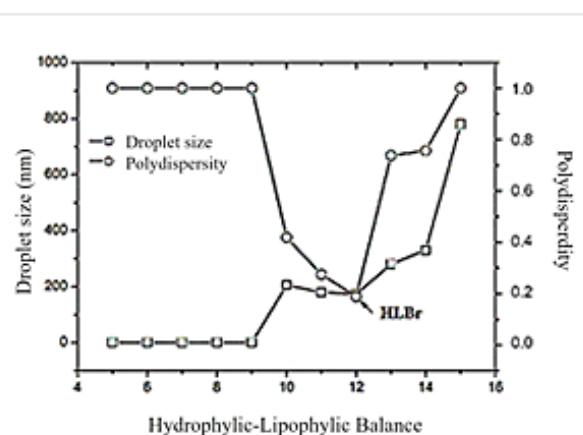


Figure 1: Droplet size and polydispersity index of nanoemulsions versus the hydrophilic–lipophilic balance of the surfactant system used for the preparation. HLBr: required hydrophilic–lipophilic balance.

It should be noted that the phenolic compounds and carotenoids contained in this oil are considered potent antioxidants, which may contribute to the stability of the nanoemulsion [45,46].

Figure 3 shows the behavior of zeta potential and droplet size in Bocaiúva oil-loaded nanoemulsion over 180 days. The droplet size remained stable at around 170 nm, and no statistical differences were found at any point in time over 180 days ($F_{\text{test}} = 0.18$, $p_{\text{value}} = 0.0804$). In contrast, the zeta potential underwent a significant decrease from approximately -10 to -20 mV within the first 45 days and then stabilized for the remainder of the 180 days. The analysis of variance found statistically significant differences among the zeta potential values ($F_{\text{test}} = 2.4258$, $p_{\text{value}} = 0.0021$). The Tukey test suggests that the zeta potential values at zero and 15 days were not statistically different, forming a homogenous group statistically

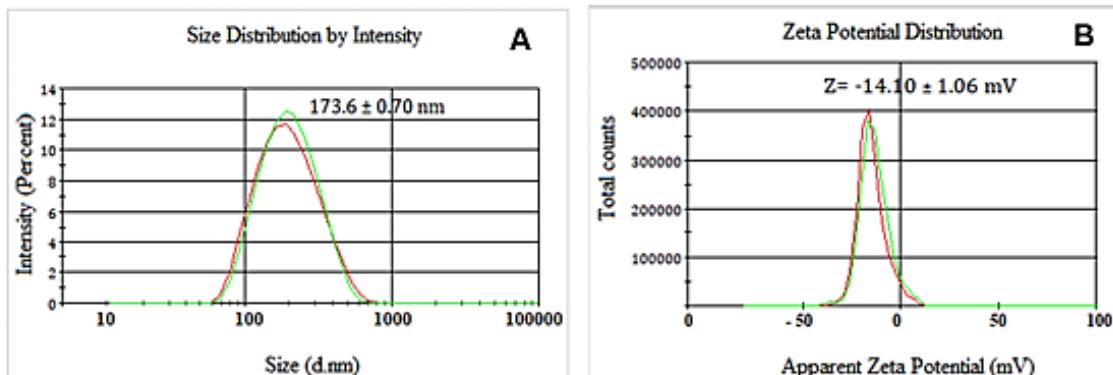


Figure 2: Droplet size distribution and zeta potential of the nanoemulsion prepared with 0.28 parts Span 80® and 0.72 parts Tween 80® (HLB = 12). Droplet size: 173.6 ± 0.70 nm. Zeta potential: -14.0 ± 1.06 mV.

different from the rest of the time points (45, 90, and 180 days), which formed another homogeneous group.

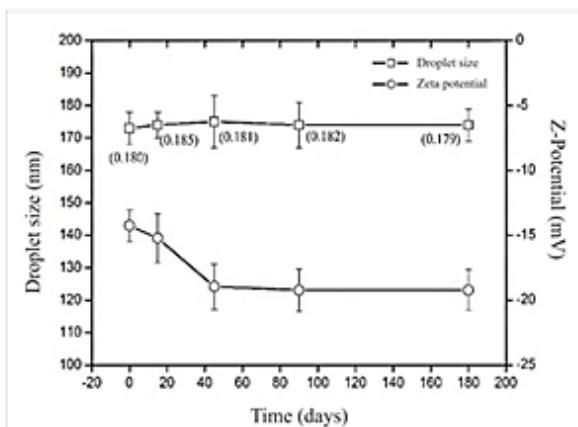


Figure 3: Stability of bocaiúva oil-loaded nanoemulsion prepared with 0.28 parts of Span 80® and 0.72 parts of Tween 80® (HLB = 12).

The progressive increase in the absolute value of zeta potential over time suggests enhanced system stability, attributed to the intensification of electrostatic repulsion among nanodroplets. Although this phenomenon is atypical for systems stabilized by nonionic surfactants (Span 80® and Tween 80®), it may result from the presence of ionizable bioactive compounds such as phenolics and carotenoids, which can associate with the droplet interface. These compounds likely expand the diffuse electrical double layer surrounding the nanodroplets, thereby increasing the magnitude of the zeta potential, enhancing stability by preventing droplet aggregation [47].

Figure 4 presents the impact of temperature (ranging from 10 to 80 °C) on the nanodroplet size of the AANE formulation over a 180-day period. Between 10 and 60 °C, the nanodroplet size remained relatively stable, ranging from 171 to 181 nm. However, temperatures exceeding 60 °C led to a marked reduction in droplet size, stabilizing between 110 and 120 nm across all time points. This reduction can be attributed to several interrelated physicochemical mechanisms. Primarily, the nonionic surfactants Span 80® and Tween 80® reduce interfacial tension between oil and aqueous phases, a phenomenon that becomes increasingly efficient at elevated temperatures, promoting the formation of smaller droplets. Additionally, elevated temperatures enhance molecular mobility and solubility, facilitating droplet disruption and dispersion effects observed in bocaiúva oil nanoemulsions above 60 °C [48]. Moreover, the surfactants exhibit temperature-responsive behavior, reorganizing at higher temperatures to stabilize finer dispersions. The concurrent decline in oil phase viscosity with increasing temperature also improves emulsification efficiency by promoting shear-induced

droplet breakup, particularly under mechanical agitation [48]. Nevertheless, while these conditions favor the formation of smaller nanodroplets, temperatures above 60 °C may compromise emulsion stability, potentially triggering phase separation or degradation of labile components. This highlights the necessity for stringent temperature control during both formulation and storage to ensure the long-term stability of the nanoemulsion [49].

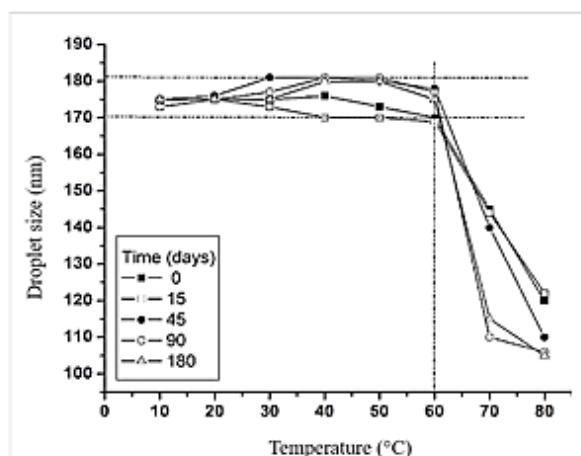


Figure 4: Effect of temperature on droplet size of nanoemulsion loaded with bocaiúva oil.

Hemolytic and cytotoxic activity of *Acrocomia aculeata* oil-based nanoemulsion

The hemolytic and cytotoxic activities of the nanoemulsion were assessed to evaluate its potential therapeutic use, with particular focus on its interaction with erythrocyte membranes. The nanoemulsion demonstrated no hemolytic activity against murine erythrocytes at concentrations of 1, 10, 100, and 1000 µg/mL. These findings were benchmarked against Triton X-100, a well-established positive control known for its potent hemolytic effect [50]. As shown in Figure 5A, AANE maintained erythrocyte membrane integrity across all tested concentrations, reinforcing its biocompatibility.

Furthermore, cytotoxicity evaluation showed that AANE did not inhibit cell growth, as cellular viability remained at 100% across all tested concentrations (1, 10, 100, and 1000 µg/mL, Figure 5B). These findings underscore the nanoemulsion's biocompatibility and support its potential for safe therapeutic applications. This is consistent with the traditional use of bocaiúva oil, which is commonly taken in or applied topically by traditional populations for managing joint inflammation and some infections [51]. Nevertheless, further comprehensive studies are necessary to confirm the long-term safety and therapeutic viability of the bocaiúva oil loaded nanoemulsions.

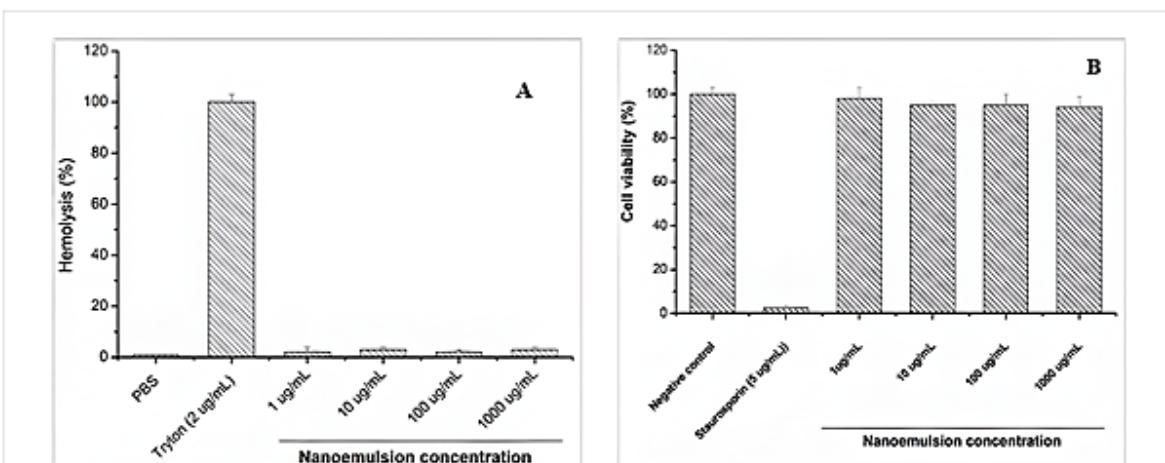


Figure 5: Hemolytic effect (A) and cell viability assay (B) of nanoemulsion loaded with *Acrocomia aculeata* fruit oil.

Anti-inflammatory activity of *Acrocomia aculeata* oil-based nanoemulsion

After confirmation of the nonhemolytic effect of the nanoemulsion, the anti-inflammatory effect was evaluated. In inflammatory processes, therapeutic interventions aim primarily to attenuate the productive phase of inflammation, particularly by inhibiting leukocyte infiltration at the injury site [52].

In this study, acute inflammation was induced via subplantar injection of carrageenan, a sulfated polysaccharide known to

stimulate edema through the release of pro-inflammatory mediators associated with hyperalgesia and vascular alterations [53,54]. The paw edema model provides a reliable assessment of two key inflammatory parameters, namely, leukocyte migration and protein extravasation [55].

The assay demonstrated that *Acrocomia aculeata* nanoemulsion at a dose of 50 mg/kg has a pharmacological effect approximately two-fold greater than that of the pristine oil at 100 mg/kg (Figure 6). This finding reinforces the premise that

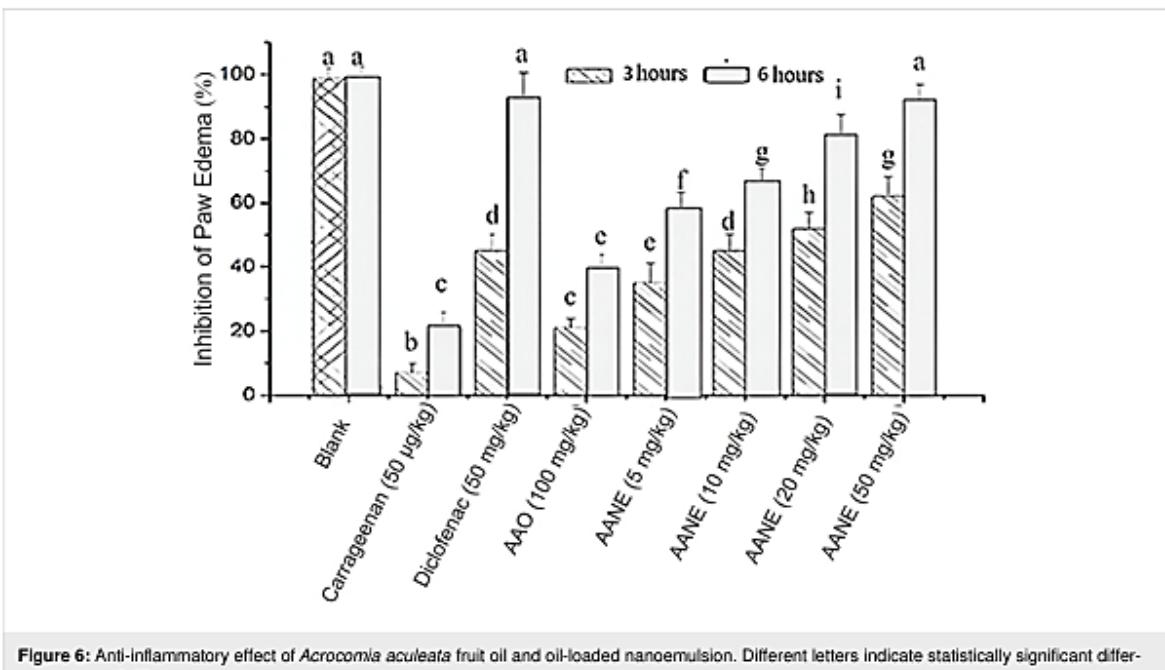


Figure 6: Anti-inflammatory effect of *Acrocomia aculeata* fruit oil and oil-loaded nanoemulsion. Different letters indicate statistically significant differences at $p \leq 0.05$.

the nanoformulation of drugs potentially enhances the biological activity of natural drugs [22]. Similar outcomes were reported by Silva et al., who observed enhanced anti-inflammatory efficacy of a *Copaifera spp.* essential oil nanoemulsion compared to its unformulated counterpart [47].

The superior pharmacological response of the nanoemulsion may be attributed to the nanoscale droplet size, which increases the surface area-to-volume ratio, enhances solubility and stability, and promotes rapid absorption and cellular uptake [56]. The nanometric scale facilitates more efficient interaction with cellular receptors, contributing to its heightened bioactivity [57]. Collectively, these findings suggest that bocaiúva oil-based nanoemulsions hold promising potential as anti-inflammatory agents.

Further analysis using the carrageenan-induced paw edema model revealed that the oil at 100 mg/kg exerted a modest anti-inflammatory effect up to 3 h post-treatment, which was considerably lower than that of both diclofenac and the nanoemulsion at 5, 10, 20, and 50 mg/kg body weight. Notably, at the 3 h time point, the nanoemulsion at 20 and 50 mg/kg elicited a more potent anti-inflammatory response than diclofenac. At 6 h post-treatment, the nanoemulsion maintained a comparable effect to diclofenac at the same dose levels (Figure 6). These results further substantiate the enhanced efficacy of the oil in the form of nanoemulsion in modulating acute inflammation in rats.

Conclusion

The *Acrocomia aculeata* oil-loaded nanoemulsion exhibited a homogeneously distributed droplet size (173.60 nm) within the nanometric range and demonstrated excellent physicochemical stability, maintaining its structural integrity and key parameters over a six-month period of shelf storage. Nanoemulsion showed a markedly greater anti-inflammatory effect compared to unformulated bocaiúva oil with an efficacy comparable to that of diclofenac. In addition, this nanoemulsion showed no cytotoxicity or hemolytic activity, indicating a favorable safety profile. These findings underscore the potential of the *Acrocomia aculeata* oil-loaded nanoemulsion as a nanotechnological innovative product that enhances the therapeutic value of *A. aculeata* oil and supports its development as a promising anti-inflammatory agent.

Experimental Materials

Bocaiúva oil was used as the lipid core (relative density 0.9000, iodine value 74.50 g I₂/100 g, refractive index (30 °C): 1.456, peroxide value 4.50 mEq/kg, saponification index: 133.00 mg KOH/g ± 4.50) characterized in this study. The food-grade surfactant was Tween® 80 (nonionic polyoxyeth-

ylene (20) sorbitan monooleate; C₆₄H₁₂₄O₂₆; HLB = 15.0), Span 80® (2R)-2-[(2R,3R,4S)-3,4-dihydroxyoxyoxolan-2-yl]-2-hydroxyethyl (92)-octadec-9-enoate; C₂₄H₄₄O₆ HLB 4.3). Deionized water was used in the preparation of all experiments throughout the study.

Plant material

The fruits of *Acrocomia aculeata* were collected in Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil (20°50'00.1" S 54°36'45.7" W) after the natural fall of the first ripe fruits. The fruit pulp was manually separated from the seeds and preserved until oil extraction.

Bocaiúva oil extraction

One kilogram of fresh fruit pulp was placed in an Erlenmeyer flask and extracted with *n*-hexane (1000 mL) by mechanical agitation for 24 h. The *n*-hexane solution was separated from the pulp and preserved. Another 500 mL of *n*-hexane was added to the pulp for a second extraction under the same conditions. The two extractions were combined in a rotary evaporator system (Ika Werke, Germany). It was subjected to a slow stream of nitrogen for 24 h to obtain the solvent-free oil.

Physicochemical characterization of *Acrocomia aculeata* oil

Relative density and refractive index of *Acrocomia aculeata* oil (AAO) were evaluated according to the American Pharmacopoeia [58]. Iodine value, peroxide value, acid value, and saponification index were also evaluated following the protocols of the Brazilian Pharmacopoeia [58].

Determination of phenolic content of *Acrocomia aculeata* oil

The total phenols present in AAO were evaluated using the Folin–Ciocalteu spectrophotometric method. In this method, 3 mL of bocaiúva oil are mixed with 10 mL of a 75% ethanol solution. The mixture was stirred on a mechanical shaker for 2 h and allowed to stand in the dark for 24 h. The liquid was then centrifuged at 5000 rpm (LKP, Brazil). Aliquots of 1 mL of the ethanolic phase were used for analysis. The calibration curve was constructed using the standard addition method and a standard reference material (Sigma, USA). The results were expressed as gallic acid equivalent.

Determination of carotenoid content

Carotenoid content was evaluated spectrophotometrically (Shimatsu, Japan) following the procedure described by Rodriguez-Amaya. The molar extinction coefficient of β-carotene (β-C) in *n*-hexane at 453 nm (2592 mol⁻¹·cm⁻¹) was used. The carotenoid content (CT), expressed as β-carotene, was calculated by the formula:

$$CT_{(\mu\text{g}/100)} = \frac{(A \cdot V \cdot 10000)}{(\epsilon \cdot m)},$$

where A is the absorbance of the sample, V is the volume of the sample, ϵ is the molar absorbance of β -carotene in n -hexane at 453 nm, and m is the mass of the sample [59].

Lipid profile

A derivatization process was carried out to improve the stability of bocaiúva samples. One gram of bocaiúva oil was dissolved in n -hexane and vortexed for 5 min. The hexane phase was separated by centrifugation, transferred to a derivatization tube, and dried under a stream of nitrogen for 24 h. Then, 3 mL of a 2% methanolic NaOH solution was added to the tube. The tube was hermetically sealed and heated at 85 °C for 3 min. After cooling to room temperature, 2 mL of a BF_3 /methanol solution was added. The tube was resealed and heated for 25 min.

Once cooled, the solution was extracted with 5 mL of n -hexane and centrifuged. 20 μL of supernatant (hexane phase) were injected directly into the GC-MS system (Mega 2 series gas chromatograph coupled to a SHIMADZU GC-MS-QP500 mass spectrometer (GC-MS) (Japan)) [60]. A 30 m \times 0.32 mm capillary column with a 0.25 mm thick layer (66DB-5MS, Agilent Technologies, USA) was used as the stationary phase. Helium gas was used as carrier gas at a flow rate of 1.0 mL/min with a split ratio of 1:10. The injector temperature was set to 250 °C. The oven temperature was set to 130 °C for 10 min and then increased to 250 °C at a rate of 5 K/min, maintaining the final temperature for 10 min.

Mass spectra were acquired using a mass range of m/z 40–500, an interface temperature of 250 °C, and an ion source temperature of 220 °C. The solvent cutoff time was 3 min, and the event time was 0.20 min. The sweep speed was set at 2,500 mL/min. The composition (in percent) was calculated using the peak normalization method.

Preparation of nanoemulsions

Acrocomia aculeata oil nanoemulsions were prepared using the phase inversion method [61,62]. The formulations comprised 5% w/w bocaiúva oil, 5% surfactants (Span 80[®]; Tween 80[®]), and 90% deionized water. The organic phase, composed of bocaiúva oil and surfactants, was stirred at 400 rpm at 35 °C for 20 min. The aqueous phase (deionized water with conductivity below 0.4 μS and pH 6.5) was added to the organic phase at 1 mL/min under continuous magnetic stirring (400 rpm). Stirring was maintained for 20 min after adding the total volume of water. Finally, the initial volume of the nanoemulsion (50 mL) was restored with deionized water [42].

Required hydrophilic–lipophilic balance (HLBr)

Griffin's method determined the hydrophilic–lipophilic balance (HLBr) necessary to emulsify bocaiúva oil [63]. A set of nanoemulsions was prepared using HLB values from 4.3 to 15, obtained by mixing different proportions of Span 80[®] (HLB 4.3) and Tween 80[®] (HLB 15). The temperature was maintained at 25 \pm 1 °C. The surfactant mixture that produced the stable nanoemulsion with the smallest droplet size was selected as the (HLBr) to emulsify bocaiúva oil [63].

Droplet size and zeta potential

Droplet size and polydispersity index (PDI) were measured by dynamic light scattering (DLS) with a Zetasizer Nano-ZS instrument (Malvern, UK). Zeta potential was determined by electrophoretic light scattering with a Zetasizer Nano-ZS instrument (Malvern, UK). AANE was diluted with Milli-Q water (1:25, v/v). All measurements were performed in triplicate, and results were presented as the mean \pm standard deviation [42].

Shelf stability

The selected AANE was transferred to an amber vial and stored at 25 \pm 2 °C for 180 days. Droplet size, polydispersity index, and zeta potential were measured at 0, 15, 45, 90, and 180 days. Measurements were performed in triplicate, and results were presented as the mean \pm standard deviation.

The effect of temperature on droplet size was also evaluated, from 10 to 70 °C, at the same time intervals mentioned above. Measurements were performed with the Zetasizer instrument (Malvern, UK). The nanoemulsion was equilibrated at temperatures of 10, 20, 30, 40, 40, 50, 60, and 70 °C for 5 min prior to measurement [42].

Hemolytic activity

Hemolytic activity was assessed using a murine erythrocyte suspension as described by Amado et al. Briefly, 190 μL of erythrocyte suspension was added to the wells of a 96-well polycarbonate plate. Then, 10 μL of nanoemulsion solution at different concentrations in PBS buffer (0, 5, 10, 20, and 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$) was added to each well [41]. The plates were incubated for 1 h at 37 °C and were centrifuged at 3000 rpm at 5 °C for 15 min. After centrifugation, the concentration was suspended in 50 mL of phosphate-buffered saline (PBS, pH 7.4). The amount of hemoglobin was determined at 540 nm using a docetaxel (DTX) 880 multi-mode detector (Beckman, UK). A solution of 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Triton X-100 was used as a positive control, and 10 μL of PBS was used as a negative control. The assay was performed in triplicate.

The hemolytic activity (% of Hemolysis) was calculated using:

$$\% \text{ of hemolysis} = \frac{\text{AM} - \text{AS}}{\text{AC} - \text{AS}} \times 100,$$

where AM is the absorbance of the sample; AS is the absorbance of the solvent, and AC is the absorbance of the positive control [61,62].

Cytotoxic activity

The cytotoxic activity of AANE was evaluated in murine macrophages of the J774 strain (ATCC USA) according to the technique described by Nakayama and colleagues [64]. Staurosporine (5 µg/mL) was used as a positive control, whereas cells from the culture without the nanoemulsion served as a negative control. Different concentrations of the nanoemulsion (1.65, 3.30, 6.60, 12.5, 25, 50, and 100 µg/mL) were added to the cultured cells and kept in contact for 24 h. Assays were performed in triplicate, and cell viability was expressed as a percentage according to International Organization for Standardization ISO 10993-5 guidelines [65].

Anti-inflammatory activity of *Acrocomia aculeata* oil-based nanoemulsion

Animals

The anti-inflammatory effect was evaluated using carrageenan-induced paw edema. Six- to eight-week-old female Swiss mice weighing 22 to 28 g were used [66]. Animals were acclimatized under laboratory conditions (25 ± 3 °C, 65 ± 5% humidity) with a 12/12 h light/dark cycle. Animals had free access to food and water at all times and were deprived of food 6 h before the experiment.

Formation of experimental groups and induction of paw edema

Eight experimental groups were randomly formed, with five animals per group ($n = 5$). 30 min before edema induction,

groups 3, 4, 5, 6, 7, and 8 received the test substances (diclofenac sodium, AAO, or AANE). Group 1 received a blank (obtained under the same conditions, but without AAO) and group 2 received only carrageenan as it is explained in Table 3.

Therefore, the experimental groups were organized as follows:

- Group 1 received a blank (i.e., no carrageenan) but AANE treatment.
- Group 2 received only water before carrageenan administration.
- Group 3 received diclofenac sodium before carrageenan administration.
- Group 4 received AAO before carrageenan administration.
- Groups 5, 6, 7, and 8 received AANE before carrageenan administration.

Table 3 details how the experiment (Figure 7) was conducted with the corresponding doses of each treatment.

Edema volume was measured by plethysmometry (NovaLab, Brazil) at 3 and 6 h after carrageenan injection [67]. Inhibition of paw edema was expressed (in percentage) as the difference between the control value (paw volume of each animal before carrageenan injection) and the volumes measured at each time point after the treatments [63].

The expression of the results obtained, which is calculated using the formula:

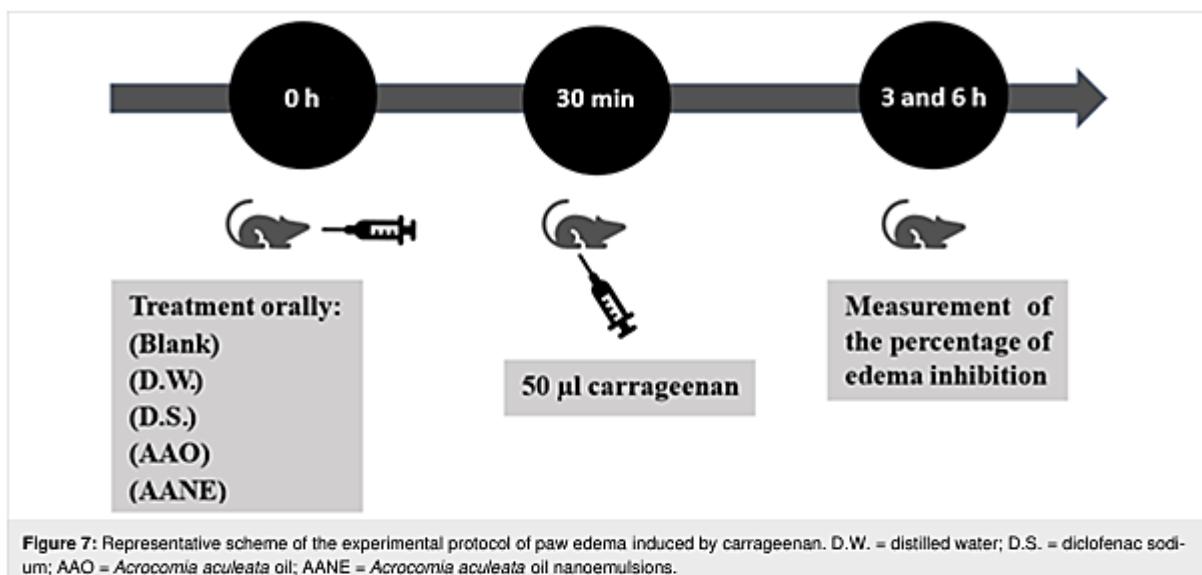
$$\% \text{ of inhibition of paw edema} = 100 \times \left[1 - \left(\frac{a-x}{b-y} \right) \right],$$

where a = mean hind paw volume of test/standard group animals after carrageenan injection, b = mean hind paw volume of positive control animals after carrageenan injection, x = mean

Table 3: Experimental groups of the paw edema protocol induced by carrageenan.

Groups	Treatment orally	Induction of edema
Group 1 (blank) (mg/kg body weight)	50	— ^a
Group 2 (D.W. ^b) (µL)	200	50 µL carrageenan
Group 3 (D.S. ^c) (mg/kg body weight)	50	50 µL carrageenan
Group 4 (AAO ^d) (mg/kg body weight)	100	50 µL carrageenan
Group 5 (AANE ^e) (mg/kg body weight)	5	50 µL carrageenan
Group 6 (AANE ^e) (mg/kg body weight)	10	50 µL carrageenan
Group 7 (AANE ^e) (mg/kg body weight)	20	50 µL carrageenan
Group 8 (AANE ^e) (mg/kg body weight)	50	50 µL carrageenan

^a50 µL injected saline; ^bD.W. = distilled water; ^cD.S. = diclofenac sodium; ^dAAO = *Acrocomia aculeata* oil; ^eAANE: *Acrocomia aculeata* oil nanoemulsions.



hind paw volume of test/standard group animals before carrageenan injection, y = mean hind paw volume of positive control animals before carrageenan injection [51].

Statistical analysis

A one-way ANOVA followed by Tukey's HSD test was performed to determine statistical differences between experimental groups. A statistically significant difference was considered at $p \leq 0.05$. StatGraphics[®] Centurion XV.1 software (StatEase, USA) was used for the analyses.

Ethical approval

All experiments were performed in accordance with the Ethics Committee for the Experimental Use of Animals of the Federal University of Mato Grosso do Sul, Brazil (Reference number: 1.250/2022).

Funding

The authors thank the Postgraduate Program in Biotechnology of the Federal University of Mato Grosso do Sul (UFMS), Brazil. The authors thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) - Funding Code 001.

Conflict of Interest

The authors confirm that there is no conflict of interest related to the article.

Author Contributions

Verónica Bautista-Robles: conceptualization; data curation; formal analysis; investigation; visualization; writing – original draft. Hady Keita: conceptualization; data curation; investigation; writing – review & editing. Edgar Julián Paredes Gamero:

conceptualization; data curation; project administration; supervision; validation. Layna Tayná Brito Leite: conceptualization; formal analysis; investigation. Jessica de Araújo Isaías Muller: data curation; formal analysis; investigation. Mônica Cristina Toffoli Kadri: data curation; formal analysis; investigation; supervision; validation. Ariadna Lafourcade Prada: conceptualization; formal analysis; investigation; writing – original draft. Jesús Rafael Rodríguez Amado: conceptualization; formal analysis; project administration; supervision; validation; writing – review & editing.

ORCID® IDs

Verónica Bautista-Robles - <https://orcid.org/0000-0003-1338-7657>

Hady Keita - <https://orcid.org/0000-0001-9168-8995>

Edgar Julián Paredes Gamero - <https://orcid.org/0000-0003-3686-8402>

Layna Tayná Brito Leite - <https://orcid.org/0009-0000-6173-1649>

Jessica de Araújo Isaías Muller - <https://orcid.org/0000-0003-2493-9330>

Mônica Cristina Toffoli Kadri - <https://orcid.org/0000-0003-4160-4444>

Ariadna Lafourcade Prada - <https://orcid.org/0000-0003-1648-0865>

Jesús Rafael Rodríguez Amado - <https://orcid.org/0000-0001-7574-6219>

Data Availability Statement

Data generated and analyzed during this study is available from the corresponding author upon reasonable request.

Preprint

A non-peer-reviewed version of this article has been previously published as a preprint: <https://doi.org/10.3762/bxiv.2025.18.v1>

References

1. Dario, M. F.; Oliveira, F. F.; Marins, D. S. S.; Baby, A. R.; Velasco, M. V. R.; Löbenberg, R.; Bou-Chakra, N. A. *Ind. Crops Prod.* **2018**, *112*, 305–312. doi:10.1016/j.indcrop.2017.12.021

38. Brito Mariano, R. G.; Da Silva, C. M.; Couri, S.; Nogueira, R. I.; Freitas, S. P. *Defect Diffus. Forum* 2011, 312–315, 554–559. doi:10.4028/www.scientific.net/ddf.312-315.554
39. ANVISA. Agencia Nacional de Vigilancia. Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, ed. 2019, 1. 2019; <https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/bitstream/anvisa/12396/1/Mannual%20de%20reda%c3%a7%c3%a3o%20da%20Farmacopeia%20Brasil%20-%20vers%c3%a3o%20final%20-%20formato%20ANVISA%20.pdf>.
40. Hiane, P. A.; Ramos Filho, M. M.; Ramos, M. I. L.; Macedo, M. L. *Braz. J. Food Technol.* 2005, 8, 256–259.
41. Amaral, F. P. d.; Broetto, F.; Batistella, C. B.; Jorge, S. M. A. *Energy Agric.* 2011, 26, 12–20. doi:10.17224/energagric.2011v26n1p12-20
42. Amado, J. R. R.; Prada, A. L.; Diaz, J. G.; Souto, R. N. P.; Arranz, J. C. E.; de Souza, T. P. *Environ. Sci. Pollut. Res.* 2020, 27, 9410–9423. doi:10.1007/s11356-020-07608-8
43. Gadhavi, A. *Int. J. Sci. Res.* 2014, 3, 573–575.
44. Silva, G. C. R.; Andrade, M. H. C. *J. Food Process Eng.* 2013, 36, 134–145. doi:10.1111/j.1745-4530.2011.00657.x
45. Liu, Q.; Huang, H.; Chen, H.; Lin, J.; Wang, Q. *Molecules* 2019, 24, 4242. doi:10.3390/molecules24234242
46. Garavand, F.; Jalali-Jivan, M.; Assadpour, E.; Jafari, S. M. *Food Chem.* 2021, 364, 130376. doi:10.1016/j.foodchem.2021.130376
47. Silva, E. A.; Prada, A. L.; Boechat, A. L.; Lima, E. S.; Simplicio, F. G.; de Souza, T. P.; Rodriguez-Amado, J. R. *Bol. Latinoam. Caribe Plant. Med. Aromar.* 2022, 21, 323–342.
48. Astaraki, A. M.; Shirvani, F. *Russ. J. Appl. Chem.* 2020, 93, 916–919. doi:10.1134/s1070427220060191
49. Jintapaitanakit, A. *Pharm. Sci. Asia* 2018, 45, 1–12.
50. Unver, Y.; Yıldız, S.; Acar, M. *Bioprocess Biosyst. Eng.* 2022, 3, 553–561. doi:10.1007/s00449-021-02678-5
51. Preté, P. S. C.; Gomes, K.; Malheiros, S. V. P.; Meirelles, N. C.; de Paula, E. *Biophys. Chem.* 2002, 97, 45–54. doi:10.1016/s0301-4622(02)00042-x
52. de Souza, F. G.; de Araújo, F. F.; de Paulo Farias, D.; Zanotto, A. W.; Neri-Numa, I. A.; Pastore, G. M. *Food Res. Int.* 2020, 138, 109690. doi:10.1016/j.foodres.2020.109690
53. Sousa, L. P.; Alessandri, A. L.; Pinho, V.; Teixeira, M. M. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2013, 13, 625–631. doi:10.1016/j.coph.2013.03.007
54. Morris, C. J. *Carrageenan-Induced Paw Edema in the Rat and Mouse. In Inflammation Protocols. Methods in Molecular Biology;* Winyard, P. G.; Willoughby, D. A., Eds.; Humana Press: Totowa, NJ, USA, 2003; pp 115–121. doi:10.1385/1-59259-374-7:115
55. Doğan, A.; Yanılmaz, E. M. B.; Karakoc, G.; Parlar, A.; Annaç, E.; Lolak, N.; Akocak, S. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2025, 39, e70217. doi:10.1002/jbt.70217
56. Sandri, G.; Bonferroni, C.; Ferrari, F.; Rossi, S.; Caramella, C. M. *The Role of Particle Size in Drug Release and Absorption. In Particulate Products;* Merkus, H. G.; Meesters, G. M. H., Eds.; Particle Technology Series, Vol. 19; Springer International Publishing: Cham, Switzerland. doi:10.1007/978-3-319-00714-4_11
57. Gertsch, J.; Leonti, M.; Raduner, S.; Racz, I.; Chen, J.-Z.; Xie, X.-Q.; Altmann, K.-H.; Karsak, M.; Zimmer, A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008, 105, 9099–9104. doi:10.1073/pnas.0803601105
58. United States Pharmacopeia (USP). United States Pharmacopeial Convention, 42nd ed. 2020. <http://www.usp.org> (accessed Aug 25, 2024).
59. Rodriguez-Amaya, D. B. *A guide to carotenoids analysis in foods;* ILSI Press: Washington, D.C., USA, 2001.
60. Moigraeán, D.; Polana, M. A.; Alda, L. M.; Gogoasa, I. *J. Agroaliment. Processes Technol.* 2013, 19, 459–463.
61. Ostertag, F.; Weiss, J.; McClements, D. J. *J. Colloid Interface Sci.* 2012, 388, 95–102. doi:10.1016/j.jcis.2012.07.089
62. Prada, A. L.; Amado, J. R. R.; Reis, E. T. d. N.; Bicudo, G.; Perdomo, R. T.; Martínez, M. A. U. *Biotechnol. Res. Innovation* 2023, 7, e2023014. doi:10.4322/bior.0142023
63. Griffin, W. C. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 1954, 5, 249–256.
64. Nakayama, G. R.; Caton, M. C.; Nova, M. P.; Parandoosh, Z. *J. Immuno. Methods* 1997, 204, 205–208. doi:10.1016/s0022-1759(97)00043-4
65. International Organization for Standardization *(ISO) 10993-5:2009 2009. <https://www.iso.org/obp/ui/en#iso:std:iso:10993-5:ed-3:v1:en> (accessed Sept 7, 2024).
66. Pitsillides, A. A. *Rheumatology (Oxford, U. K.)* 2004, 43, 814. doi:10.1093/rheumatology/keh165
67. Winter, C. A.; Risley, E. A.; Nuss, G. W. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1962, 111, 544–547. doi:10.3181/00379727-111-27849

License and Terms

This is an open access article licensed under the terms of the Beilstein-Institut Open Access License Agreement (<https://www.beilstein-journals.org/bjnano/terms>), which is identical to the Creative Commons Attribution 4.0

International License

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). The reuse of material under this license requires that the author(s), source and license are credited. Third-party material in this article could be subject to other licenses (typically indicated in the credit line), and in this case, users are required to obtain permission from the license holder to reuse the material.

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:

<https://doi.org/10.3762/bjnano.16.93>

2. Borges, C. E.; dos Santos, J. C. B.; Evaristo, A. B.; da Cunha, T. G.; Von dos Santos Veloso, R.; Barroso, G. M.; Souza, P. G. C.; da Silva, R. S. *Theor. Appl. Climatology* 2021, 146, 1069–1078. doi:10.1007/s00704-021-03788-6
3. Andrade, A. C.; Marinho, J. F. U.; de Souza, A. C.; de Sousa Tavares, T.; Dias, D. R.; Schwan, R. F.; Nunes, C. A.; Bastos, S. C. *Food Res. Int.* 2020, 136, 109595. doi:10.1016/j.foodres.2020.109595
4. Sanjinez-Argandoña, E. J.; Chuba, C. A. M. *Rev. Bras. Frutic.* 2011, 33, 1023–1028. doi:10.1590/s0100-29452011000300040
5. del Río, J. C.; Evaristo, A. B.; Marques, G.; Martín-Ramos, P.; Martín-Gil, J.; Gutiérrez, A. *Ind. Crops Prod.* 2016, 84, 294–304. doi:10.1016/j.indcrop.2016.02.018
6. Bressan, J.; Hermsdorff, H. H. M.; Zuleit, M. Á.; Martínez, J. A. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009, 53, 572–581. doi:10.1590/s0004-27302009000500010
7. Lieb, V. M.; Schex, R.; Esquivel, P.; Jiménez, V. M.; Schmarr, H.-G.; Carle, R.; Steinigass, C. B. *NFS J.* 2019, 14–15, 6–13. doi:10.1016/j.nfs.2019.02.002
8. Souza, L. T. A.; Oliveira, J. S.; Rodrigues, M. Q. R. B.; dos Santos, V. L.; Pessela, B. C.; Resende, R. R. *Microb. Cell Fact.* 2015, 14, 87. doi:10.1186/s12934-015-0266-9
9. César, A. d. S.; Almeida, F. d. A.; de Souza, R. P.; Silva, G. C.; Atabani, A. E. *Renewable Sustainable Energy Rev.* 2015, 49, 1213–1220. doi:10.1016/j.rser.2015.04.125
10. Oliveira, U. F.; Costa, A. M.; Roque, J. V.; Cardoso, W.; Motoike, S. Y.; Barbosa, M. H. P.; Teaflo, R. F. *Food Chem.* 2021, 351, 129314. doi:10.1016/j.foodchem.2021.129314
11. Lescano, C. H.; Iwamoto, R. D.; Sanjinez-Argandoña, E. J.; Kassuya, C. A. L. *J. Med. Food* 2015, 18, 656–662. doi:10.1089/jmf.2014.0077
12. Abduljaleel, Y. R.; Jwaid, A. H.; Hussein, A. K. *J. Med. Life* 2023, 16, 1519–1526. doi:10.25122/jml-2023-0107
13. Hussain, S.; Ur-Rehman, M.; Arif, A.; Cailleau, C.; Gillet, C.; Saleem, R.; Noor, H.; Naqvi, F.; Jabeen, A.; Atta-ur-Rahman; Iqbal Choudhary, M.; Fattal, E.; Tsapis, N. *Int. J. Pharm.* 2023, 643, 123227. doi:10.1016/j.ijpharm.2023.123227
14. Temporelli, P. L.; Zito, G. B.; Pedretti, R. F.; Bellisari, F. I.; Putorti, G.; Faggiano, P. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 2014, 82, 165–170. doi:10.4081/monaldi.2014.58
15. Ventura, M. T.; Cenci, L.; Giuliano, G.; Di Corato, R.; Malino, M. G.; Tursi, A. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1999, 21, 455–468. doi:10.3109/08923979909007120
16. Hsieh, P.-H.; Wu, O.; Geue, C.; McIntosh, E.; McInnes, I. B.; Siebert, S. *Ann. Rheum. Dis.* 2020, 79, 771–777. doi:10.1136/annrheumdis-2019-216243
17. Roodenrijs, N. M. T.; Welsing, P. M. J.; van der Goes, M. C.; Tekstra, J.; Lafeber, F. P. J. G.; Jacobs, J. W. G.; van Laar, J. M. *Rheumatology (Oxford, U. K.)* 2021, 60, 4681–4690. doi:10.1093/rheumatology/keab078
18. Verstappen, S. M. M. *Rheumatology (Oxford, U. K.)* 2017, 56, 1051–1052. doi:10.1093/rheumatology/kew428
19. Coimbra, M. C.; Jorge, N. J. *Food Sci.* 2011, 76, C1156–C1161. doi:10.1111/j.1750-3841.2011.02358.x
20. Choi, S. J.; McClements, D. J. *Food Sci. Biotechnol.* 2020, 29, 149–168. doi:10.1007/s10068-019-00731-4
21. Patel, R. B.; Patel, M. R.; Thakore, S. D.; Patel, B. G. Nanoemulsion as a Valuable Nanostructure Platform for Pharmaceutical Drug Delivery. In *Nano- and Microscale Drug Delivery Systems*; Grumezescu, A. M., Ed.; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 2017; pp 321–341. doi:10.1016/b978-0-323-52727-9.00017-0
22. Prada, A. L.; Amado, J. R. R.; Keita, H.; Zapata, E. P.; Carvalho, H.; Lima, E. S.; de Sousa, T. P.; Carvalho, J. C. T. *Biomed. Pharmacother.* 2018, 103, 421–428. doi:10.1016/j.biopha.2018.04.059
23. Salvia-Trujillo, L.; Soliva-Fortuny, R.; Rojas-Grau, M. A.; McClements, D. J.; Martín-Belloso, O. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2017, 8, 439–466. doi:10.1145/annurev-food-030216-025908
24. Ansari, S. H.; Islam, F.; Sameem, M. J. *Adv. Pharm. Technol. Res.* 2012, 3, 142–146. doi:10.4103/2231-4040.101005
25. Gupta, A.; Eral, H. B.; Hatton, T. A.; Doyle, P. S. *Soft Matter* 2016, 12, 2826–2841. doi:10.1039/c5sm02958a
26. Kumari, A.; Kumar, V.; Yadav, S. K. *Trends Med. Res.* 2012, 7, 34–42. doi:10.3923/tmr.2012.34.42
27. McClements, D. J. *Curr. Opin. Colloid Interface Sci.* 2012, 17, 235–245. doi:10.1016/j.cocis.2012.06.002
28. Nunes, Á. A.; Buccini, D. F.; dos Santos Jaques, J. A.; Portugal, L. C.; Guimarães, R. C. A.; Favaro, S. P.; de Araújo Caldas, R.; Carvalho, C. M. E. J. *Funct. Foods* 2020, 75, 104295. doi:10.1016/j.jff.2020.104295
29. Duarte, J. L.; Amado, J. R. R.; Oliveira, A. E. M. F. M.; Cruz, R. A. S.; Ferreira, A. M.; Souto, R. N. P.; Falcão, D. Q.; Carvalho, J. C. T.; Fernandes, C. P. *Rev. Bras. Farmacogn.* 2015, 25, 189–192. doi:10.1016/j.bjpf.2015.02.010
30. Silva, P. V. B. Caracterização química e avaliação do potencial antidiabético e citotóxico de óleo extraído de *Acrocomia aculeata* (macaúba). Dissertação (Mestrado). Dourados-MS: Brasil, 2012.
31. da Silva, P. V. B.; Ramiro, M. M.; Iriuchi, E. K. K.; Corrêa, W. A.; Lowe, J.; Cardoso, C. A. L.; Arena, A. C.; Kassuya, C. A. L.; Muzzi, R. M. *Nat. Prod. Res.* 2019, 33, 2413–2416. doi:10.1080/14786419.2018.1446006
32. Monteiro-Alfredo, T.; Oliveira, S.; Amaro, A.; Rosendo-Silva, D.; Antunes, K.; Pires, A. S.; Teixeira, R.; Abrantes, A. M.; Botelho, M. F.; Castelo-Branco, M.; Seixa, R.; Silva, S.; de Picoli Souza, K.; Matafome, P. *Nutrients* 2021, 13, 2856. doi:10.3390/nu13082856
33. Belmonte-Herrera, B. H.; Domínguez-Avila, J. A.; Wall-Medrano, A.; Ayala-Zavala, J. F.; Preciado-Saldaña, A. M.; Salazar-López, N. J.; López-Martínez, L. X.; Yahia, E. M.; Robles-Sánchez, R. M.; González-Aguilar, G. A. *Nutrients* 2022, 14, 3663. doi:10.3390/nu14173663
34. OMS/FAO. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, 1999. https://www.fao.org/iao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?link=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FStandards%252FCXSD%2B210-1999%252FCXSD_210s.pdf.
35. Barros Gomes, P. R.; Mouchrek Filho, V. E.; Ferreira Rabélo, W.; Albuquerque do Nascimento, A.; Costa Louzeiro, H.; Da Silva Lyra, W.; Alves Fontenele, M. *Rev. Colomb. Cienc. Quím.-Farm.* 2018, 47, 37–52. doi:10.15446/rccqulfa.v47n1.70657
36. Faria e Souza, B. S.; Carvalho, H. O.; Taglialegna, T.; Barros, A. S. A.; da Cunha, E. L.; Ferreira, I. M.; Keita, H.; Navarrete, A.; Carvalho, J. C. T. *J. Med. Food* 2017, 20, 830–837. doi:10.1089/jmf.2017.0027
37. Keita, H.; Ramírez-San Juan, E.; Paniagua-Castro, N.; Garduño-Siciliano, L.; Quevedo, L. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2013, 5, 53. doi:10.1186/1758-5996-5-53