



**Universidade do Algarve**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

***Utilização de Produtos Naturais em Indústria Cosmética***  
***Uma Máscara para a Idade***

**Catarina de Matos Oliveira**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça  
Costa Miguel

2020



**Universidade do Algarve**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia

***Utilização de Produtos Naturais em Indústria Cosmética***  
***Uma Máscara para a Idade***

**Catarina de Matos Oliveira**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob orientação da Professora Doutora Maria da Graça  
Costa Miguel

2020

## *Declaração de Autoria de Trabalho*

Declaro ser o autor deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

---

(Catarina de Matos Oliveira)

Copyright© Catarina de Matos Oliveira

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?”*

Fernando Pessoa

## *Agradecimentos*

Cinco anos se passaram desde que, por obra do acaso, de Deus, ou de qualquer outra entidade que neste âmbito possa ter tido influência, iniciei esta tão bonita aventura. Após muitas noites sem dormir, lágrimas e suor, e acima de tudo, infindáveis memórias felizes, chegou o momento de agradecer.

Primeiramente, quero agradecer á Universidade do Algarve, a todos os seus professores e funcionários, pelo esforço, por de forma tão exímia saberem acolher os seus alunos, nomeadamente os alunos deslocados e, por nos fazerem sentir, todos os dias, como se estivéssemos em casa.

À minha orientadora de tese, Professora Doutora Maria da Graça Costa Miguel, por ter aceite o meu convite, pela exigência, paciência e por estar sempre pronta e disponível para ajudar, estou grata do fundo do coração.

Quero agradecer ao meu Pai, à minha Mãe e à minha Irmã, por serem o exemplo a seguir, pela educação e amor sem fim que sempre me deram, por me terem ensinado os valores de uma família unida e do respeito pelo próximo, por me terem dado a oportunidade de prosseguir os meus estudos, por me terem apoiado sempre nas minhas escolhas, e por me terem tornado uma mulher trabalhadora e lutadora à sua imagem. Um muito obrigada, esta tese é vossa.

Aos meus Avós, por me terem ensinado que a beleza está em tudo o que é simples, no cantar dos pássaros e no brotar das flores, por todo o amor que sempre me proporcionaram, por me fazerem sentir uma eterna criança feliz e a todo o resto da minha família, Tios e Primos, pela palavra de conforto, por me fazerem sempre descontraír da pressão da faculdade e pelas gargalhadas sem fim, sou-vos eternamente grata. Quero agradecer também à minha Madrinha Sónia pela pronta palavra sábia, pelo bom conselho, pela força, e por ser como uma segunda mãe para mim.

Ao André, ao Bruno, à Daniela, ao David, à Micaela, ao Pico, ao Rodrigo Freire e ao Rodrigo Raziél por serem os melhores amigos que a Universidade do Algarve me podia ter dado. Àqueles que sei que são para o resto da vida. Obrigada pela amizade, pelo carinho, por

todas as aventuras, por me incentivarem sempre a ser melhor e a nunca desistir dos meus sonhos. A minha passagem por Faro não tinha sido a mesma sem vocês, obrigada por tornarem a minha vida todos os dias mais bonita.

Um obrigada do fundo do coração à Mafalda e à Catarina por terem ficado sempre do meu lado, por me ensinarem que gratidão e calma na alma é o remédio para uma vida feliz, e que tudo tem solução. Trago também comigo, todos os dias, um bocadinho de vocês.

À Eka e à Manuela por serem casa, por me terem acolhido como uma irmã mais nova desde o primeiro dia, por terem tornado tão fácil a minha mudança para o Algarve e por nunca me terem deixado cair. À Iara pelo exemplo, pela coragem e por ser sempre a luz do meu caminho.

Quero agradecer também aos meus afilhados Hugo, Joana, João e Leonor pela confiança que depositaram em mim, pelas memórias felizes que temos juntos e porque o acaso não me podia ter dado melhores.

À Catarina por ser a irmã mais velha que nunca tive, a minha companheira de aventuras, por me incentivar a nunca desistir, e por conseguir sempre ver o lado positivo quando tudo à volta parece escuro, à Sara pela esperança, alegria e palavra positiva que traz sempre consigo e à Rafaela, à Mariana e à Beatriz por terem crescido comigo e me terem mostrado que existem amizades de sempre para sempre. Obrigada pelo vosso apoio.

Um grande obrigada também a toda a equipa da Farmácia Silveira Algarve e da Farmácia Central do Cartaxo pela oportunidade, por tudo o que me permitiram aprender com vocês e por me terem sempre mostrado que são as boas pessoas que fazem uma boa equipa, foi um orgulho e privilégio trabalhar com vocês.

Por fim, a todos os meus colegas de turma e a todos os outros que terminaram licenciaturas e mestrados este ano, no ano Covid-19, uma palavra de coragem. Tudo o que a todas as outras turmas foi garantido, foi-nos a nós negado. Não tivemos tempo para despedidas, nem a oportunidade de ver as lágrimas de orgulho nos olhos dos nossos pais e avós enquanto empunhávamos felizes as nossas capas carregadas de fitas. Somos uma geração de coragem, força e esperança, a nós não nos roubam os sonhos. Esta tese é também vossa.

## Resumo

A pele humana, sendo o maior órgão do corpo humano, protege-o contra agressões do meio exterior e pode até ser um meio de detecção primária de algumas doenças.

Tendo em conta o inverter da pirâmide etária galopante e a passos largos a nível mundial, o envelhecimento cutâneo tem vindo a tornar-se uma preocupação generalizada de todos, assim como as diversas formas de o prevenir e reverter. Não seja uma pele saudável e bonita sinónimo de uma alta auto-estima, e até ter influência na qualidade de vida de cada um.

Há, atualmente, um crescente cuidado com a saúde, hábitos de vida saudáveis e preservação do meio ambiente sendo que, cada vez mais, pessoas optam por alimentos não processados em detrimento de alimentos processados e com conservantes. Estas escolhas começam, também, a alargar-se para os cuidados de pele e cabelo, havendo uma procura cada vez maior na área cosmética do que é natural e não testado em animais, resultando num crescimento deste mercado a nível mundial.

O aumento da procura destes produtos por parte da população, levou a um crescimento exponencial da investigação nesta área e ao desenvolvimento de cosméticos naturais que, através de diversos mecanismos, previnem e têm a capacidade de reverter o envelhecimento por causas internas e externas, sendo um mercado com elevadas perspectivas de crescimento futuro.

**Palavras-chave:** cosmética, pele, produtos naturais, envelhecimento, pigmentação, rugas, radiação solar, antioxidantes.

## *Abstract*

The human skin, as the biggest organ of the human body, protects us against aggressions of the external environment, and it can be a way of primary detection of some diseases.

Taking into account the reverse of the age pyramid at long strides worldwide, skin ageing is becoming a widespread concern for the general population, as the different forms of prevention and reversal. After all, a healthy and beautiful skin is the synonym of a high self-esteem and it can even affect the quality of life.

Nowadays, it has been an ascending concern with health, healthy lifestyle and conservation of the environment. More and more, people choose organic and natural food products over processed and foods with conservatives. These kinds of options are also starting to expand for skin and hair care, people prefer to choose what is natural, organic and not tested on animals, resulting in an exponential growth of this market worldwide.

Therefore, the increase in the demand of these products, has led to an increase in research in this area and in the development of natural cosmetic products that undergo several factors that prevent and have the ability to reverse the ageing from internal and external causes, being a market with great prospects of future growth.

**Keywords:** cosmetics, skin, natural products, ageing, pingmentation, wrinkles, solar radiation, antioxidants.

# Índice Remissivo

<i>Índice Remissivo</i> .....	vii
<i>Índice de Figuras</i> .....	viii
<i>Índice de Tabelas</i> .....	viii
<i>Lista de Abreviaturas e Siglas</i> .....	ix
<i>Prefácio</i> .....	11
<i>Capítulo 1</i> .....	13
1.1. Envelhecimento .....	13
1.2. A pele .....	16
1.3. Envelhecimento cutâneo.....	19
<i>Capítulo 2</i> .....	22
2.1 Cosmética e Produtos cosméticos.....	22
2.2 Indústria Cosmética na Europa e no Mundo .....	24
2.3 Produtos Naturais.....	26
<i>Capítulo 3</i> .....	28
3.1. Prevenir o envelhecimento .....	28
3.2. Radiação solar, compostos antioxidantes e fotoprotetores .....	31
3.3. Compostos preventivos e reversores dos sinais do envelhecimento cutâneo ...	39
3.4. Compostos despigmentantes .....	50
<i>Capítulo 4</i> .....	54
4.1. O Futuro.....	54
<i>Conclusão</i> .....	58
<i>Bibliografia</i> .....	61

## *Índice de Figuras*

Figura 1.1. Proporção da população com 60 ou mais anos, por país, em 2015. (3).....	12
Figura 1.2 - Proporção da população com 60 ou mais anos, por país, projeção para 2050. (3).....	12
Figura 1.3. A pele, as suas camadas e os seus constituintes. (4).....	13
Figura 1.4. Queratose actínica. (11).....	18
Figura 1.5. Telangiectasias. (11).....	18

## *Índice de Tabelas*

Tabela 3.1. Resultados da determinação in vivo dos UVPF dos filtros solares. (43).....	33
Tabela 3.2. Resultados da determinação in vitro dos MPF dos filtros solares. (43).....	33

## *Lista de Abreviaturas e Siglas*

**$\alpha$ -MSF** - Hormona estimulante de melanócitos

**AHA'S** – Alfa-hidroxiácidos

**BHA'S** – Beta-hidroxiácidos

**COX** - Ciclooxigenases

**COX-2** - Ciclooxigenase 2

**EEP** - Extrato Etanólico de Própolis

**ERO** - Espécies reativas de oxigênio

**FDA** - Agência Americana para a Segurança Alimentar e do Medicamento

**FPS** - Fator de Proteção Solar

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**HO-1** - Heme Oxigenase 1

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** – Peróxido de Hidrogênio

**HPLC/MS** - High performance liquid chromatography coupled to mass spectra

**IL-6** - Interleucina 6

**JDE** - Junção Derme - Epiderme

**L-dopa** - 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina

**LPO** - Peroxidação lipídica

**MAP** - Ascorbil fosfato de magnésio

**MAP quinase** - Proteína-quinase ativada por mitógenos

**MMP's** - Metaloproteinases de matriz

**MPF** - Fator protetor da membrana

**mRNA** - RNA mensageiro

**PCOLCE** - Proteína Potenciadora Procolagénio-C Endopeptidase

**RMES** - Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde

**RRT** - Tempo de Execução de Ressonância

**TIMP-1** - Inibidores da Metalopeptidase 1

**TNF- $\alpha$**  - Fatores de Necrose Tumoral Alfa

**UV** – Ultravioleta

**UVPF** - Fator de Proteção UV

## *Prefácio*

Caríssimos leitores,

Desde criança que sou uma apaixonada por tudo o que se relaciona com a pele. Lembro-me de ser miúda e utilizar, embora às escondidas, os cremes e os produtos de maquilhagem da minha mãe porque me faziam sentir mais bonita. Lembro-me de ser sempre a primeira criança a colocar-me em sentido para aplicar o protetor solar na praia e, de dar por mim, a desejar ansiosamente ter idade para utilizar todos os produtos que via serem divulgados nas revistas que assistia a minha avó a ler. Talvez até tenha sido esta minha paixão, que me tenha feito ganhar vontade de envergar na área das Ciências Farmacêuticas. Poder descobrir mais sobre esta e outras áreas que para mim são tão fascinantes.

Não faria sentido para mim, escrever a monografia que encerra o meu percurso académico noutra área que não a dermocosmética. Assim, aliei todo o conhecimento que havia adquirido ao longo do curso, à minha vontade de aprender mais e mais, e decidi direcionar o meu trabalho para os compostos naturais, uma vez que os considero o futuro desta indústria por todos os seus benefícios reconhecidos desde os tempos mais ancestrais da humanidade e por serem menos prejudiciais para o meio ambiente. Determinei, ainda, focar o meu trabalho no envelhecimento cutâneo, uma vez que, como vão ler nas próximas páginas, a população mundial está cada vez mais envelhecida e uma pele bonita e cuidada é um dos primeiros passos para uma vida com autoestima e confiança.

Deste modo, no Capítulo 1 desta monografia, apresento-vos breves considerações sobre o envelhecimento a nível mundial, que caminhos está a tomar e quais as expectativas da OMS (Organização Mundial da Saúde) relativamente a este, que é um assunto onde constantemente existem intervenções de Saúde Pública. Introduzo-vos, também, a pele, a sua estrutura, os seus elementos principais e o modo como se processa o seu envelhecimento.

No Capítulo 2, podem encontrar as definições de cosmética e de produto cosmético, e algumas referências históricas importantes. Seguem-se estatísticas atuais sobre a indústria

farmacêutica e cosmética, a forma como esta continua a crescer ano após ano e como movimenta milhões de euros anualmente. Para encerrar este capítulo, estão descritos os desafios atuais e o potencial da utilização de produtos naturais em formulações cosméticas.

Já no Capítulo 3 estão listados, dos imensos produtos naturais que se destacam nesta área, aqueles que considere mais pertinentes de abordar. Este capítulo encontra-se dividido em 4 partes, a primeira sobre as medidas que podem ser tomadas para prevenir o envelhecimento, desde a dieta à aplicação de produtos cosméticos. A segunda parte sobre compostos ativos na proteção solar e antioxidantes. Um terceiro subcapítulo sobre os compostos ativos de origem natural estudados no combate aos sinais mais visíveis do envelhecimento como as rugas, falta de firmeza e elasticidade, entre outros, atuando por manutenção do equilíbrio adequado entre a produção e a degradação das proteínas da matriz extracelular, ou aumentando a sua síntese, ou diminuindo a sua degeneração. O último subcapítulo sobre produtos naturais, particularmente sob a forma de extratos e de origem vegetal que ajudam a prevenir e erradicar as manchas características da idade.

Podem ainda encontrar um Capítulo 4, com breves considerações sobre as perspetivas futuras da área da cosmética e dos produtos naturais.

Espero que apreciem a leitura da minha dissertação, tanto quanto eu tive gosto em escrevê-la.

Cartaxo, 11 de Julho de 2020

# Capítulo 1

## 1.1. Envelhecimento

O envelhecimento não é um tema atual, desde há muito tempo que o ser humano procura explorar os seus mecanismos e o porquê do seu acontecimento, numa busca insana pelo “elixir da juventude”. Segundo o dicionário, envelhecimento é definido como: a) fazer ou fazer-se velho; b) chegar a velho; c) tornar-se desusado. Já Platão, filósofo e matemático da Grécia Antiga, defendia que aqueles que vivem mais tempo alcançam um entendimento filosófico da vida mortal, que lhes concede o desejo de entender e descobrir as verdades além do mundo mortal. Giacomo Leopardi (1798-1837), poeta e filósofo italiano, dizia que envelhecer é o mal supremo, que nos priva de todos os prazeres deixando apenas a vontade de os cumprir e que traz sofrimento, no entanto, vivemos com medo da morte e desejamos chegar a uma idade avançada. (1)(2)

Em 2015, a OMS publicou o Relatório Mundial de Envelhecimento e Saúde (RMES), que trata de assuntos como o envelhecimento populacional e que tipo de medidas de saúde pública podem e devem ser tomadas para incentivar o envelhecimento saudável. De acordo com a OMS, o envelhecimento é um processo complexo, que varia de pessoa para pessoa e que nem sempre está associado apenas ao número de anos que a pessoa já viveu. A nível biológico ocorre uma acumulação de diferentes danos moleculares e celulares. Estes danos levam a uma perda gradual nas reservas fisiológicas que ampliam o risco de desenvolvimento de algumas patologias e diminuem as capacidades do indivíduo até resultar na falência total dos órgãos e na morte. (3)

A verdade é que, ao contrário do que tem acontecido em gerações anteriores, em países em desenvolvimento há cada vez menos mortes quer por doenças infecciosas, quer no momento do parto ou em idades mais jovens, e em países desenvolvidos as pessoas morrem com idades cada vez mais avançadas. Isto faz com que, atualmente, todas as pessoas esperem viver além dos 60 anos. A esperança média de vida, a nível mundial, é cada vez maior. Além disto, as taxas de fertilidade estão a cair, há cada vez menos nascimentos por ano, o que faz com que o envelhecimento da população comece a ser um problema global. (3)

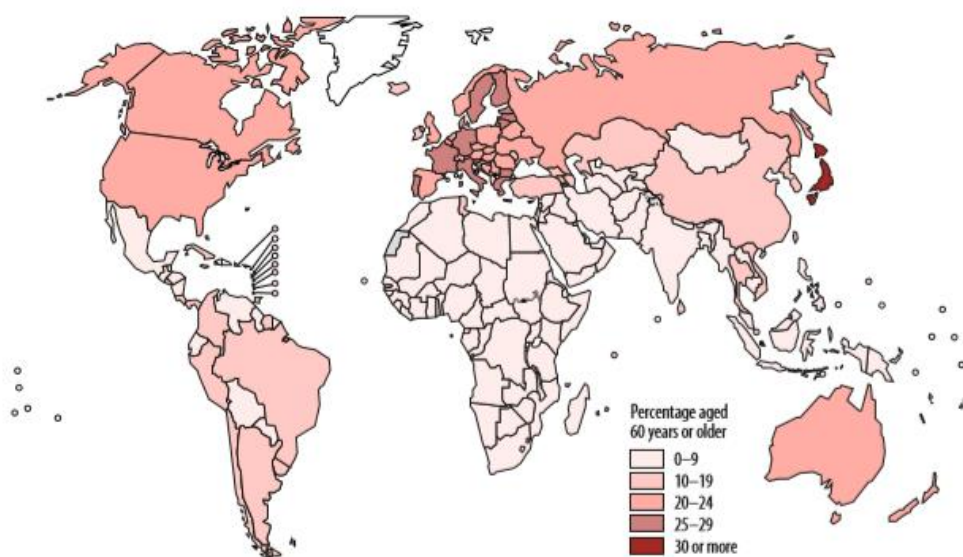


Figura 1.1 - Proporção da população com 60 ou mais anos, por país, em 2015 (3)

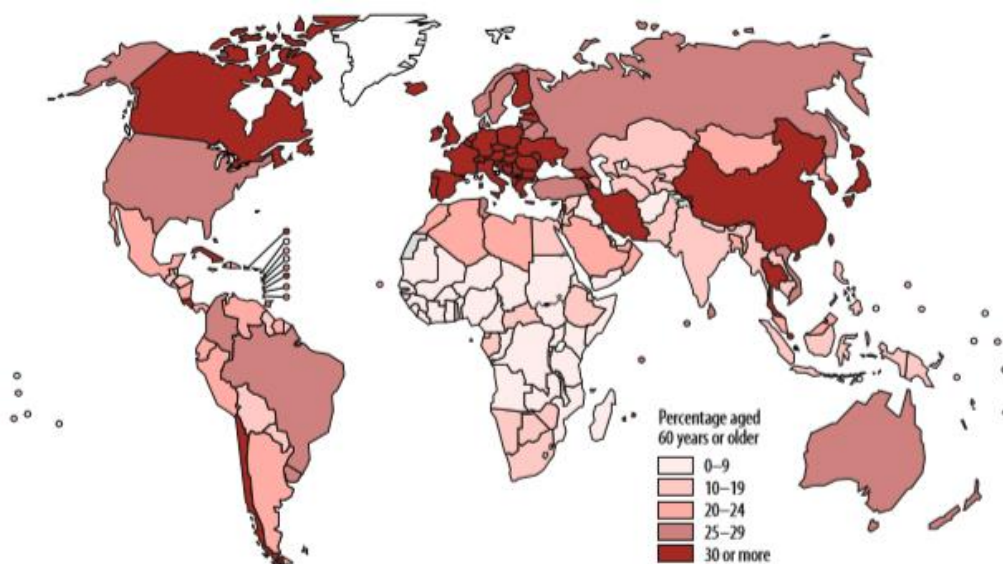


Figura 1.2 - Proporção da população com 60 ou mais anos, por país, projeção para 2050 (3)

Ambas as figuras acima representadas (Figura 1.1 e Figura 1.2) foram adaptadas do RMES. Na Figura 1.1. é feita uma análise da proporção da população acima dos 60 anos a nível mundial no ano de 2015. Quanto mais escura a cor na Figura maior é a percentagem de indivíduos com mais de 60 anos. Como é perceptível, o envelhecimento da população tem maior ênfase no continente Europeu, alguns países da Ásia, América do Norte e Austrália. Quando se observa a Figura 1.2, que retrata a proporção de pessoas com 60 anos ou mais

daqui a 30 anos, verifica-se que este quadro se agrava bastante e que em 2050, principalmente na Europa, vai haver no mínimo 30 vezes mais pessoas com idade superior a 60 anos do que com idades mais jovens.

Tendo em conta os dados acima apresentados, o número de pessoas em busca do que possa mascarar e reverter os efeitos do avançar da idade vai ser cada vez maior, inclusivamente, aqueles que se vêm a olho nu, ou seja, os da pele.

## 1.2. A pele

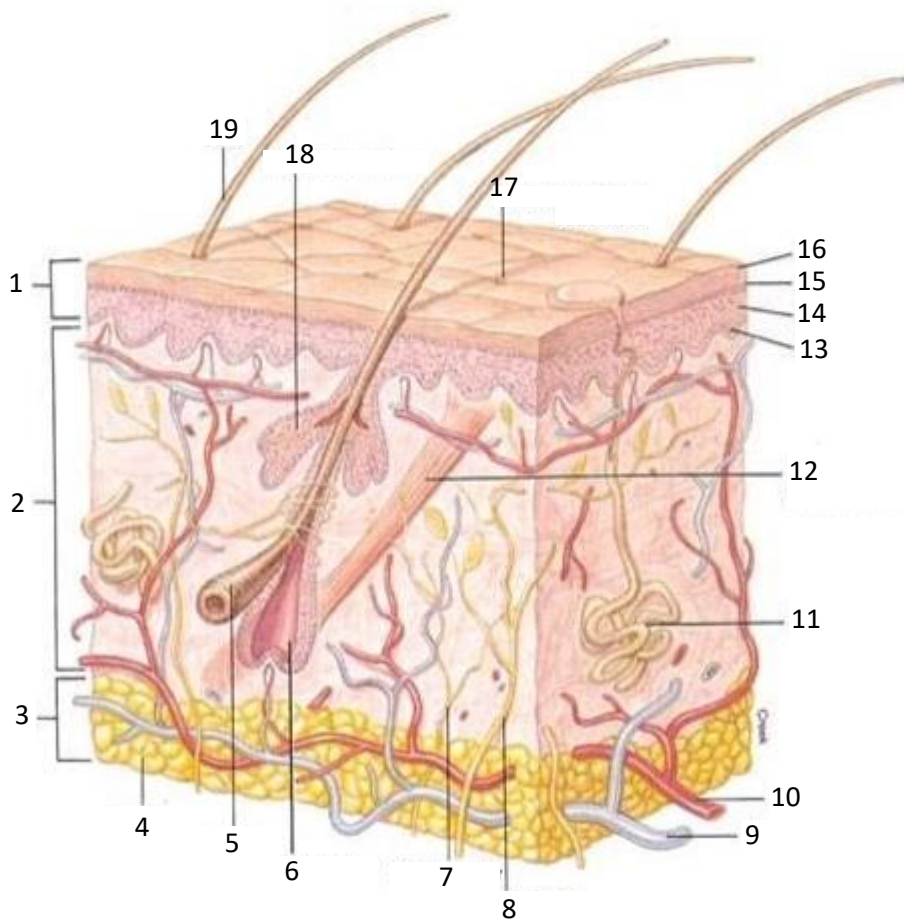


Figura 1.3 - A pele, as suas camadas e os seus constituintes. (4)

Legenda: 1) Epiderme; 2) Derme; 3) Hipoderme; 4) Tecido Adiposo; 5) Bulbo do Pêlo; 6) Folículo Piloso; 7) Nervo Motor; 8) Nervo Sensitivo; 9) Vénula; 10) Arteriola; 11) Glândula Sudorífera; 12) Musculo Eretor do Pelo; 13) Camada Basal; 14) Camada Espinhosa; 15) Camada Granulosa; 16) Camada Córnea; 17) Poro da Glândula Sudorífera; 18) Glândula Sebácea; 19) Pelo.

Com cerca de 1,85 m<sup>2</sup> de área e a constituir 15% do peso total do corpo, a pele é o maior órgão do corpo humano. Constitui uma barreira protetora de extrema importância, protegendo o organismo humano contra agressões do meio exterior como agentes patogénicos, radiação solar, agentes químicos e lesões mecânicas. (5)

Além de barreira física, a pele possui inúmeras funções vitais e é indispensável em muitos processos metabólicos de extrema importância: regula a temperatura corporal, previne e controla as perdas de água, intervém nos mecanismos de excreção através do

suor, é o principal órgão sintetizador de vitamina D<sub>3</sub> do organismo humano e produz melanina que protege da radiação solar. (5)

A pele em conjunto com o cabelo, unhas, glândulas sudoríferas e sebáceas forma o Sistema Tegumentar. É composta por 3 camadas principais distintas: a epiderme, a derme e a hipoderme (Figura 1.3), sendo a epiderme a camada mais externa da pele, seguida da derme e a camada mais interna, a hipoderme que é também, atualmente, a camada menos estudada da pele. (5)(6)

A epiderme é a camada mais externa e, biologicamente, também a camada mais ativa da pele uma vez que está em constante renovação, renovação esta que vai diminuindo com a idade. É uma camada de tecido epitelial estratificado pavimentoso queratinizado composta por várias camadas: a camada basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea, cada uma com uma composição única. (6)(7)

Os queratinócitos constituem 95% da epiderme e encontram-se em vários estádios de diferenciação. Fazem, ainda, parte da epiderme as células dendríticas, melanócitos, células de Merkel, células de Langerhans e inúmeras enzimas catabólicas (lipases, fosfatases, esterases e proteases) e nucleótidos que remodelam o espaço extracelular. Além disto, a epiderme é composta também por um alto teor lipídico com ceramidas, colesterol e ácidos gordos que fornecem firmeza à pele. Possui ainda a sua própria microbiota, que vive em simbiose com a sua camada de células mais superficial mantendo o seu equilíbrio. (5)(6)

Os queratinócitos produzem queratina, e como célula com maior expressão na epiderme, permitem que a pele mantenha a sua flexibilidade e sua capacidade de resistir ao stress mecânico e hidráulico. Os melanócitos produzem um polímero derivado de tirosina, a melanina, que além de proteger as células epidérmicas de danos causados pela radiação ultravioleta (UV) vai determinar a cor tanto do cabelo como da pele. Células de Merkel são mecanorreceptores de tipo I normalmente encontradas em abundância em zonas do corpo com alta sensibilidade tátil como, por exemplo, as pontas dos dedos ou os lábios. Estas células secretam neurotransmissores que reencaminham a informação de sensação de toque para o cérebro. Células de Langerhans medeiam a resposta das células T do sistema imunitário e estão presentes em todas as camadas da epiderme apresentando uma função de proteção impedindo a entrada de possíveis agentes patogénicos. (5)

A epiderme assenta ainda num complexo de colagénio IV, laminina, nidogénio, proteoglicanos, sulfato de heparina que vai permitir a sua junção com a derme. A esta área dá-se o nome de Junção Derme-Epiderme (JDE) que além de ser uma forte barreira mecânica, permite trocas nutricionais entre as duas camadas da pele. (6)(8)

A derme encontra-se por baixo da epiderme e fornece a força mecânica à pele, firmeza e elasticidade. É uma camada de tecido conjuntivo fibroso, filamentosos, amorfo e elástico e possui 2 regiões bastante distintas formadas por diferentes linhagens de fibroblastos (derme papilar à superfície e a derme reticular que se encontra mais profunda). (7)

A derme contém na sua composição fibroblastos, células dendríticas, mastócitos, macrófagos e linfócitos. Os fibroblastos que se apresentam em grande quantidade na constituição desta camada, produzem colagénio que providencia força à pele, fibras reticulares que dão suporte, e elastina que contribui para a elasticidade. Além disto, contém, ainda, ácido hialurónico que em conjunto com a elastina e o colagénio ajuda a manter a hidratação da pele e a sua firmeza. (5)

Já a hipoderme é a camada de tecido conjuntivo laxo, abaixo da derme, que forma camadas ou bolsas de tecido adiposo que isolam e protegem a pele. Esta camada é principalmente constituída por proteoglicanos e glicosaminoglicanos que atraem fluidos para o tecido dando-lhe propriedades semelhantes às de um muco. Aqui encontram-se também fibroblastos e adipócitos organizados em lóbulos com vasos sanguíneos e linfáticos e macrófagos. (6)(7)

Esta última camada da pele é fundamental na função endócrina, e secreta fatores estimuladores que exercem papéis importantes no metabolismo lipídico, balanço energético, sensibilidade à insulina, angiogénese, imunomodulação e resposta inflamatória. (5)

### 1.3. Envelhecimento cutâneo

Inevitavelmente, e acompanhando todos os órgãos do corpo, também a pele acusa os sinais do avançar do tempo, perdendo a sua capacidade funcional, o que provoca alterações na sua aparência externa. Este fenómeno, o envelhecimento, pode ser intrínseco, naturalmente e de acordo com a genética de cada um, ou extrínseco devido a interações com o meio ambiente como a poluição ambiental, radiação solar, fumo, estilos de vida, alterações hormonais e muitos outros fatores que vão acelerar o processo de envelhecimento natural e fazer com que este seja notado em idades mais jovens. (9)

As alterações cutâneas provocadas pela idade são mais intensas em zonas da pele normalmente expostas, como a pele do rosto. Além desta ser a área do corpo onde é mais notório o envelhecimento devido a estar visível a todos, a pele do rosto sofre ainda os efeitos da força da gravidade, exposição diária a radiação e poluição, redistribuição de gordura e constantes contrações musculares devidas às expressões faciais. (8)

Existem vários modelos que tentam explicar os mecanismos moleculares por detrás do envelhecimento cutâneo como a teoria da senescência celular, diminuição da capacidade de reparação do DNA e perda de telómeros, alterações hormonais como a deficiência de estrogénio e androgénio provocadas pela menopausa e andropausa, mutações pontuais no DNA mitocondrial, stress oxidativo, inflamação crónica devido a doenças como, por exemplo, a doença de Alzheimer, entre outros. (10)

Tanto a epiderme, como a derme e a JDE apresentam alterações na sua estrutura com o envelhecimento. A renovação celular vai diminuindo, a epiderme torna-se mais fina, as glândulas sebáceas diminuem a sua função e a superfície de contacto entre esta e a derme, a JDE, também diminui dando origem a uma menor superfície de troca nutricional entre as duas camadas e a uma menor capacidade de proliferação e diferenciação celular das células basais como queratinócitos, fibroblastos e melanócitos, a que se dá o nome de senescência celular. Estes processos podem mesmo tornar-se inacabados o que origina uma grande acumulação de células mortas que dá um aspeto seco à pele e dilata os seus poros. Não só os componentes da matriz extracelular da derme, como elastina e o colagénio sofrem alterações, como também os seus oligossacáridos, o que diminui a capacidade da pele em reter água tornando-a mais desidratada. (8)(10)

A CD44 epidérmica, glicoproteína transmembranar dos queratinócitos, desempenha um papel importante na regulação da proliferação dos queratinócitos, assim como, mantém os níveis de ácido hialurónico. A atividade desta glicoproteína vê-se também diminuída com a idade e contribui para a redução da espessura da epiderme e das suas propriedades viscoelásticas. (9)

As mudanças mais visíveis e temidas que a idade providencia são as rugas e a hiperpigmentação da pele. Existem 3 tipos de rugas: a) Rugas de superfície que são normalmente finas e pouco acentuadas mas numerosas, são encontradas, principalmente, em zonas de movimento do rosto, têm origem nas camadas superficiais da pele e resultam da desidratação e fragilidade da JDE; b) rugas acentuadas que criam raízes profundas e que se devem à diminuição da produção de colagénio e a alterações na matriz extracelular da derme que tornam a pele menos resistente; c) e rugas profundas que, de início, são apenas visíveis com as expressões faciais e, com o tempo, vão-se estabelecendo, sendo resultado do movimento muscular constante e repetido. (8)

Já em relação às manchas características do envelhecimento, estas são provocadas, principalmente, pela exposição crónica ao sol. Estes problemas de pigmentação podem ter origem no decréscimo da eliminação natural de células cheias de melanina durante a renovação dos queratinócitos e à distribuição inadequada de melanossomas, células que armazenam a melanina da pele. (8)

A exposição à radiação UV é o principal fator extrínseco do envelhecimento e é responsável por 80% do envelhecimento facial. A radiação UVA penetra mais profundamente na pele, atingindo a JDE e a derme provocando danos nestes tecidos e acelerando a degradação do colagénio e da elastina. Sabe-se também que a radiação UVB não só é absorvida diretamente pelo DNA originando mutações, como também, induz indiretamente o stress oxidativo formando espécies reativas de oxigénio (ERO), que indiretamente também danificam o DNA. Assim, a alta exposição a radiação UV, vai provocar uma acumulação de mutações no DNA, e originar uma lesão pré-cancerígena a que se dá o nome de queratose actínica caracterizada por uma cor vermelha acastanhada e pela sua textura áspera, presente na Figura 1.4. (10) (11) (12)

Não só a hiperpigmentação é um problema, como também a hipopigmentação que advém também com o tempo. Com a idade, o número de melanócitos diminui tornando a pele mais clara e fazendo com que esta tenha menos capacidade de se proteger a si mesma contra a radiação. Os capilares tornam-se também mais frágeis causando telangiectasias, vasos sanguíneos permanentemente dilatados, presentes na Figura 1.5. Estes estão maioritariamente localizados e visíveis em zonas onde há maiores flutuações de temperatura como o nariz e as bochechas. (8)



*Figura 1.4 - Queratose Actínica (11)*



*Figura 1.5 – Telangiectasias (11)*

## Capítulo 2

### 2.1. Cosmética e Produtos cosméticos

Ao longo da história, os produtos para cuidado da pele, têm desempenhado um importante papel. Pastas com diversas cores foram utilizadas para pintar os soldados nas batalhas e para adornar os mortos durante as cerimónias fúnebres. Na verdade, quando refletimos sobre este assunto, os produtos cosméticos foram, provavelmente, os primeiros “fármacos” criados para tratar e cuidar da mente, do corpo e da alma. Se recuarmos 100 000 anos no tempo, durante a Pré-história, os povos já decoravam os corpos com tintas produzidas por eles, utilizando materiais que tinham à disposição. (13)(14)

A utilização de produtos com ação tópica para melhorar a aparência e o aspeto físico ocorreu há milhares de anos, como referido anteriormente, e um dos principais produtos que marcou o início da história da cosmética como ela é hoje foi o *Khol*, composto por sulfato de chumbo e misturado com pedras preciosas, incenso, ervas medicinais, óleo e gorduras de animais, que era utilizado no Antigo Egipto como delineador de olhos. O que no início parecia apenas uma moda, tornou-se determinante para a proteção ocular. Reduzia o brilho do sol prevenindo, assim, as cataratas. É de salientar também que os primeiros produtos cosméticos não eram cremes nem geles, mas sim, pedaços de tecido impregnados em soluções que cobriam manchas e cicatrizes causadas pelas doenças da altura como, por exemplo, a varíola. (13)(15)

Assim, com o avançar do tempo e com o desenvolvimento da ciência, foi tomada a consciência de que produtos cosméticos não servem apenas para melhorar a aparência, mas podem também trazer benefícios para a saúde e qualidade de vida. Chega-se, assim, ao termo *Cosmeceuticals* (Cosmecêutico em português), associado a Albert Kligman, médico dermatologista, na década de 80. Segundo o Dr. Kligman, este termo define um produto que está entre um fármaco e um cosmético, possuindo propriedades dos dois: dá beleza à pele e tem capacidade para alterar a sua estrutura fisiológica. Assim, estes produtos contêm pelo menos um princípio ativo e apresentam benefícios que ultrapassam os produtos puramente cosméticos. Ainda que a Agência Americana para a Segurança Alimentar e do Medicamento

(FDA), responsável pelo controlo deste tipo de produtos, não reconheça esta definição, ela é bastante utilizada quando se trata este assunto. (16)(17)

Mas, afinal, o que é um produto cosmético? Uma breve pesquisa sobre o tema num motor de busca conhecido leva-nos a inúmeras definições e opiniões sobre o que é a cosmética e um produto cosmético. De acordo com o Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., pode ler-se que: “produto cosmético é qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais.” (18)

## 2.2. Indústria Cosmética na Europa e no Mundo

A faturar cerca de 445 bilhões de dólares em vendas anualmente, a Indústria da Cosmética é das mais competitivas a nível mundial e está numa fase de ascensão. Em 2018, apresentou um crescimento de 5,5% relativamente ao ano anterior, estando previsto um crescimento deste mercado de 7,14% entre 2018 e 2023. Os produtos de cuidado da pele são os que lideram esta categoria, representando 39% do mercado global e contrastando com 21% dos cuidados capilares e 19% da maquilhagem. (19)(20)

Na Europa, os números também são animadores. Em 2018, a Indústria Cosmética faturou em vendas aproximadamente 78,6 bilhões de euros, sendo a Alemanha e a França os países Europeus com maior destaque nesta área. Estes dois países são também os principais exportadores de produtos cosméticos para o resto do mundo, representando as exportações de cosméticos cerca de 50% do total das exportações europeias. Anualmente, a Indústria Cosmética contribui com 29 bilhões de euros para a economia europeia e emprega, direta e indiretamente, cerca de 2 milhões de pessoas. (21)

Além do cuidado crescente da população com a aparência, este mercado tem sido cada vez mais beneficiado pela grande popularidade que redes sociais como o Instagram e o Youtube têm vindo a ganhar. Estas são plataformas onde, atualmente, crianças, jovens e adultos, são todos os dias influenciados por personalidades célebres, através da sua publicidade, a comprar o que estes utilizam no seu dia a dia e nos seus tutoriais de beleza e os faz parecer sempre bonitos. (20)

Mas não são apenas as redes sociais que estão a fazer com que este mercado tenha sido tão bem-sucedido nos últimos anos. Segundo a Forbes, conceituada revista americana de negócios e economia, estão a ocorrer atualmente 3 importantes acontecimentos que sustentam e regulam este mercado: a) o consumidor, principalmente o consumidor feminino, está numa fase de exploração, procurando cada vez mais novas marcas e novos produtos. Este consumidor é cada vez mais jovem e recusa as marcas que os seus progenitores conhecem procurando produtos naturais, artesanais e *cruelty free* (não testado em animais); b) as novas marcas que estão a surgir, são muito mais criativas que as marcas já

existentes. O empreendedorismo é emergente na indústria da beleza, todos os dias existem novas ideias a ser publicitadas; c) as grandes empresas de produtos cosméticos estão, cada vez mais, a comprar empresas mais pequenas com sucesso no mercado, o que faz com que haja cada vez mais esforço por parte destas pequenas empresas para ter sucesso. Afinal, a criatividade e sucesso destas pequenas empresas está a tornar-se uma ameaça ao sucesso fundamentado dos gigantes cosméticos. (22)

Não há previsão para quando possa ser o final deste ciclo crescente e positivo da Indústria Cosmética. Sabe-se sim, que produtos naturais e orgânicos estão a ganhar cada vez mais popularidade e mais terreno, principalmente entre as populações mais jovens que são os homens e as mulheres, consumidores de amanhã. Deste modo, há cada vez mais uma maior procura por parte de botânicos, farmacêuticos, químicos e biólogos por novos extratos de plantas e óleos essenciais que possam ter alguma atividade cutânea relevante e que possam ser parte integrante de novas formulações, de modo a dar uma maior resposta a esta tão grande procura do consumidor. (23)

## 2.3. Produtos Naturais

Ainda antes do Homem descobrir que era possível a síntese de compostos químicos com fortes benefícios para a saúde, eram as plantas as grandes rainhas do mundo da medicina e da cosmética. No entanto, e agora mais que nunca, estas formulações naturais com metabolitos secundários, vitaminas, fibras, antioxidantes e minerais voltaram a ganhar popularidade. (23)(19)

Estima-se que existam 300 000 espécies de plantas diferentes em todo o mundo e que apenas 15% destas sejam conhecidas nos dias de hoje pelo seu alto potencial farmacológico. Segundo a OMS, existem mais de 20 000 plantas medicinais diferentes em 91 países diferentes incluído 12 Países Megadiversos. Entenda-se por Países Megadiversos, países que abrigam os maiores índices de biodiversidade, incluindo uma grande quantidade de espécies endémicas. Tem sido bastante referido por vários autores que “Existe uma planta para cada necessidade em cada Continente”. (24)(25)

São várias as premissas que servem de base a este tão grande crescimento de tudo o que é natural. Além do seu alto valor nutricional, podem ser muito menores os efeitos adversos que os compostos naturais, principalmente obtidos a partir de plantas, podem apresentar tanto a nível da saúde humana (irritações, alergias e dermatites, no caso da pele) como do meio ambiente, compostos estes que deixaram de servir apenas para complementar alguns tratamentos e passaram a ser o verdadeiro tratamento. (26)

De modo a que seja garantida qualidade do medicamento ou produto cosmético natural, é necessário que sejam seguidas algumas regras impostas pelas Farmacopeias como a identificação correta das espécies vegetais, análises de pureza e a presença de concentração mínima do princípio ativo que vai ser utilizado. Este não é um processo simples, existem várias técnicas para a identificação de plantas, mas na maior parte dos casos, a identificação é baseada principalmente em análises botânicas, que podem ser um problema devido a variações fenotípicas, à comercialização de matérias-primas processadas, material vegetal ou partes não identificáveis da planta e à falta de profissionais devidamente treinados em taxonomia. (24)

Relativamente aos extratos vegetais, não existe um protocolo estabelecido para o método de extração, à razão planta/solvente e à quantidade de princípio ativo que se vai obter no final. Também a estabilidade da cor, odor ou até mesmo dos princípios ativos ao longo do tempo são um desafio para quem trabalha com este tipo de compostos. Extratos vegetais são normalmente mais diluídos que os próprios compostos purificados, além disto podem conter mais do que um constituinte com atividade além do constituinte principal que inicialmente era pretendido. Deste modo, são utilizados de forma distinta extratos totais, utilizados há milhares de anos de acordo com a sua finalidade, e extratos seletivos, investigados e utilizados de acordo com a sua atividade específica. Há, por exemplo, o extrato seletivo de alcaçuz que auxilia nas irritações da pele. (23)

No que diz respeito à relação entre extratos de plantas e produtos cosméticos, estes têm as características requeridas pela FDA para os ingredientes que compõem produtos cosméticos. Ainda que a indústria e o mercado da cosmética sejam pouco regulamentados quando comparados à indústria do medicamento, estes extratos e os produtos por si formados têm que ser constantemente testados quanto à sua atividade e toxicidade. Testes pouco rigorosos devido a normas pouco estabelecidas, fazem com que grande parte da população ainda tenha dúvidas quanto ao verdadeiro potencial destes produtos. (19)

## Capítulo 3

### 3.1. Prevenir o envelhecimento

Nem sempre o ser humano se preocupou com a importância que o seu comportamento pode ter na prevenção da doença ou, neste caso, no retardar os processos naturais do envelhecimento. Felizmente, essa preocupação tem vindo a crescer e tem levado a que as pessoas comecem a ter uma alimentação mais saudável, pratiquem exercício físico, sempre em perfeita harmonia com a natureza. A pele é um órgão constantemente exposto a agressões físicas e químicas, onde são muito visíveis as alterações daí decorrentes. Muitas vezes, a ausência de um cuidado adequado da pele leva ao surgimento precoce das consequências. (27)

Relativamente às mudanças provocadas pelo avançar do tempo na pele, existem variadas formas de as prevenir. A primeira e, talvez, uma das mais importantes é evitar a exposição solar em demasia uma vez que a radiação UV é o principal fator de envelhecimento extrínseco. Uma alimentação equilibrada e hábitos de vida saudável também são conhecidos por travar o envelhecimento e aumentar a saúde da pele. Por último, a mais promissora e que será o alvo de estudo do presente trabalho é o da utilização de produtos tópicos no cuidado da pele, isto é, produtos cosméticos. (26)(10)

São 5 as importantes características que um produto cosmético deve ter para reverter os sinais do tempo e retardar o envelhecimento: (26)

1. Deve **reforçar a função da pele como barreira natural**, prevenindo a desidratação, a penetração de agentes patogénicos, alergénios, radiação UV e ERO's. Existem 3 tipos de agentes que têm capacidade de exercer este papel: a) os Emolientes, que suavizam a pele como o óleo de abacate; b) os Oclusivos, que formam uma barreira na superfície da pele impedindo a perda de água transepidérmica, como a cera de abelha e o óleo de jojoba; c) os Humectantes, que transportam a água existente na camada mais profunda da pele, a derme, para a camada mais externa, a epiderme, como a cera de abelha. (26)(28)

2. Deve ter **propriedades antioxidantes**. A pele está constantemente exposta a fatores que estimulam a produção de radicais livres, como por exemplo, a radiação e a poluição. Os radicais livres são espécies instáveis que se tornam estáveis quando retiram elétrons de outros átomos, danificando proteínas, lípidos, membranas celulares e o próprio DNA, causando assim, rugas, desidratação e perda de volume. Deste modo, o uso de produtos com capacidade antioxidante impede que os radicais livres possam reagir com as biomoléculas. (26)(29)
  
3. Deve **estimular o rejuvenescimento epidérmico**. Com o envelhecimento, tanto a taxa de renovação epidérmica como o ciclo celular tornam-se mais lentos, havendo também uma redução na produção de lípidos. Para isto utilizam-se, muitas vezes mas com precaução, alfa-hidroxiácidos (AHA's) como ácido láctico, ácido glicólico ou ácido cítrico e beta-hidroxiácidos (BHA's) como o ácido salicílico. Estes ácidos, derivados de plantas ou animais, aumentam a renovação celular uma vez que, ao eliminarem as células mortas da pele, aumentam a sua capacidade de retenção da água. Enquanto AHA's são solúveis em água e têm melhores resultados em pele seca e envelhecida, BHA's são solúveis em óleo e mais uteis para peles oleosas e com tendência acneica. O ácido hialurônico é também bastante utilizado neste campo, é um polissacarídeo linear existente na matriz extracelular, que regula o balanço da água na pele e é responsável pela diferenciação e proliferação de queratinócitos na epiderme; (26)(28)
  
4. Deve **impedir a pigmentação cutânea** que acompanha o envelhecimento. A hiperpigmentação é um fenômeno que ocorre quando a melanina é superproduzida, e a área onde ocorre esta produção anormal fica com uma cor mais escura que o resto da pele. Como uma das principais causas da pigmentação é a exposição solar, estes produtos devem conter filtros solares que impeçam a formação destas manchas; (26)(30)
  
5. Deve **ampliar a produção de tecido conjuntivo**. A maioria dos produtos existentes no mercado atual não tem capacidade de penetrar em profundidade

na pele para combater os sinais mais profundos do envelhecimento. É muito difícil que um produto, por exemplo, restabeleça os níveis de colagénio na pele. Por outro lado, devem conter na sua constituição componentes como, por exemplo, as vitaminas C ou A que induz a produção de colagénio na pele impedindo, assim, os sinais da idade como as rugas. (26)

## 3.2. Radiação solar, compostos antioxidantes e fotoprotetores

Como foi brevemente abordado no Capítulo 1, a radiação UV é responsável por 80% dos danos provocados por fatores de envelhecimento extrínsecos. Esta radiação pode ser absorvida pelos cromóforos das células desencadeando reações químicas, tanto podem ter um efeito benéfico como a indução da produção de vitamina D com inúmeros benefícios para a saúde, como podem causar eritema solar, acelerar o envelhecimento cutâneo ou desencadear processos carcinogênicos uma vez que geram radicais livres que quebram as cadeias de DNA, induzem reações de peroxidação com os lípidos e respostas inflamatórias. (31)

Para prevenir os efeitos adversos da radiação solar em demasia, é favorável a utilização de protetores solares. Existem 2 tipos de protetores solares, os químicos ou orgânicos e os minerais ou inorgânicos, de acordo com o seu mecanismo de proteção. Os **Protetores Solares Minerais ou Inorgânicos** são formulações de partículas inertes, normalmente visíveis a olho nu na superfície da pele, com uma coloração esbranquiçada e pouco apelativa para quem gosta de formulações discretas e sem cor, que refletem radiações UV quando estas colidem com a pele, são normalmente à base de óxido de zinco e dióxido de titânio. Por sua vez, **Protetores Solares Químicos ou Orgânicos** são normalmente formulações com compostos aromáticos conjugados com grupos carbonilo, não têm cor e são por isso mais apelativos, que permitem que as radiações UV sejam absorvidas e que sejam libertadas radiações de baixa energia, evitando assim que esta radiação danifique as células. (31)(32)

Aos protetores solares está ainda associado um Fator de Proteção Solar (FPS), quanto maior o FPS maior a capacidade de proteção do produto. Caso se aplique um Protetor Solar com um FPS30, a pele após essa aplicação fica 30 vezes mais tempo protegida do sol, do que se não tivesse nenhum protetor solar aplicado e a sua única proteção fossem os mecanismos naturais de proteção da própria pele. O FPS que cada indivíduo deve utilizar depende de fatores como, a cor da sua pele, as suas características, se tem alguma patologia cutânea ou antepassados com neoplasias cutâneas, e a exposição solar que pretende fazer e o tempo que vai estar exposto a radiação. (31)

Existem organismos vegetais que, quando expostos a radiação UV, sofrem mecanismos de adaptação produzindo espécies antioxidantes e metabolitos, como ácidos fenólicos, flavonoides, polifenóis, terpenoides e alguns aminoácidos, que têm capacidade de absorver e bloquear a radiação UV, impedindo que esta penetre na pele. Alguns ainda produzem outras espécies que reduzem a resposta inflamatória, stress oxidativo e intervêm em vias sinalizadoras protegendo a pele contra os efeitos nefastos da radiação. A seguir descrevem-se, resumidamente, alguns produtos naturais potenciais concorrentes para combater na linha da frente a radiação e as suas consequências, ou seja, com potencial fotoprotetor e antioxidante. (32)

**Própolis**, um derivado natural da resina das plantas colhido pelas abelhas melíferas com propriedades antissépticas, antimicóticas, bacteriostáticas, adstringentes, espasmolíticas, anestésicas, anti-inflamatórias e antioxidantes, é um verdadeiro aliado natural da cosmética devido ao seu efeito benéfico na pele. O própolis possui vários componentes polifenólicos como flavonoides e derivados de ácido cafeico cujo espectro de absorção consegue filtrar radiação UV reduzindo a sua penetração na pele diminuindo assim a inflamação, stress oxidativo e os danos no DNA que esta provocaria. (33)

Um estudo realizado com Extrato Etanólico de Própolis (EEP) proveniente de Véneto, região no nordeste de Itália, permitiu mostrar a capacidade protetora do própolis contra a radiação UV e comparou-a com os filtros solares atualmente utilizados nos produtos comercializados como o Tinosorb S, Oxybenzona, Octinoxato e Padimate O. Este EEP foi analisado através de *HPLC/MS* (high performance liquid chromatography coupled to mass spectra) e foram identificados componentes como ácido cafeico, o seu derivado éster fenetil do ácido cafeico, 1,1-dimetilalilcafeato, kaempferol, quercetina e galangina, todos conhecidos como potentes antioxidantes. O estudo demonstrou ainda que o EEP e os seus componentes têm uma boa capacidade para proteger a pele contra a radiação UV e que esta capacidade consegue ser maior que a dos filtros solares já referidos anteriormente. Esta propriedade acoplada às propriedades antioxidantes dos seus componentes, torna o própolis um forte candidato à linha da frente como constituinte dos protetores solares naturais. (33)

Também a **Soja** (*Glycine max* L.), com a sua composição rica em minerais e vitaminas A, B e C apresenta propriedades promissoras na área da cosmética. Cerca de 20% da

constituição desta planta são óleos o que a torna bastante útil também para a produção de óleos para consumo humano. O bolo de soja, um subproduto do processamento do óleo de soja contém 12 isoflavonas de soja com capacidade foto-protetora. Estudos demonstraram que o extrato deste subproduto inibiu a morte de queratinócitos induzida pela radiação UVB, impediu a libertação de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e fosforilação da MAP quinase (Proteína-quinase ativada por mitógenos) que regula atividades celulares, como a expressão génica, mitose, diferenciação, sobrevivência celular e apoptose. Mas a ciência foi ainda mais longe, houve quem purificasse este extrato em subfrações. Uma das frações obtidas continha as agliconas (daidzeína, genisteína e gliciteína) e o grupo acetilglucósido (acetildaidzina, acetilgenistina e acetilglicitina) que conseguiu evitar a apoptose dos queratinócitos humanos, atenuar o eritema e a perda de água transepidérmica, aumentar a atividade da catalase (enzima que decompõe o peróxido de hidrogénio), inibir a ciclooxigenase 2 (COX-2) em resposta à exposição a radiação UVB. (32)(34)

A **Alcaparra** (*Capparis spinosa* L.) é usada na medicina desde os tempos da Grécia Antiga e dos romanos. Os extratos das flores de alcaparra têm propriedades hidratantes na pele seca, pouco nutrida e com sinais de envelhecimento. Estudos demonstram que o extrato liofilizado de alcaparra contém kaempferol, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido cumárico e ácido cinâmico. A inclusão deste extrato em filtros solares para formulações tópicas em humanos saudáveis mostrou uma inibição de 59,6% no eritema, mais eficaz que o acetato de  $\alpha$ -tocoferol, a vitamina E que inibe 22%. (32)(35)

Um ensaio em ratos provou que também a **Amêndoa** (*Prunus dulcis* (Mill.)) se pode destacar no que toca a proteção contra a radiação UV e efeito antioxidante, devido às suas sementes que são também ricas nos compostos polifenólicos tais como flavonoides e ácidos fenólicos. Num estudo, foram feitos vários grupos com 24 ratos, o primeiro grupo não foi exposto a radiação nem a qualquer tipo de tratamento, o segundo grupo foi exposto a radiação UV também sem tratamento, enquanto que os outros grupos de ratos foram expostos a radiação UV e tratados com uma formulação à base de amêndoa. Nestes últimos grupos de ratos, quando comparados com o segundo grupo, uma vez que o primeiro grupo servia apenas para controlar o stress oxidativo provocado pelo creme depilatório utilizado para retirar o pelo aos ratos, houve uma diminuição significativa de malondialdeído, indicador da peroxidação lipídica (LPO) na pele provocada pela radiação UV, um aumento de

glutathione, conhecido antioxidante hidrossolúvel, e o teor de umidade na pele dos ratos também se mostrava superior. Estes resultados são bastante promissores quanto à possível utilização das sementes de amêndoa para combater o fotoenvelhecimento cutâneo. (36)

Também o **Cardo Mariano** (*Silybum marianum* L.) tem sido alvo de investigação neste campo. Entre os metabólitos secundários desta planta encontra-se a silimarina, um potente antioxidante em que 50 a 60% da sua composição são os diastereoisómeros silibina A e silibina B. A aplicação de formulações com silimarina na pele de ratos, entre outros benefícios relacionados com a prevenção do processo carcinogénico, impediu a infiltração dos leucócitos responsáveis pela resposta inflamatória e diminuiu a apoptose de células epidérmicas provocada pela radiação UV através da capacidade para reparar o DNA celular antes que estas sofressem apoptose. (32)

O **Chá** (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) por todos conhecido, é uma planta cultivada e consumida em todo o mundo. A sua constituição química inclui taninos, flavonoides, aminoácidos, vitaminas, cafeína e polissacáridos. As suas folhas são processadas de diferentes formas dando origem aos diferentes tipos de chás, com diferentes cores. Por exemplo, as folhas do Chá Preto passam por um processo de fermentação antes de poderem ser consumidas enquanto que as folhas de Chá Verde podem ser consumidas logo após serem colhidas e secas, isto faz com que a sua composição em vitamina E, B6 e K seja semelhante, mas que o Chá Verde possua mais do dobro da vitamina C que o Chá Preto uma vez que a vitamina C é destruída durante o processo de fermentação. (37)(23)

A capacidade antioxidante do Chá Verde deve-se à alta concentração de catequinas. As catequinas são compostos fenólicos capazes de erradicar radicais livres lipídicos, radicais superóxido, radicais hidroxilo, peróxido de hidrogénio e espécies de oxigénio singleto. Foi feito um estudo com voluntários humanos, quando aplicado chá na sua pele antes da exposição solar houve uma redução do eritema e dos danos provocados no DNA, uma vez que as enzimas reparadoras do DNA ficam protegidas devido à inativação das ERO's e absorção da radiação UV pelas catequinas. Devido à sua cor mais clara, o Chá Branco é um concorrente mais forte e apelativo para integrar formulações para proteção solar em áreas expostas como o rosto. Não só as folhas da planta do Chá têm utilidade, extratos da raiz desta planta contêm ainda saponinas que têm efeito antioxidante e anti-inflamatório. (37)(23)

Bastante presente não só no chá, mas também noutras plantas como na planta do **Café**, a Cafeína é uma metilxantina bastante conhecida pela sua capacidade antioxidante e com capacidade de absorver a radiação UV. Além de ser um ótimo estimulante da microcirculação do sangue podendo resultar, por exemplo, para disfarçar olheiras, a cafeína reduz também a formação de radicais livres nas células da pele conseguindo erradicar de forma efetiva radicais hidroxilos, radicais alcóxilo, impedindo a LPO induzida por estas ERO's. Do mesmo modo, a cafeína tem capacidade para acelerar a apoptose em células danificadas pela radiação UV. Estudos demonstraram ainda que aplicar formulações à base de cafeína umas horas antes da exposição solar diminui a formação de dímeros timina pela radiação UV (danificação do DNA) e previne queimaduras solares. (38)(39)

A **Uva** (*Vitis vinífera* L.) também pode dar a sua contribuição no campo do fotoenvelhecimento e da fotoproteção. Entre 60% e 70% da composição das sementes da uva são polifenóis: catequina, epicatequina e protoantocianidinas oligoméricas. O resveratrol, também presente nas sementes da uva, é um forte componente anti-inflamatório, anti-proliferativo e antioxidante. Um estudo desenvolvido em ratos indicou que o resveratrol impede a infiltração dos leucócitos, diminuindo a resposta inflamatória e que isso potencia a sua ação antioxidante. Depois da pele ter sido sujeita a uma formulação à base de sementes de uva, rica em resveratrol, e após 24 horas dos ratos serem expostos a radiação UVB, a peroxidação de ácidos gordos polinsaturados, um potente marcador do stress oxidativo, diminuiu. A LPO pode ser induzida pelo aumento da atividade das ciclooxigenases (COX) produtoras de prostaglandinas que desempenham um importante papel na resposta inflamatória, reduzindo assim a atividade das COX, o resveratrol conseguiu diminuir também o stress oxidativo inibindo a LPO. Além disto, a aplicação de resveratrol derivado das sementes da uva na pele permitiu ainda a inibição da formação de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> induzida pela radiação UVB. (40)

O extrato de **Romã** (*Punica granatum* L.) possui também capacidade protetora da pele contra os efeitos nefastos da radiação UV, principalmente a nível antioxidante e anti-inflamatório, devido à sua constituição rica em antocianinas e taninos hidrolisáveis. Em estudos *in vitro*, investigadores colocaram extrato de romã em amostras com características semelhante às da pele humana e observaram a inibição de dímeros de pirimidina resultado da ação da radiação no DNA, 8-dihidro-2-deoxiguanosina, da oxidação de proteínas,

proliferação celular e síntese de metaloproteinases de matriz (MMP's) responsáveis pela degradação do colagénio da pele. (32)

O **Açafrão-da-Terra** (*Curcuma longa* L.), vulgarmente conhecido como **Curcuma**, muito utilizado na culinária e medicina indiana por ajudar a melhorar a digestão, controlar e reduzir a obesidade e reduzir inflamações da pele, trato digestivo e articulações, tem sido alvo de inúmeros ensaios *in vivo* e *in vitro*. Do seu rizoma seco é extraída a curcumina, uma especiaria e corante alimentar amarelo, com estrutura fenólica, utilizada frequentemente com potenciais propriedades antioxidantes, anti tumorais e anti-inflamatórias. A curcumina mostrou neutralizar ERO'S como superóxido, radicais hidroxilo e óxido nítrico e inibir LPO causada por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> e pelo seu potencial citotóxico. Estas propriedades antioxidantes da curcumina parecem estar diretamente ligadas, em grande parte, à sua capacidade de estimular uma via enzimática de defesa intracelular, a Heme Oxigenase 1 (HO-1). A indução da HO-1 é um mecanismo, amplamente estudado, que as células e tecidos vivos têm em condições de stress para contornar situações adversas como stress oxidativo, inflamação, crescimento celular e apoptose. Tendo a curcumina capacidade de induzir esta via, tem capacidade de proteger as células. (41)(42)

Um estudo testou uma formulação em gel, Tricutan<sup>®</sup>, contendo **Curcuma**, **Alecrim** (*Rosmarinus officinalis*) e **Gotu-kola** (*Centella Asiática* L.), na melhoria dos sinais do fotoenvelhecimento, em 28 mulheres entre os 34 e os 36 anos. Após 4 semanas, a firmeza da pele melhorou bastante, resultado de avaliações clínicas e a própria avaliação das participantes. Embora os bons resultados, não houve avanços neste estudo uma vez que algumas participantes apresentaram dermatites resultantes da formulação em questão. (42)

Também algumas **Algas** começam a ser estudadas pelas suas propriedades antioxidantes. Destacam-se as Algas Castanhas *Fucus vesiculosus* e *Turbinaria conoides*, devido á sua composição rica em polissacáridos com capacidade antioxidante como a laminarina, fucoidina e alginato. O potencial protetor da fucoxantina, um carotenoide presente na Alga Castanha *Sargassum siliquastrum* também tem vindo a ser estudado em fibroblastos humanos, chegou-se à conclusão que este carotenoide aumenta a taxa de sobrevivência das células depois da sua exposição à radiação uma vez que protege contra o stress oxidativo por esta induzido. Da mesma forma a Alga Vermelha *Porphyra umbilicalis* tem sido alvo de estudo, mas por conter em grande quantidade aminoácidos tipo

micosporina que absorvem a radiação UV como os filtros solares utilizados comercialmente nos protetores solares. Igualmente a Alga Vermelha *Corallina pilulifera* tem demonstrado grande potencial antioxidante, protegendo contra o stress oxidativo causado pela radiação UVA e reduzindo a atividade das MMP's. (32)(43)

Os **Líquenes** são associações simbióticas de mutualismo entre fungos e algas e foram dos primeiros seres a colonizar o Planeta Terra, do Ártico aos Trópicos e das planícies até aos picos das montanhas mais altas. Nestes estão presentes mais de 800 metabolitos secundários com interesse em medicina e cosmética como compostos alifáticos, aromáticos e terpenos. O ácido úsnico, um dos metabolitos secundários dos Líquenes é, por exemplo, utilizado regularmente como anti-infeccioso, antibacteriano, para controlar eczemas cutâneos, mastites e furunculoses. (32)

Um estudo testou a capacidade fotoprotetora de compostos secundários presentes em Líquenes provenientes do Chile, o ácido úsnico, 1-cloropancarina, ácido epiforelico I e II e calicina, e tomou como referência os filtros químicos octilmetoxicinamato e 4-*tert.*-butil-4-metoxidibenzoilmetano utilizados num spray para proteção solar de uma marca líder de mercado nesta área. Os próprios líquenes quando expostos a radiação UV produzem aqueles metabolitos secundários de modo a protegerem-se dos danos provocados pela radiação. Os resultados foram surpreendentes. Como é visível na Tabela 3.1, além dos filtros de proteção referência não apresentarem um Fator de Proteção UV (UVPS) de 5 como referem e sim 4.2, os compostos extraídos dos Líquenes apresentaram bons resultados, principalmente o ácido úsnico que apresentou um UVPF muito próximo aos filtros de referência, de 4.1, seguido da boldina com um UVPF de 3.4. (44)

Além disto, foi também testado *in vitro*, o fator protetor da membrana (MPF) destes filtros nas células, em que a rutura das membranas celulares era o parâmetro avaliado. Os resultados obtidos estão representados na Tabela 3.2.2. Como se pode observar o ácido úsnico e a boldina destacaram-se e demonstraram ser melhores filtros solares que o filtro referência utilizado, tendo todos os outros filtros apresentado resultados semelhantes. (44)

<b>Filtros UVB</b>	<b>Espetro UVPF</b>	<b>Média UVPF</b>
Spray Nivea SPF 5	3.6 - 5.0	4.2
Ácido epiforélico I	2.3 – 3.0	2.5
Ácido epiforélico II	2.0 – 3.3	2.4
Ácido úsnico	3.6 – 5.0	4.1
Boldina	2.3 – 4.4	3.4
1-Cloropancarina	1.4 – 2.7	2.1

*Tabela 3.1. Resultados da determinação in vivo dos UVPF dos filtros solares (44)*

<b>Filtros UVB</b>	<b>Espetro MPF</b>	<b>Média MPF</b>
Spray Nivea SPF 5	2.66 – 3.63	3.22
Ácido epiforélico I	3.57 – 4.38	3.88
Ácido epiforélico II	2.62 – 4.12	3.41
Ácido úsnico	2.89 – 4.17	3.38
Boldina	2.16 – 3.5	2.80
1-Cloropancarina	4.03 – 4.83	4.47

*Tabela 3.2. Resultados da determinação in vitro dos MPF dos filtros solares (44)*

Resultados como estes provam que os compostos presentes nos Líquenes, podem desempenhar os mesmos papéis em formulações para proteção solar, que os filtros químicos atualmente utilizados, com o benefício de também concederem as estas formulações todas as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e neutralizadoras de radicais livres. (44)

### 3.3. Compostos preventivos e reversores dos sinais do envelhecimento cutâneo

Como referido no Capítulo 1, as rugas e a perda de elasticidade são as consequências mais visíveis da longevidade aos olhos de todos, e são o resultado da progressiva atrofia da derme ao longo do tempo, devido à perda de uma grande quantidade dos componentes da sua matriz extracelular, principalmente o colagénio. Com a idade, a produção de colagénio e de outras proteínas da matriz diminui e a sua degradação aumenta, podendo haver também alterações na sua estrutura. (45)

A grande parte das formulações existentes são apenas cuidados hidratantes, que embora diminuam a evidência de alguns dos sinais mais aparentes, nada fazem para compensar as perdas que estão na sua origem. Uma verdadeira formulação anti-envelhecimento deveria demonstrar que realmente consegue reverter o equilíbrio pobre que existe entre a produção e a degradação das proteínas da matriz extracelular, ou aumentando a sua síntese ou diminuindo a sua degeneração. (23)

As vitaminas desempenham um papel bastante importante para quem pretende uma pele jovem e saudável. A vitamina C (ou ácido ascórbico, solúvel em água), vitamina E (ou tocoferol, solúvel em óleo), vitamina A (ou retinol, solúvel em óleo) e a vitamina B<sub>3</sub> (ou niacinamida, solúvel em água) desempenham um papel crucial no que toca a cuidados tópicos. A **vitamina C** ajuda na síntese de colagénio e tem grande capacidade de penetrar em profundidade na pele, confere-lhe assim firmeza e ajuda a diminuir linhas finas, rugas e cicatrizes. A **vitamina E** é um poderoso antioxidante que ajuda na neutralização de radicais livres e amacia a pele. A **vitamina A** é importante para a produção e crescimento de novas células saudáveis, aumenta a produção de colagénio, diminuindo assim as rugas, cicatrizes, queimaduras, manchas e estrias. Já a **vitamina B<sub>3</sub>** é crucial para a normal manutenção das funções da pele, como a manutenção do equilíbrio do óleo, redução das linhas finas ou o tratamento e prevenção das queratoses solares. (26)

Começemos pela **Magnólia** (*Magnolia officinalis*) que demonstra bons resultados neste campo. Cientistas estudaram os efeitos de um extrato etanólico de Magnólia fermentado por *Aspergillus niger*, uma das espécies mais comuns do género *Aspergillus*. Vários ensaios demonstraram o poder antiespasmódico, antibacteriano, antioxidante,

antineoplásico e antidiabético da magnólia. Além disto, a fermentação pode potenciar a atividade bioquímica e fisiológica dos extratos biológicos por modificar as suas propriedades e pode diminuir, também, o efeito citotóxico de muitos destes extratos, quando as espécies são escolhidas e combinadas de forma apropriada. (46)

Para avaliar o efeito do extrato de magnólia no envelhecimento cutâneo mediu-se a atividade das enzimas: a) colagenase, a enzima responsável por digerir a estrutura em tripla hélice do colagénio; b) elastase, a enzima que degrada a elastina; c) MMP-1 e MMP-2, que são enzimas que estão diretamente envolvidas na degradação da matriz extracelular, afetando a sua homeostasia, envelhecendo assim a pele. (46)

A atividade da elastase e da colagenase foram 5.65-6.88 vezes mais inibidas pelo extrato de magnólia fermentado do que pelo extrato de magnólia não fermentado. Além disto, as catequinas existentes nestes extratos fermentados tiveram um efeito inibitório na atividade da elastase. Os níveis de atividade da MMP-1 e MMP-2 também reduziram quando foram expostas ao extrato fermentado de magnólia. Em estudos anteriores foi demonstrado que o honokiol e o magnolol, presentes em extratos de magnólia, inibem também estas enzimas, isto explica o facto das formulações com melhores resultados possuírem altas concentrações destes dois compostos (> 300 microgramas por grama de extrato). Resultados como estes sugerem que os extratos fermentados podem ser uma boa aposta para reverter o envelhecimento cutâneo. (46)

O **Morango** (*Fragaria* spp.), adorado por muitos, e considerada uma superfruta pela grande quantidade de antioxidantes e vitamina C que contém, apresenta um grande potencial nesta área. Esta fruta possui em grandes quantidades o ácido elágico, que consegue impedir a degradação do colagénio e, assim, travar potenciais rugas em formação, além de ainda ajudar a proteger contra os danos da radiação UV. Além disto, o morango é também rico em AHA's que removem as células mortas da pele, dando-lhe uma aparência mais suave. (47)

As folhas de **Nespereira** (*Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl), árvore subtropical e de fruto com grande valor nutricional, são utilizadas desde há muitos anos na medicina chinesa para tratar doenças crónicas como a diabetes, aliviar sintomas respiratórios e digestivos e prevenir a inflamação e a obesidade. Apesar das folhas de nespereira serem, há milhares de

anos, utilizadas pelas culturas indígenas para auxiliar no tratamento de afeções cutâneas como dermatites, eritema solar e mesmo, envelhecimento, até há pouco tempo, nunca tinham sido encontradas evidências científicas para este efeito. Foi então, que um grupo de cientistas japoneses decidiu tornar este num caso de estudo, e sabendo que as folhas da nespereira são abundantes em triterpenóides, estudaram 18 triterpenóides diferentes e as suas capacidades em combater a melanogénese, acne, infeções bacterianas, inflamações, alergias e o envelhecimento. (48)

Dos 18 compostos estudados, 10 estimularam a produção de colagénio tipo I numa concentração de 10 µg/mL. Destacou-se o ácido corosólico, que induziu até 3,5 vezes mais a produção deste tipo de colagénio no grupo teste do que no grupo de controlo. A 5 µg/mL, foram 16 os triterpenóides que mostraram atividade na indução da produção de colagénio tipo I, o ácido ursólico e o ácido betulínico foram os compostos melhor sucedidos, aumentando a produção de colagénio 3,8 e 3 vezes mais, respetivamente. (48)

Posteriormente, foi avaliada o efeito destes mesmos triterpenóides na produção de ácido hialurónico pelos dermofibroblastos humanos. A 10 µg/mL foram 10 os compostos que aumentaram a produção de ácido hialurónico, destes destacaram-se o ácido corosólico e o ácido pomólico que mostraram estimular esta produção 5,9 e 5,8, respetivamente, vezes mais a produção de ácido hialurónico comparativamente com o grupo controlo. A 5 µg/mL, apenas 6 triterpenóides mostraram efeito positivo, destacando-se o ácido ursólico. Em nenhum dos casos foram testadas concentrações acima de 10 µg/mL devido ao seu potencial citotóxico. (48)

O **Ginseng** (*Panax ginseng* C.A.Mey) tem também sido alvo de inúmeros estudos que avaliam a sua capacidade para reverter e prevenir a inflamação, a oxidação e o envelhecimento. O seu componente principal são os ginsenosídeos. Existem os ginsenosídeos major (Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, and Rg1), que são 80% da constituição total do extrato de ginseng, e os ginsenosídeos minor (F1, F2, Rg3, Rh1, Rh2, composto Y, composto Mc, e composto K) que estão presentes em menores concentrações. Estes componentes são saponinas esteroides e são os principais responsáveis por toda a atividade biológica do ginseng. O ginsenosídeo Rb1 tem capacidade para aumentar a produção colagénio tipo I e diminuir a apoptose induzida pela radiação UV, o composto K aumenta a quantidade de

hialuronano na pele, o ginsenosídeo F1 também protege os queratinócitos contra a apoptose induzida pela radiação UVB. (49)

Cientistas testaram os possíveis efeitos de uma mistura de ginseng com **Espinheiro da Montanha** (*Crataegus pinnatifida* Bunge), fruta bastante utilizada na medicina oriental que também tem demonstrado resultados positivos em afeções cutâneas, na inibição de rugas de uma pele envelhecida. Foi elaborada uma formulação 1:1 dos dois componentes e testada em 21 mulheres coreanas entre os 30 e os 65 anos com rugas ao redor dos olhos, com diferentes graus de pronúnciação. Esta formulação demonstrou resultados brilhantes em atrasar o processo de envelhecimento cutâneo. Primeiramente, demonstrou um efeito protetor para a pele exposta a radiação UVB aumentando os níveis de procolagénio Tipo I e diminuindo a expressão das MMP-1. Além disto, esta mistura promoveu uma proliferação dos fibroblastos na pele maior do que o ginseng ou o espinheiro da montanha, quando aplicados isoladamente. A hidratação é, também, um fator importante para prevenir o envelhecimento. Apesar do estudo ter sido conduzido na Coreia, país frio e pouco húmido, a hidratação da pele nos locais de aplicação da formulação melhorou muito. (49)(50)

O óleo das sementes de **Camélia** (*Camellia japonica* L.), utilizada desde sempre em cosmética para manter a pele e o cabelo saudáveis e também conhecida pelos seus efeitos anti-inflamatórios, tem, da mesma forma, sido alvo de estudos quanto ao seu efeito antirugas. Um grupo de cientistas avaliaram o efeito do óleo das sementes de camélia na produção de colagénio e MMP-1, proliferação celular, perda de água transepidermica e na irritação cutânea e os resultados foram promissores. (51)

Para verificar se havia ou não um aumento da produção de colagénio pela pele quando exposta a este óleo, foi medida a atividade do promotor do gene *COL1A2* que codifica uma das cadeias do colagénio tipo I. O estudo foi realizado em fibroblastos humanos, e a atividade deste promotor aumentou quando aumentavam a concentração do óleo de camélia o que, conseqüentemente, levava ao aumento da produção de procolagénio tipo I. Por outro lado, e como era de esperar, a produção de MMP-1 por Fatores de Necrose Tumoral Alfa (TNF- $\alpha$ ) que degrada o colagénio, diminuiu. (51)

Para testar a perda de água transepidermica, um dos maiores problemas causados pelo envelhecimento cutâneo que causa desidratação do estrato córneo e dermatites de

contacto, foi aplicada uma loção com 1% de óleo de sementes de *Camellia japonica* e uma loção controlo sem este óleo, na pele de diferentes mulheres saudáveis. As mulheres, em que foi aplicada a loção com o óleo perderam menos água ao longo do estudo do que as mulheres que colocaram a loção controlo. (51)

Além disto, nenhuma das mulheres apresentou qualquer reação alérgica ao óleo o que o torna completamente seguro de ser utilizado. Este facto, aliado à sua capacidade de aumentar a quantidade de colagénio tipo I na pele e ao seu poder hidratante, torna o óleo das sementes de camélia um potencial futuro parceiro de quem quer eliminar as rugas e apostar numa pele mais saudável. (51)

O **Canhoeiro** (*Sclerocarya birrea* A.Rich. Hochst.), também vulgarmente conhecido por **Marula**, é uma árvore muito importante para algumas comunidades africanas. O óleo do seu fruto tem sido extraído por várias gerações e utilizado para cuidados de pele e cabelo por ser altamente nutritivo, e existem vários estudos sobre como as suas folhas podem ser benéficas para peles oleosas e com acne. A análise química através de HPLC-MS permitiu identificar 36 compostos nesta planta, sendo rica em flavonoides nos extratos das suas folhas e abundante em taninos nos extratos da sua casca e raiz. Aspetos como estes levaram a que esta árvore proveniente da África Oriental se tornasse objeto de estudo na área do anti envelhecimento cutâneo, mais propriamente, na sua capacidade de inibição da elastase e da colagenase. (52)

Apesar do extrato de todas as partes da árvore terem inibido a colagenase, foi o extrato das hastes das suas folhas que apresentou os melhores resultados, inibindo 76,92% da sua atividade. O extrato das hastes de Marula também apresentou resultados muito positivos na inibição da elastase, 88,07%, ao contrário da atividade moderada do extrato das folhas que inibiu a elastase em 53,03% e a colagenase em 26,75%. Além disto, estes resultados revelaram que o óleo essencial do fruto de *Sclerocarya birrea*, apesar de ser utilizado em inúmeros cosméticos incluindo alguns indicados para o envelhecimento, não contribui em nada na diminuição da atividade da colagenase e da elastase. Estes cientistas acreditam que estes óleos apenas são implementados nestas formulações devido às suas propriedades hidratantes e calmantes, visto que não demonstram resultados na reversão do envelhecimento. (52)(53)

Este estudo revelou ainda, o grande desafio que continua a ser desenvolver e descobrir o solvente ideal, que seja aprovado para ser utilizado em produtos cosméticos, para desenvolver estes extratos e que consiga manter o máximo de componentes ativos da planta de modo a que se consiga manter e aproveitar todos os seus benefícios. Neste caso, o extrato etanólico das hastes de marula seria o mais indicado por preservar a maioria dos componentes ativos e apresentar boa capacidade inibitória das enzimas, no entanto, os investigadores acreditam que o futuro poderá ser utilizar água como solvente de extração. (52)

O **Cárpino** (*Carpinus tschonoskii* Maxim.), árvore de pequeno porte bastante implementada em países asiáticos como a China, a Coreia e o Japão, apresenta na sua composição inúmeros flavonóides, diaril-heptanóides, triterpenóides e taninos, e é bastante utilizada pelas suas conhecidas capacidades citoprotetoras e anti-inflamatórias. Num estudo que procurou identificar os efeitos no envelhecimento desta planta, foram isolados do extrato de cárpino 3 elagitaninos, 1 galotanino e 2 compostos flavonoides. Os elagitaninos proporcionaram um grande aumento da quantidade de elastina na pele e da expressão do RNA mensageiro (mRNA) da Proteína Potenciadora Procolagénio-C Endopeptidase (PCOLCE) que está envolvida na síntese do colagénio e regula o seu processamento. Os galotaninos não demonstraram atividade na PCOLCE. Os elagitaninos diminuíram também a quantidade de MMP-1 e aumentaram a quantidade de Inibidores da Metalopeptidase 1 (TIMP-1), os TIMP-1 inibem a atividade das MMP-1 protegendo o colagénio e as fibras de elastina dos ataques enzimáticos. (54)

Imensamente estudado pelos inúmeros benefícios antioxidantes, anti-inflamatórios, anti-carcinogénicos, antibacterianos, antifúngicos, hepatoprotetores e a capacidade de modificar e regular a resposta imunológica que apresenta, também o **Pólen de Abelha** parece ser benéfico na diminuição dos sinais da idade. Cerca de 70% das substâncias presentes no pólen de abelha são biologicamente ativas, como as suas proteínas, hidratos de carbono, lípidos e ácidos gordos, compostos fenólicos, e vitaminas. As vitaminas mais abundantes no pólen de abelha são a vitaminas A, C, E e B<sub>3</sub> que, curiosamente, são as que apresentam mais efeitos benéficos em tratamentos cutâneos, especialmente na área do envelhecimento. (55)(56)

Por cada 10 anos a pele perde cerca de 7% da sua espessura. A L-fucose, um açúcar presente no pólen de abelha pode provocar um aumento na espessura da pele, aumentar a biossíntese e a acumulação de colagénio nos fibroblastos, e dar mais densidade ao colagénio já existente uma vez que tem capacidade de penetrar em profundidade na derme. Além disto, e como uma boa hidratação é o primeiro passo para prevenir o envelhecimento cutâneo, a xilose, também presente no pólen, demonstrou além de ser um bom composto hidratante, estimular a produção de ácido hialurónico pelos queratinócitos que, como também já foi explicado, retém a humidade da pele mantendo a sua hidratação. (56)

Também o óleo das sementes e o extrato da fruta do **Espinheiro Marítimo** (*Hippophaes rhamnoides* L.), espécie muito comum na Europa e na Ásia, tem despertado interesse na comunidade científica quanto à sua atividade na pele. O extrato comum da fruta do espinheiro marítimo contém antioxidantes, vitamina C, flavonoides e outros polifenóis e polissacarídeos. Já o óleo das sementes desta espécie é caracterizado pelo seu conteúdo rico em ácidos gordos raros quando comparado com os óleos de sementes de outras espécies. (57)

O óleo das sementes de *Hippophaes rhamnoides* contém ácido palmitoleico, vulgarmente conhecido como ómega 7, que faz parte do grupo de lípidos naturais que a pele produz e estimula a regeneração da epiderme e sua cicatrização. Além disto, contém ainda ácidos gordos saturados, como o ácido palmítico e o ácido esteárico que criam um filme oclusivo na pele, diminuindo assim a perda de água transepidérmica, contribuem para a manutenção da hidratação da epiderme e ajudam na regeneração do estrato córneo, e ácidos gordos insaturados como o ácido  $\alpha$ -linolénico (ómega 3), ácido  $\gamma$ -linolénico (ómega 6), ácido oleico (ómega 9) e ácido 11-eicosenóico (ómega 9). É o facto de possuir no seu conteúdo todos estes ácidos gordos que torna este óleo tão útil uma vez que estes atingem diferentes camadas da pele, cada um com a sua função. (58) (59)

O ácido ómega 6, ácido  $\gamma$ -linolénico, por exemplo, funciona como uma "cola" intercelular que liga as diferentes células da epiderme. Na sua ausência, a pele seria muito seca e pouco elástica. Além disto, melhora a circulação do sangue o que aumenta a nutrição e a oxigenação da pele, remove o excesso de toxinas, melhorando a sua estrutura e aparência. Este ácido consegue penetrar em profundidade nas diferentes camadas da pele e

é convertido em prostaglandinas, deste modo, protege a pele contra infeções e atrasa o envelhecimento cutâneo. (57)

A **Bardana** (*Arctium Lappa* L.) é uma planta que cresce livremente nas bermas e baldios de toda a Europa. É habitualmente utilizada para tratamentos capilares uma vez que por ser calmante e ter fortes poderes anti-inflamatórios, auxilia e acelera o crescimento de cabelo. Do fruto desta planta pode ser isolada a arctina, um ingrediente cuja atividade biológica e clínica tem vindo a ser bastante estudada, e destaca-se pelo seu potencial em combater a inflamação, uma vez que suprime os TNF- $\alpha$  e a Interleucina 6 (IL-6), citocina pró-inflamatória. (60)(61)

Foram factos como este, que suscitaram interesse e foram, então, estudados *in vivo* os efeitos na pele de 40 mulheres, entre os 39 e os 65 anos, durante 12 semanas, de uma formulação com 1,2% de bardana e 0,25% de arctina. Os resultados foram muito animadores, a formulação aumentou a quantidade de procolagénio 1,3 vezes mais nas mulheres que utilizaram a formulação com bardana e arctina do que no grupo controlo, que utilizava apenas a base da formulação sem os seus constituintes ativos. A hialurano sintase 2, interveniente na síntese de ácido hialurónico, também foi mais alta no primeiro grupo. Uma das evidências que pode sustentar este resultado é o facto da arctina inibir os TNF- $\alpha$  que, como foi clarificado acima, suprimem a atividade das MMP-1 e protegem ainda mais da sua destruição, o colagénio já existente na pele, aumentando a sua síntese. (60)

Oriundo do Brasil, e já presente na maioria dos países quentes da América do Sul, encontramos o **Jucá** ou **Pau Ferro** (*Libidibia ferrea* (Mart. ex Tul) L.P. Queiroz), cujos extratos já são conhecidos pelas suas propriedades que previnem a formação de úlceras, antioxidantes, anti-inflamatórias, por conseguirem atrasar alguns tipos de neoplasia e serem hepatoprotetores. Foram desenvolvidos estudos fitoquímicos ao extrato de jucá que determinaram a presença de cumarinas, flavonoides, saponinas, esteroides e taninos, que são conhecidos antioxidantes e inibidores enzimáticos. Deste modo, foi estudado o seu efeito na reversão dos sinais da idade em peles mais maduras. (62)

No estudo decorrido, foi analisada a casca do tronco e os ramos da árvore. Além dos ácidos fenólicos e dos flavonoides muito presentes em ambas as partes da planta, na casca do tronco foi encontrado kaempferol, ácido gálico e ácido quínico. Já nos ramos da árvore,

encontrou-se em grandes quantidades ácido elágico, catequinas e epicatequinas. O efeito inibitório das enzimas colagenase, elastase e hialuronidase dos extratos destas partes de *Libidibia ferrea* foi avaliado *in vitro* através de espectrofotometria. (62)

A atividade inibitória da elastase de ambos os extratos foi notória, o extrato da casca inibiu em 35,99% da atividade da elastase e o extrato do tronco inibiu 19,6% a mesma enzima. Não houve uma inibição relevante da atividade da colagenase, no entanto, no ensaio da inibição da hialuronidase os extratos demonstraram melhores resultados que a vitamina P, utilizada como referência e bastante conhecida por ser uma forte inibidora daquela enzima. É pertinente ainda, enaltecer que a hialuronidase é uma das enzimas mais importantes do processo de degradação da matriz extracelular, e controla a quantidade de ácido hialurônico na pele, deste modo, é importante que os seus níveis se mantenham reduzidos. Apesar de ser necessário ainda verificar a segurança destes extratos para uso em cosmética, o Jucá pode ser um futuro aliado natural ao combate do envelhecimento. (62)

Acompanhando o envelhecimento, existe uma acumulação de progerina, uma forma imatura da proteína lamina A, que interage com os telómeros do DNA desencadeando o processo de senescência dos fibroblastos, assim, a sua atividade em fibroblastos mais velhos é maior do que em fibroblastos mais jovens. Um extrato da **Alga** comestível, comum no Oceano Atlântico, de nome *Alaria esculenta* demonstrou diminuir significativamente a quantidade de progerina em fibroblastos adultos atrasando a sua destruição. Este efeito não foi observado em fibroblastos mais jovens. (43)

Uma das consequências mais marcantes da menopausa nas mulheres, é a diminuição da secreção de estrogénio, uma hormona que desempenha um papel de extrema importância nas funções da pele. Baixos níveis de estrogénio diminuem a elasticidade cutânea, um dos sinais mais visíveis de uma pele envelhecida, uma vez que diminuem a quantidade de colagénio e de fibras de elastina. Notemos na gravidade destas perdas. Nos primeiros 5 anos de menopausa há uma perda de 30% do colagénio da pele, perda esta que passa a ser de 2,1% por ano após os primeiros 15 anos de menopausa. A terapia hormonal de substituição consegue reverter e atrasar estes sinais, no entanto, a longo prazo desencadeia outros eventos fisiopatológicos indesejáveis. (63)

O óleo proveniente da fruta da árvore *Argania spinosa* (L.) Skeels, uma árvore de folha perene que pode atingir os 10 metros é originária do sudoeste de Marrocos, vulgarmente conhecido como **Óleo de Argão**, é utilizado desde sempre na medicina tradicional destes povos africanos e, mais recentemente, tem vindo a mostrar algum valor na área da cosmética. A introdução na dieta de mulheres em menopausa de óleo de argão, tem mostrado atrasar a progressão de doenças como a diabetes, dislipidemias, hipertensão arterial, insuficiência cardíaca, entre outras, que se sabe, estarem relacionadas com a deficiência de estrogénio. Neste seguimento, foi estudado o efeito do consumo e aplicação tópica de óleo de argão na elasticidade da pele de mulheres na menopausa. (63)(64)

A determinação dos parâmetros R ( $R_2$ ,  $R_5$  e  $R_7$ ), é um dos principais métodos utilizados para verificar as propriedades biomecânicas da pele. O parâmetro  $R_2$  é uma medida da elasticidade bruta da pele, conhecido como elasticidade geral, determina a capacidade de a pele voltar à sua posição inicial após a sua distensão. O  $R_5$  determina a elasticidade líquida da pele, isto é, a sua capacidade de retração imediata. Por fim, o parâmetro  $R_7$  determina a elasticidade biológica, e relaciona a capacidade de distensão da pele com a sua retração imediata. O Tempo de Execução de Ressonância (RRT) também é uma boa medida para avaliar a elasticidade, mede o tempo de propagação de uma onda de cisalhamento entre dois sensores colocados à superfície cutânea, o tempo que esta onda precisa para se propagar de um sensor ao outro é inversamente proporcional à elasticidade da pele. Estas foram as medidas utilizadas para avaliar a elasticidade da pele do grupo de 60 mulheres que participaram neste estudo. As intervenientes foram divididas em dois grupos e, durante 60 dias, 30 mulheres consumiam e aplicavam topicamente óleo de argão, enquanto outras 30 mulheres consumiam azeite virgem e aplicavam óleo de argão na pele. (63)

Este estudo demonstrou haver uma evolução muito positiva na elasticidade de pele após a exposição ao óleo de argão. Os parâmetros R apresentaram valores próximos de 1 para as mulheres que consumiram e aplicaram óleo de argão e o RRT diminuiu, o que indica que a elasticidade da pele melhorou, aumentou a quantidade de colagénio e fibras de elastina. Efeitos como estes, não se repetiram para o grupo que aplicou óleo de argão mas consumiu o azeite virgem. Os resultados observados devem-se, possivelmente, ao facto do óleo de argão ser mais abundante em compostos antioxidantes como tocoferóis (vitamina E) e polifenóis, do que o azeite. Num outro estudo, foi analisada a quantidade de vitamina E no

sangue em 2 grupos de mulheres em menopausa, um grupo consumia óleo de argão e outro grupo consumia azeite, as mulheres que consumiam o óleo de argão apresentavam níveis de vitamina E mais altos no sangue, e isto pode explicar os resultados obtidos. (63)(65)

Além disto, o óleo de argão possui grandes quantidades de ácido ferúlico, que só é encontrado em alguns tipos de azeite. O efeito sinérgico da vitamina E e do ácido ferúlico tem um papel essencial na manutenção da elasticidade cutânea, uma vez que impede a degradação das fibras de elastina e do colagénio pelas MMP's. Isto pode proteger as mulheres em menopausa contra a grande quantidade de ERO'S que está implícita no envelhecimento cutâneo, isto é, a combinação do ácido ferúlico com a vitamina E presente no óleo de argão pode ser útil na substituição do défice de estrogénio provocado pela menopausa. Assim, e segundo os autores, o óleo de argão pode ser o futuro grande melhor amigo de todas as mulheres que pretendem amenizar os efeitos da menopausa, principalmente aqueles que são visíveis no seu rosto. (63)

### 3.4. Compostos despigmentantes

É inevitável falar de envelhecimento cutâneo e ter de abordar as pequenas, ou até mesmo, em alguns casos, grandes manchas que a ele estão associadas. A pigmentação irregular é um dos principais fatores do envelhecimento da pele e pode manifestar-se em **hiperpigmentação e hipopigmentação**. Apesar de muitos destes distúrbios na pigmentação cutânea, como o melasma ou a pigmentação pós inflamatória, poderem ser encontrados em indivíduos jovens, continuam a ser mais frequentes na população mais idosa. (66)

Por cada 10 anos que passam, em indivíduos com mais de 30 anos, a densidade melonocítica ativa da pele diminui entre 10 a 20%. Ainda assim, a hiperpigmentação é uma realidade entre a população geriátrica, que pode ser resultado da agregação e proliferação de melanócitos em locais da sua pele onde há uma densidade reduzida de melanócitos, pode também dever-se a fatores como a exposição solar continuada, mediadores inflamatórios e distúrbios hormonais. Já a hipopigmentação tem uma tendência maior a ocorrer de igual forma em qualquer idade e pode dever-se, por exemplo, a fungos ou medicação. (66)(30)

A utilização de inibidores da tirosinase é a via mais comum, estudada e atualmente utilizada para a despigmentação da pele. A tirosinase é uma enzima que catalisa 2 reações cruciais na síntese da melanina, a hidroxilação da L-tirosina a 3,4-dihidroxi-L-fenilalanina (L-dopa) e a oxidação de L-dopa a dopaquinona que depois é convertida para melanina. Inibindo a atividade da tirosinase não há formação de melanina. Também a exposição aumenta a síntese da tirosinase e de melanossomas, que maturam formando melanina, que depois migra para os queratinócitos onde ocorre a sua degradação promovendo a pigmentação da pele. (67)

Os compostos naturais com potencial para branquear as manchas da pele têm ganho cada vez mais popularidade entre investigadores e consumidores por serem aparentemente mais saudáveis e inofensivos que os compostos sintéticos. Os compostos fenólicos são um exemplo dos compostos mais utilizados com este propósito, a solo ou em conjunto com outros que, com eles possam ter um efeito sinérgico, como por exemplo, algumas hidroquinonas, o ácido ascórbico (Vitamina C), a arbutina ou o ácido kójico. (30)

Como sozinhos poderiam não ser suficientemente eficazes em indivíduos com áreas da sua pele com pigmentação muito significativa, um estudo testou a efetividade despigmentante de uma formulação com Extrato de **Limão** (*Citrus limon* L.) em conjunto com Extrato de **Pepino** (*Cucumis sativa* L.) à qual chamaram ANINONTAN-U34™, juntaram-lhe ainda ascorbil fosfato de magnésio (MAP), um éster derivado da Vitamina C, mais estável que esta vitamina por si só e bastante utilizado como agente aclarador da pele uma vez que inibe a atividade da tirosinase, que como está explícito acima, é uma enzima crucial na síntese da melanina. (68)

Colocaram a formulação em 5 amostras de MELANODERM™, um modelo com características semelhantes às da pele humana para integrar ensaios *in vitro*, o primeiro foi observado logo após a aplicação da formulação e os outros foram colocados a temperaturas diferentes, durante 4 semanas. Fizeram ainda um controlo apenas com a base da formulação (sem os extratos e o MAP) e observaram a MELANODERM™ sem que nada lhe tivesse sido aplicado. Foi avaliada a densidade ótica para verificar a quantidade de melanina na amostra e foi medida também a percentagem de inibição da enzima tirosinase. (68)

Os resultados foram bastante promissores, porque a absorvância diminuiu quando se aplicou a formulação e também houve uma diminuição muito significativa da atividade tirosinase. No entanto, quando exposta a temperaturas muito altas, a formulação começa a perder a sua efetividade, o que não é muito significativo para o estudo uma vez que 45°C dificilmente é uma temperatura a que o ser humano esteja exposto habitualmente. (68)

Também a **Uva Ursina** (*Arctostaphylos uva ursi* L.), muito utilizada em medicina no tratamento e prevenção de infeções do trato urinário, tem demonstrado muito potencial no tratamento de manchas relacionadas com o avançar da idade, sendo uma das principais plantas utilizadas atualmente nesta área da cosmética. As folhas desta planta podem conter até 17% de arbutina, um derivado da hidroquinona tão, capaz também de inibir a tirosinase. Um estudo realizado em 10 mulheres com melasma demonstrou uma redução muito significativa nos níveis de melanina depois do primeiro mês de tratamento com uma formulação de arbutina a 1%. (69)

Já o extrato seco de **Aloé-do-cabo** (*Aloe ferox* Mill.) pode possuir mais de 25% de aloesina, uma glicoproteína de baixo peso molecular, também conhecida por ser uma forte

inibidora competitiva da tirosinase com um excelente perfil de segurança, a sua eficácia é proporcional à concentração de aloesina utilizada. (69)

Da mesma forma, o **Estragão** (*Artemisia dracuncululus* L.) tem gerado interesse na comunidade científica, quanto às suas propriedades inibidoras da biossíntese da melanina. Do extrato etanólico desta erva aromática foram isolados 2 compostos (ácido isobutilamida undeca-2*E*,4*E*-dieno-8,10-dinóico e ácido piperidilamida undeca-2*E*,4*E*-dieno-8,10-dinóico) que foram testados pela sua capacidade de supressão da síntese de melanina em células de melanoma B16 de ratos comparativamente à arbutina, comumente utilizada em formulações com este propósito. Foi medida a quantidade de melanina que estas células produziam mediante a estimulação com a hormona estimulante de melanócitos ( $\alpha$ -MSF). A  $\alpha$ -MSF é uma hormona interveniente no processo de formação da melanina, que se liga ao seu receptor específico melanocortina-1, aumentando a produção de AMP cíclico que induz, por sua vez, a melanogénese por aumentar em grande escala a atividade da enzima tirosinase. (70)

Apesar de ainda não se ter identificado ao certo o mecanismo pelo qual estes compostos inibiram a produção de melanina, a verdade é que os resultados foram muito promissores, e demonstraram uma redução da biossíntese de melanina por estes dois compostos ainda maior que no caso da arbutina, além de não se terem demonstrado citotóxicos. (70)

O extrato da raiz de **Alcaçuz** (*Glycyrrhiza glabra* L.) possui também compostos com interesse na diminuição da atividade da tirosinase como a glabridina, presente na fração hidrofóbica deste extrato. Um estudo realizado em porquinhos da guiné, demonstrou que a glabridina também diminui a indução da pigmentação pela radiação UVB e a formação de eritema solar nestes animais. Além da glabridina, o extrato da raiz de alcaçuz possui ainda outros flavonoides com ação despigmentante como o glabreno, a isoliquiritigenina, a isoliquiritina, licurasida e licochalcona. A isoliquiritina, por exemplo, tem gerado grande interesse para o tratamento do melasma uma vez que parece dispersar a melanina, aclarando assim a pele. Um estudo realizado em 20 mulheres com melasma, demonstrou os efeitos positivos deste composto numa formulação com 20% de isoliquiritina, este ensaio revelou uma redução intensiva da pigmentação em 70% das mulheres sujeitas ao estudo, em

4 semanas de tratamento e, em 60% das mulheres, reduziu significativamente o tamanho das lesões, nas mesmas 4 semanas de tratamento. (69)

O ácido kójico é obtido pela fermentação de várias espécies de **Fungos** como *Aspergillus* ou *Penicillium*, entre outros. É um exemplo de um composto que é utilizado, habitualmente, para preservar a cor natural de frutas e vegetais frescos, mas é também empregue atualmente na indústria cosmética para tratamentos de despigmentação cutânea. Este composto intervém no tratamento da hiperpigmentação da pele de diversas formas, atua como agente quelante de iões divalentes, inibe a atividade da tirosinase e elimina radicais livres. Apesar do seu enorme potencial, o ácido kójico apresenta alguma instabilidade e efeito citotóxico, e continua a ser menos eficiente que a hidroquinona, a molécula mais utilizada em cuidados despigmentantes, uma formulação 4% de hidroquinona é 5 vezes mais eficaz que uma formulação com a combinação de ácido kójico a 0,75% e Vitamina C a 2,5%, segundo um estudo em humanos. (69)

Também algumas **Algas** se têm vindo a destacar na cosmética. Dos mares do Japão, China e Coreia, destaca-se a *Laminaria japonica*, uma alga da qual se podem isolar grandes quantidades de fucoxantina. A fucoxantina é um pigmento destas algas e um estudo realizado em animais expostos a radiação UVB demonstrou que este composto conseguiu impedir a atividade da tirosinase e a melanogénese. O tratamento oral com fucoxantina suprimiu a expressão do mRNA da pele relacionado com a melanogénese, o que pode indicar que a fucoxantina regula negativamente a transcrição dos fatores da melanogénese. (71)

## Capítulo 4

### 4.1. O Futuro

Na área da dermatologia, o campo da cosmética é aquele que tem sofrido inovações mais rápidas e visíveis, também pelo desafio constante que se têm tornado, os cada vez mais diversos tipos, cores e comportamentos da pele. (72)

Desde sempre, se tem dito que indivíduos com pele mais clara estão mais sujeitos a queratoses actínicas e carcinomas basocelulares, ainda que com o mesmo tempo de exposição solar, muitos indivíduos com fotótipos mais escuros não têm qualquer tipo de problemas relacionados com neoplasias cutâneas. Tem de haver algo de diferente, muito provavelmente a nível genético, entre estes dois tipos de pessoas, que faça com que a melanina dissipe os efeitos oxidativos da radiação, protegendo o DNA e evitando o desenvolvimento de cancro. A genómica, ciência que estuda o genoma humano, pode ser utilizada para compreender mecanismos protetores como este e, assim, formular novos produtos com o mesmo tipo de mecânica. (72)(73)

Mas a genómica pode também ajudar a compreender as diferenças celulares entre uma pele jovem e uma pele envelhecida. A análise dos genes de pele jovem e pele envelhecida com proteção solar e, de pele jovem e pele envelhecida sem proteção solar, tem sido muito utilizada para compreender a expressão de certos genes ao longo do tempo. A regulação positiva e negativa de enzimas como a colagenase, interleucinas, MMP's e prostaglandinas, tem vindo a ajudar a diferenciar o envelhecimento intrínseco e extrínseco, o que pode vir a auxiliar na descoberta de novos alvos terapêuticos para as formulações cosméticas. Com o alvo terapêutico identificado, torna-se mais fácil não só formular, mas também, testar novos cosméticos já existentes e o seu efeito nos mesmos. Deste modo, apesar de não garantir eficácia clínica, a genómica é uma excelente ferramenta para investigação nesta área. (72)(73)

Outra ferramenta a explorar na cosmética é a criação de técnicas inovadoras que possam aumentar a eficácia dos compostos já existentes, que atuam para benefício das funções da pele. Muitos dos compostos enunciados no Capítulo 3, que atuam diminuindo os sinais do envelhecimento, são compostos antioxidantes, que podem ser integrados em

formulações, muitos deles já estão presentes em algumas. Estes vão, depois, atuar à superfície da pele, tendo em conta a forma como são implementados nas formulações atuais, enquanto o efeito mais frutífero destes seria na derme, no entanto, apresentam uma dificuldade enorme, em conseguir penetrar em profundidade nas camadas cutâneas. Se não atingem as camadas fisiológicas onde seriam benéficas, acabam por nunca cumprir a sua finalidade. (72)

As nanopartículas que têm vindo a revolucionar áreas como a química, podem transformar também o campo da cosmética. As nanopartículas possuem uma grande área de superfície quando comparada com o seu volume, que cria uma força motriz que aumenta o seu poder de difusão. Assim, podem ser utilizadas para distribuir os ingredientes ativos pela superfície cutânea com um grande nível de penetração nas camadas da pele. Além disto, o seu tamanho 4 a 7 vezes menor que o comprimento de onda da luz, faz com que estas sejam invisíveis, melhorando as características organolépticas das formulações. (72)(74)

Já existem algumas formulações que incluem nanopartículas, como por exemplo, protetores solares com filtros minerais que utilizam nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio. Este é um mercado em crescimento, em 2005 eram apenas 54 os produtos com nanopartículas no mercado, em 2009 já eram 1015. No entanto, têm surgido algumas limitações, nomeadamente relacionadas com o ambiente, que deram origem ao conceito de nanotoxicologia. Sabe-se que estas partículas podem ser tóxicas para os organismos aquáticos, apesar de não haver grandes evidências sobre os seus efeitos a longo prazo, este tem sido um entrave para a criação de novas formulações. (72)(74)

Também a microencapsulação, conceito que consiste na encapsulação dos princípios ativos em pequenas cápsulas com diâmetros entre 1 micrómetro e poucos milímetros, começam a ganhar algum terreno nesta área. Um pouco maiores que as nanopartículas, as microcápsulas têm vindo a ser utilizadas no desenvolvimento de formulações mais estáveis, mais efetivas e com melhores propriedades organolépticas. (75)

Os produtos cosméticos possuem substâncias biologicamente ativas que são termolábeis, sensíveis à luz, pH e à oxidação. Deste modo, podem sofrer reações que levam à perda da sua eficácia e à degradação da própria formulação em que estão inseridos. Diferentes técnicas de microencapsulação têm vindo a demonstrar aumentar a estabilidade,

proteger da degradação e auxiliar, em alguns casos, libertação prolongada dos ingredientes ativos dos produtos cosméticos. Além disto, como foi referido acima, a aplicação tópica e transdérmica dos ingredientes ativos precisam de meios seguros, que não sejam tóxicos para atingir os seus alvos terapêuticos que muitas vezes não estão logo à superfície da pele. Esta é uma técnica com ainda muito por explorar, é necessário tornar mais eficazes e rentáveis os processos de encapsulação e os materiais das próprias cápsulas, para um melhor uso da microencapsulação nas suas aplicações atuais e naquelas em que se pode vir a tornar útil. (75)

Como também já foi mencionado, grande parte das formulações cutâneas que implementam compostos naturais, obrigam à colheita de flores, frutos, raízes, troncos, sementes e folhas de plantas em todo o mundo. Este processo muitas vezes implica a colheita numa época do ano específica sob condições de crescimento específicas, de modo a otimizar a presença do ingrediente ativo desejado. A larga procura por este tipo de matérias primas e o valor financeiro a ela inerente, levou a que os seus fornecedores percebam que é necessário o conceito de sustentabilidade nesta área, uma vez que a necessidade do mercado é cada vez maior, mas a diversidade das plantas tem que ser preservada, não só para que o negócio se mantenha para as próximas gerações, mas para que seja viável continuar a satisfazer o consumidor com estes produtos. (72)

Em 1902, o botânico australiano Gottlieb Haberlandt esclareceu as bases para a utilização de culturas de células e tecidos vegetais, descrevendo, pela primeira vez, a formação de um *callus* a partir de células de uma planta adulta e a sua regeneração numa planta completa. A utilização de culturas de células e tecidos vegetais é já utilizada há algum tempo, no entanto, nos últimos 10 anos tem vindo a acompanhar a crescente moda da utilização de compostos mais sustentáveis e naturais na indústria, nomeadamente, na indústria cosmética, existindo já mais de 50 produtos cujos ingredientes ativos têm base neste tipo de culturas. A utilização de culturas de células e tecidos vegetais, no lugar de plantas, permite que os produtos cosméticos sejam produzidos *in vitro* utilizando menos energia, tendo menos impacto ambiental, resolvendo o problema acima mencionado do esgotamento de recursos, a sua produção não depende de condições como a localização plantação e da altura do ano. (76)

Por fim, os avanços na ciência e na tecnologia têm permitido, um maior conhecimento da estrutura e funções da pele, o que tem levado as formulações cosméticas a uma nova era de produtos cientificamente criados e testados para o tratamento e prevenção da grande maioria das afeções da pele. Avanços como estes, têm conduzido também a uma progressão na regulamentação deste mercado, que têm tentado incluir diretrizes novas e mais rigorosas na produção e teste dos produtos deste setor, muito pouco regulamentado quando comparado com o setor do medicamento. Regras mais explícitas e rigorosas aumentam a eficácia dos produtos dermocosméticos e diminuem os seus efeitos adversos, melhorando a qualidade do produto final, os seus benefícios e a satisfação do utente, permitindo o contínuo crescimento do setor. (77)

## Conclusão

O envelhecimento é um acontecimento da vida humana estudado, desde há muito tempo, por inúmeros profissionais de diversas áreas. Atualmente, vivemos numa sociedade com pirâmide etária invertida, principalmente na Europa, América do Norte e alguns países Asiáticos, facto que se vai agravar nos próximos 50 anos.

A pele é o maior órgão do corpo humano, possui uma estrutura, funcionamento e microbiota muito próprios, tem inúmeras funções vitais e participa em muitos processos fisiológicos importantes, tendo ainda a capacidade de refletir o nível de saúde física e psicológica, de cada indivíduo.

Com o avançar do tempo a pele começa a perder as suas capacidades funcionais, devido a fatores externos como o meio ambiente e fatores internos relacionados com a genética de cada um. A sua estrutura altera-se e a sua aparência externa modifica-se, dando origem a defeitos como manchas, rugas e flacidez. Como o estado da pele de cada um influencia o seu bem-estar, há cada vez uma necessidade maior de a cuidar e preservar.

A utilização de produtos cosméticos é uma prática ancestral que tem vindo a ser estudada e desenvolvida ao longo dos anos de modo a responder às necessidades da população. Atualmente, existe até o termo *Cosmeceuticals*, um produto que se encontra entre o fármaco e o cosmético, que dá beleza mas tem a capacidade de alterar a função e a estrutura da pele. A indústria da cosmética tem também crescido exponencialmente nos últimos anos, tendência que se parece manter nos próximos tempos, devido aos produtos inovadores e de elevada qualidade atualmente produzidos, á grande procura por estes existentes, e aos meios de comunicação cada vez mais acessíveis a todos e melhores no aliciar á compra.

De mãos dadas com o crescimento da indústria dos produtos de beleza, está a preocupação da população com a preservação meio ambiente, com a defesa dos direitos dos animais, e a consciência cada vez maior dos efeitos adversos que os produtos químicos podem ter procurando, assim, mais produtos de origem natural não testados em animais para solucionar os seus problemas.

A manutenção de um estilo de vida saudável, pautado por uma boa alimentação e exercício físico, é essencial para uma pele jovem, aliado a uma adequada rotina de pele com bons produtos cosméticos. O cosmético ideal para prevenir o envelhecimento deve ter capacidade de reforçar a função da pele como barreira natural, deve ser antioxidante, estimular o rejuvenescimento epidérmico, impedir a pigmentação cutânea e ampliar a produção de tecido conjuntivo.

O sol e a sua radiação são dois dos principais responsáveis pelo envelhecimento cutâneo. Além do eritema solar, aceleram a degradação do colagénio e da elastina, origina mutações no DNA e induzem o stress oxidativo. O mercado dos protetores solares é já bastante explorado, começando a surgir agora estudos muito promissores relativamente a produtos de origem natural que podem ser utilizados neste âmbito, pela sua composição rica em, por exemplo, bons compostos antioxidantes, como o resveratrol no caso da uva, e outros compostos como ácidos fenólicos, como o ácido cafeico presente no própolis e na alcaparra, flavonoides, como as isoflavonas da soja, polifenóis, como as catequinas existentes no chá verde, que absorvem e bloqueiam a radiação UV para que esta não danifique a pele.

Já em relação aos sinais mais visíveis do envelhecimento o principal desafio centra-se, na maioria das vezes, em diminuir a concentração das enzimas elastase e colagenase responsáveis pela degradação da elastina e do colagénio, diminuir a atividade das MMP's e aumentar a produção de todos os constituintes da pele que se vêem diminuídos pelo envelhecimento. Muitos compostos promissores estão a ser estudados neste âmbito, como o ginseng, o pólen de abelha e o jucá e as vitaminas A, B<sub>3</sub>, C e E são fundamentais para quem quer manter uma pele sã e jovem. O óleo de argão é a estrela quando se trata de envelhecimento provocado pela menopausa. Estudos mais ambiciosos começam a testar técnicas de fermentação de extratos biológicos que se acredita potenciara sua atividade e diminuir o seu efeito citotóxico, como é o caso do extrato de magnólia fermentado por *Aspergillus niger*.

A pigmentação é, também, um dos principais problemas presentes numa pele envelhecida e a utilização de compostos inibidores da enzima tirosinase é a via mais estudada para combater o problema das manchas. O ácido kójico, produto da fermentação de fungos, é atualmente muito utilizado em formulações despigmentantes, no entanto,

outros compostos como a aloesina, presente no aloé-do-cabo e a arbutina, um derivado da hidroquinona, presente na uva ursina, começam a ocupar o seu lugar neste campo. Mas a utilização de produtos naturais permitiu ir mais longe no mercado dos despigmentantes e, por exemplo, o alcaçuz possui isoliquiritina com interesse para o tratamento de problemas como o melasma, uma vez que dispersa a melanina, aclarando a pele.

Como podemos ver neste trabalho, a cosmética é um campo que está em constante crescimento e inovação. Este facto, começa a despertar interesse em cientistas da área da genómica que, com o tempo, vão descobrir o que está por detrás dos mecanismos de funcionamento e de defesa da pele ou as diferenças genéticas entre uma pele jovem e uma pele envelhecida, e vão permitir o desenvolvimento de formulações mais inteligentes e direccionadas para os problemas atuais da população.

Além disto, o desenvolver da ciência começa a permitir a utilização de nanopartículas e técnicas de microencapsulação que ajudam os compostos que já conhecemos por serem benéficos no tratamento da pele envelhecida, a atuarem mais em profundidade, melhoram as propriedades organoléticas e físico-químicas das formulações, de modo a cumprirem o seu papel de forma mais eficiente. O crescimento deste mercado traz também a escassez de recursos e a preocupação com o meio ambiente como um desafio acrescido, havendo cada vez mais a preocupação do seu racionamento e a criação de técnicas inovadoras que resolvam este problema.

Assim, é possível concluir que os produtos naturais na indústria cosmética têm um futuro muito promissor, mesmo na área do envelhecimento, além de ser um mercado em crescimento, as formulações apresentam-se muito inovadoras, o publico a aderir é também cada vez maior e existem ainda muitas espécies benéficas por descobrir e por estudar. Não sabemos o que o futuro reserva, mas é certo que existe ainda muito espaço para crescer.

## Bibliografia

1. Priberam. Dicionário Priberam da Língua Portuguesa. Dicionário Priberam da Língua Portuguesa. 2008.
2. da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging—Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2016;29:90–112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arr.2016.06.005>
3. World Health Organization. World report on ageing and health. World Health Organization. 2015;
4. Eiceman G a, Ewing GJ. Van De Graaff: Human Anatomy. Talanta. 2001.
5. Av E, Abdik H, Ayd S, Fikrettin Ş, Neslihan P. Zooming in across the Skin : A Macro-to-Molecular Panorama. 2019;
6. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25(2):92–8.
7. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Basica, Texto E Atlas*. Climate Change 2013 - The Physical Science Basis. 2013.
8. Bonté F, Girard D, Archambault J, Desmoulière A. Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science [Internet]. Vol. 91. 2019. 249–280 p. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-981-13-3681-2>
9. Newton VL, McConnell JC, Hibbert SA, Graham HK, Watson REB. Skin aging: Molecular pathology, dermal remodelling and the imaging revolution. *G Ital di Dermatologia e Venereol*. 2015;150(6):665–74.
10. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27(5):729–38.
11. Huang J. *MANUAL MSD Versão para Profissionais de Saúde*. Manual MSD. 2015.
12. Burke KE. Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mech*

- Ageing Dev [Internet]. 2018;172:123–30. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mad.2017.12.003>
13. Draelos ZD. Cosmetics: The Medicine of Beauty. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(2):91.
  14. White JML, De Groot AC, White IR. Cosmetics and skin care products. *Contact Dermat (Fifth Ed)*. 2011;18(4):591–605.
  15. Draelos ZD, Carolina N. the future. 2012;25(1):223–8.
  16. Milam EC, Rieder EA. An approach to cosmeceuticals. *J Drugs Dermatology*. 2016;
  17. Amer M, Maged M. Cosmeceuticals versus pharmaceuticals. *Clin Dermatol [Internet]*. 2009;27(5):428–30. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.05.004>
  18. INFARMED. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. *Legis Farm Compil*. 2008;
  19. Espinosa-Leal CA, Garcia-Lara S. Current Methods for the Discovery of New Active Ingredients from Natural Products for Cosmeceutical Applications. *Planta Med*. 2019;85(7):535–51.
  20. Statista. Cosmetics Industry – Statistics & Facts | Statista. Statista, 20. January. 2020.
  21. Cosmetics Europe. Socio-Economic Contribution of the European Cosmetics Industry June 2019. Cosmetics Europe. 2019.
  22. Kestenbaum R. The Biggest Trends In The Beauty Industry. *Forbes*. 2018;
  23. Aburjai T, Natsheh FM. Plants Used in Cosmetics. *Phyther Res*. 2003;17(9):987–1000.
  24. Palhares RM, Drummond MG, Dos Santos Alves Figueiredo Brasil B, Cosenza GP, Das Graças Lins Brandão M, Oliveira G. Medicinal plants recommended by the world health organization: DNA barcode identification associated with chemical analyses guarantees their quality. *PLoS One*. 2015;10(5):1–29.
  25. World Health Organization. WHO monographs on selected medicinal plants. *Essent Med Heal Prod Inf Portal*. 1999;
  26. Ahmed IA, Mikail MA, Zamakshshari N, Abdullah A-SH. Natural anti-aging skincare: role and potential. *Biogerontology [Internet]*. 2020;0123456789. Available from:

<https://doi.org/10.1007/s10522-020-09865-z>

27. Piérard GE, Charlier C, Delvenne P, Humbert P, Piérard-Franchimont C. Women's skin throughout lifetime. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
28. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol* [Internet]. 2012;30(3):257–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2011.08.007>
29. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5(2):545–89.
30. Kanlayavattanakul M, Lourith N. Plants and Natural Products for the Treatment of Skin Hyperpigmentation - A Review. *Planta Med*. 2018;84(14):988–1006.
31. Rodrigues NDN, Stavros VG. From fundamental science to product: A bottom-up approach to sunscreen development. *Sci Prog*. 2018;101(1):8–31.
32. Saewan N, Jimtaisong A. Natural products as photoprotection. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(1):47–63.
33. Gregoris E, Fabris S, Bertelle M, Grassato L, Stevanato R. Propolis as potential cosmeceutical sunscreen agent for its combined photoprotective and antioxidant properties. *Int J Pharm* [Internet]. 2011;405(1–2):97–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.11.052>
34. Choi S Il, Jung TD, Cho BY, Choi SH, Sim WS, Han X, et al. Anti-photoaging effect of fermented agricultural by-products on ultraviolet B-irradiated hairless mouse skin. *Int J Mol Med*. 2019;44(2):559–68.
35. Bonina F, Puglia C, Ventura D, Aquino R, Tortora S, Sacchi A, et al. In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds. *J Cosmet Sci*. 2002;53(6):321–35.
36. Sachdeva MK, Katyal T. Abatement of Detrimental Effects of Photoaging By *Prunus Amygdalus* Skin Extract. 2011;3(1):3–5.
37. Camouse MM, Domingo DS, Swain FR, Conrad EP, Matsui MS, Maes D, et al. Topical

- application of green and white tea extracts provides protection from solar-simulated ultraviolet light in human skin. *Exp Dermatol*. 2009;18(6):522–6.
38. Herman A, Herman AP. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;26(1):8–14.
  39. Lu YP, Lou YR, Xie JG, Peng QY, Zhou S, Lin Y, et al. Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*. 2007;
  40. Afaq F, Adhami VM, Ahmad N. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2003;186(1):28–37.
  41. Motterlini R, Foresti R, Bassi R, Green CJ. Curcumin, an antioxidant and anti-inflammatory agent, induces heme oxygenase-1 and protects endothelial cells against oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2000;28(8):1303–12.
  42. Vaughn AR, Branum A, Sivamani RK. Effects of Turmeric (*Curcuma longa*) on Skin Health: A Systematic Review of the Clinical Evidence. *Phyther Res*. 2016;(April):1243–64.
  43. Wang HMD, Chen CC, Huynh P, Chang JS. Exploring the potential of using algae in cosmetics. *Bioresour Technol* [Internet]. 2015;184:355–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biortech.2014.12.001>
  44. Rancan F, Rosan S, Boehm K, Fernández E, Hidalgo ME, Quihot W, et al. Protection against UVB irradiation by natural filters extracted from lichens. *J Photochem Photobiol B Biol*. 2002;68(2–3):133–9.
  45. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, Na JI, Huh CH, Choi HR, et al. Molecular mechanisms of dermal aging and antiaging approaches. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9).
  46. Wu L, Chen C, Cheng C, Dai H, Ai Y, Lin C, et al. Evaluation of Tyrosinase Inhibitory, Antioxidant, Antimicrobial, and Antiaging Activities of *Magnolia officinalis* Extracts after *Aspergillus Niger* Fermentation. *Biomed Res Int*. 2018;2018(1).

47. Jahan F, Happy AA, Moynul M, Chowdhury H, Hossain MA. Natural Herbs and Spices: A Great Resource for Skin Care Cosmetics. *J Plant Sci* [Internet]. 2019;7(4):86–99. Available from: <http://www.sciencepublishinggroup.com/j/jps>
48. Tan H, Sonam T, Shimizu K. The potential of triterpenoids from loquat leaves (*Eriobotrya japonica*) for prevention and treatment of skin disorder. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5).
49. Hwang E, Park SY, Yin CS, Kim HT, Kim YM, Yi TH. Antiaging effects of the mixture of *Panax ginseng* and *Crataegus pinnatifida* in human dermal fibroblasts and healthy human skin. *J Ginseng Res* [Internet]. 2017;41(1):69–77. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgr.2016.01.001>
50. Bjørklund G, Dadar M, Martins N, Chirumbolo S, Goh BH, Smetanina K, et al. Brief Challenges on Medicinal Plants: An Eye-Opening Look at Ageing-Related Disorders. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018;122(6):539–58.
51. Jung E, Lee J, Baek J, Jung K, Lee J, Huh S, et al. Effect of *Camellia japonica* oil on human type I procollagen production and skin barrier function. *J Ethnopharmacol*. 2007;112(1):127–31.
52. Shoko T, Maharaj VJ, Naidoo D, Tselanyane M, Nthambeleni R, Khorombi E, et al. Anti-aging potential of extracts from *Sclerocarya birrea* (A. Rich.) Hochst and its chemical profiling by UPLC-Q-TOF-MS. *BMC Complement Altern Med*. 2018;18(1):1–14.
53. Komane B, Vermaak I, Summers B, Viljoen A. Safety and efficacy of *Sclerocarya birrea* (A.Rich.) Hochst (Marula) oil: A clinical perspective. *J Ethnopharmacol*. 2015;
54. Yin J, Ahn HS, Ha SY, Hwang IH, Yoon KD, Chin YW, et al. Anti-skin ageing effects of phenolic compounds from *Carpinus tschonoskii*. *Nat Prod Res* [Internet]. 2019;33(22):3317–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1497026>
55. Pascoal A, Rodrigues S, Teixeira A, Feás X, Estevinho LM. Biological activities of commercial bee pollens: Antimicrobial, antimutagenic, antioxidant and anti-inflammatory. *Food Chem Toxicol*. 2014;

56. Xi X, Li J, Guo S, Li Y, Xu F, Zheng M, et al. The potential of using bee pollen in cosmetics: A review. *J Oleo Sci.* 2018;67(9):1071–82.
57. Zielińska A, Nowak I. Abundance of active ingredients in sea-buckthorn oil. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):1–11.
58. Uauy R, Dangour AD. Nutrition in brain development and aging: Role of essential fatty acids. *Nutr Rev.* 2006;64(5 SUPPL. 1).
59. Li TSC, Schroeder WR. Sea buckthorn (*hippophae rhamnoides l.*): A multipurpose plant. *Horttechnology.* 1996;6(4):370–80.
60. Knott A, Reuschlein K, Mielke H, Wensorra U, Mummert C, Koop U, et al. Natural *Arctium lappa* fruit extract improves the clinical signs of aging skin. *J Cosmet Dermatol.* 2008;7(4):281–9.
61. Kanlayavattanakul M, Lourith N. An update on cutaneous aging treatment using herbs. *J Cosmet Laser Ther.* 2015;17(6):343–52.
62. Pedrosa T do N, Barros AO, Nogueira JR, Fruet AC, Rodrigues IC, Calcagno DQ, et al. Anti-wrinkle and anti-whitening effects of jucá (*Libidibia ferrea Mart.*) extracts. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(9):643–54.
63. Boucetta KQ, Charrouf Z, Aguenou H, Derouiche A, Bensouda Y. The effect of dietary and/or cosmetic argan oil on postmenopausal skin elasticity. *Clin Interv Aging.* 2015;10:339–49.
64. Hanana M, Mezghenni H, Ben Ayed R, Ben Dhiab A, Jarradi S, Jamoussi B, et al. Nutraceutical potentialities of Tunisian Argan oil based on its physicochemical properties and fatty acid content as assessed through Bayesian network analyses. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):1–10.
65. Monfalouti H El, Charrouf Z, Hamdouchi A El, Labraimi H, Chafchaoui-Moussaoui I, Kartah B, et al. Argan oil and postmenopausal Moroccan women: Impact on the vitamin e profile. *Nat Prod Commun.* 2013;
66. Armenta AM, Henkel ED, Ahmed AM. Pigmentation Disorders in the Elderly. *Drugs and Aging [Internet].* 2019;36(3):235–45. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40266->

018-00633-w

67. Lee SY, Baek N, Nam TG. Natural, semisynthetic and synthetic tyrosinase inhibitors. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(1):1–13.
68. Majmudar G, Rogers E. Skin lightening cosmetic containing magnesium ascorbyl phosphate and Uninontan-U34 (extract formulation of cucumber extract and lemon extract). 1999. p. PCT Int Appl: WO9949878.
69. Couteau C, Coiffard L. Overview of skin whitening agents: Drugs and cosmetic products. *Cosmetics*. 2016;3(3).
70. Yamada M, Nakamura K, Watabe T, Ohno O, Kawagoshi M, Maru N, et al. Melanin biosynthesis inhibitors from tarragon *Artemisia dracunculus*. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2011;75(8):1628–30.
71. Thomas NV, Kim SK. Beneficial effects of marine algal compounds in cosmeceuticals. *Mar Drugs*. 2013;11(1):146–64.
72. Draelos ZD. Cosmetics, diet, and the future. *Dermatol Ther*. 2012;25(3):267–72.
73. Kaczvinsky JR, Grimes PE. Practical applications of genomics research for treatment of aging skin. *J Drugs Dermatology*. 2009;
74. Sonnevile-Aubrun O, Simonnet JT, L'Alloret F. Nanoemulsions: A new vehicle for skincare products. *Adv Colloid Interface Sci*. 2004;
75. Casanova F, Santos L. Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application-a review. *J Microencapsul*. 2016;33(1):1–17.
76. Eibl R, Meier P, Stutz I, Schildberger D, Hühn T, Eibl D. Plant cell culture technology in the cosmetics and food industries: current state and future trends. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2018;102(20):8661–75.
77. Dreno B, Araviiskaia E, Berardesca E, Bieber T, Hawk J, Sanchez-Viera M, et al. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(11):1409–17.