

**PRODUTOS NATURAIS À BASE DE  
PLANTAS NA PREVENÇÃO E MELHORIA DO  
FOTOENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

**Ana Micaela Rodrigues Borges**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**Orientação**

Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento

**Coorientação**

Professor Doutora Maria Graça Costa Miguel

2017



# PRODUTOS NATURAIS À BASE DE PLANTAS NA PREVENÇÃO E MELHORIA DO FOTOENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Ana Micaela Rodrigues Borges

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

## **Orientação**

Professora Doutora Tânia Isabel Martins do Nascimento

## **Coorientação**

Professor Doutora Maria Graça Costa Miguel

2017

# PRODUTOS NATURAIS À BASE DE PLANTAS NA PREVENÇÃO E MELHORIA DO FOTOENVELHECIMENTO CUTÂNEO

## **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.

---

(Micaela Borges)

© Micaela Borges

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.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar gostaria de agradecer aos meus pais pelo amor, incentivo e apoio incondicional. Em especial à minha mãe pelo carinho e dedicação, sem ela nada disto seria possível.

Ao meu namorado, Jonas, pelo amor, motivação, paciência, e pela presença incansável com que me apoiou ao longo do período de elaboração desta tese.

À Silvana, que mais que uma amiga se tornou numa irmã, uma alma gémea, que vai ficar para sempre junto do meu coração.

Aos meus amigos, Afonso, Sininho companheiros de trabalhos e irmãos na amizade que fizeram parte da minha formação e que vão continuar presentes na minha vida com certeza.

Às minhas orientadoras, Professora M<sup>a</sup> Graça Miguel e Professora Tânia Nascimento, pela orientação, disponibilidade e paciência que tiveram para comigo.

A Universidade do Algarve, pela oportunidade de fazer o curso e a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

## RESUMO

O envelhecimento da pele compõe-se do envelhecimento intrínseco, com o passar do tempo, e do envelhecimento extrínseco, de carácter ambiental e do qual predomina o fotoenvelhecimento. Causado pela exposição aos raios ultravioletas, vai levar a diferentes tipos de alterações a nível celular, prejudicando a integridade funcional e estrutural da matriz extracelular, estes danos dérmicos cumulativos levam a diversas consequências características do fotoenvelhecimento.

O fotoenvelhecimento extrínseco pode ser retardado com certas medidas preventivas, sendo os protetores solares praticamente a única forma de proteção contra os raios ultravioleta utilizada pelo público aquando de atividades praticadas no exterior. Outra das formas de prevenirmos ou melhorarmos os danos causados pela exposição solar são os antioxidantes. Estes vão atuar eliminando os radicais livres, causadores de danos celulares, através de diferentes mecanismos.

Muitos dos produtos presentes no nosso dia a dia contêm na sua composição diversas substâncias antioxidantes, é o caso dos alimentos que ingerimos, assim como os nutracêuticos e cosmeceuticos que nos últimos anos tem sido amplamente estudados e desenvolvidos.

**PALAVRAS CHAVE:** Envelhecimento cutâneo, antioxidantes, flavonoides, polifenóis, *stress* oxidativo, fito extratos.

## **ABSTRACT**

The skin aging is divided in intrinsic aging, with the passage of time, and extrinsic aging, of environmental character with the predominance of photoaging. Caused by exposure to ultraviolet rays, will lead to different types of changes at the cellular level, impairing the functional and structural integrity of the extracellular matrix, these cumulative dermal damage lead to several characteristic consequences of photoaging.

Extrinsic photoaging can be delayed with certain preventive measures, with sunscreens being practically the only form of protection against the ultraviolet rays used by the public when practicing outdoors. Another way to prevent or improve the damage caused by sun exposure is the antioxidants. These will act by eliminating free radicals, responsible for cellular damage, through different mechanisms.

Many of the products present in our daily life contain several antioxidant substances, such as the foods we eat, as well as the nutraceuticals and cosmeceuticals that in recent years have been widely studied and developed.

**KEY WORDS:** Skin aging, antioxidant, flavonoids, polyphenols, oxidative *stress*, phytoextracts.

# ÍNDICE

Índice	VII
Índice de figuras	IX
Índice de figuras	IX
Abreviaturas	X
1. Introdução	1
2. Objetivos	2
3. A pele	2
3.1. Epiderme	3
3.2. Derme	4
3.3. Hipoderme	5
4. Envelhecimento cutâneo	5
4.1. Envelhecimento intrínseco	5
4.2. Envelhecimento extrínseco	7
4.2.1. Exposição solar	11
4.2.2. Alterações celulares	13
4.3. Stress oxidativo	15
5. Prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo	16
5.1. Defesas antioxidantes	17
5.1.1. Fitoquímicos	18
5.1.1.1. Carotenoides	19

5.1.1.2. Polifenóis	22
5.2. Atividade antioxidante dos flavonoides	28
6. Presença dos fitoquímicos no dia a dia	32
6.1 flavonoides presentes na alimentação	32
6.1.1. Frutos	32
6.1.2. Vegetais	34
6.1.3 bebidas	34
7. Produtos naturais nos suplementos	36
8. Produtos naturais nos cosméticos	37
8.1. Formulações	38
8.2. Proteção solar	39
8.2.1. Filtros solares naturais	40
8.3. Preparação e caracterização dos cremes com compostos ativos vegetais	43
9. Conclusão	46
10. Bibliografia	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 3.1 - Estrutura da pele.(8) _____	3
Figura 4.1 - Mudança da pele devido ao envelhecimento intrínseco.(13) _____	7
Figura 4.2 - Mudança na pele que sofreu envelhecimento extrínseco.(15) _____	8
Figura 4.3 - Diferença entre duas irmãs gémeas em que a primeira fumou durante grande parte da sua vida e a segunda que nunca fumou.(18) _____	9
Figura 4.4 - Diferentes fases do envelhecimento cutâneo segundo a tabela de Gloglau.(19) _____	11
Figura 4.5 - Diferença entre irmãs gémeas em que a segunda fumou durante 16 anos e privilegiou a exposição solar e a primeira não.(18) _____	12
Figura 5.1- Diferentes metabolitos secundários com propriedades biológicas.(23)____	18
Figura 5.2 - Carotenoides considerados mais importantes.(29) _____	19
Figura 5.3 - Ácidos fenólicos derivados do ácido benzóico e cinâmico.(45)_____	23
Figura 5.4 - Estrutura base dos flavonóides.(44) _____	25
Figura 5.5 - Estrutura dos flavonóis. Quercetina $R_1=H$ , $R_2=O$ ;, Campferol $R_1=H$ , $R_2=H$ .(45) _____	26
Figura 5.6 - Estrutura típica de uma isoflavonas. Genistaina $R_1=OH$ , $R_2=H$ , $R_3=H$ ; Daidezina $R_1=H$ , $R_2=H$ , $R_3=H$ .(45) _____	28
Figura 5.7 - Reação global de transição do radical.(61)_____	29
Figura 5.8 - Reação da eliminação de radicais livres pelos grupos hidroxilo.(59)____	29

Figura 5.9 - Oxidação do flavonoide quercetina com formação de um radical semiquinona estável.(64) \_\_\_\_\_ 30

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Conteúdo de flavonoides em certos frutos (mg/100g de peso).(52) \_\_\_\_\_ 33

Tabela 2 - Conteúdo de flavonoides em certos vegetais (mg/100g de peso).(52) \_\_\_\_\_ 34

Tabela 3 - Conteúdo de flavonoides em certas bebidas (mg/100g de peso). (52) \_\_\_\_\_ 35

Tabela 4 - Extratos de origem vegetal adicionados a cremes com características antioxidantes estudadas em humanos.(77) \_\_\_\_\_ 43

## ABREVIATURAS

A• – derivado-antioxidante

ADN – ácido desoxirribonucleico;

Bp – b-procianidina;

C – catequina;

CAT – catalase;

Cp – campferol;

DPPH – 2,2-difenil-1-picril-hidrazil;

EC – epicatequina;

ECS – extrato de *Castanea sativa*

ERO – espécies reativas de oxigênio;

FPS – fator de proteção solar

GSH-Px – glutathione peroxidase;

GSR – glutathione reductase;

HOMO – orbital molecular ocupado de mais alta energia

LUMO – orbital molecular vazio de mais baixa energia

Lut – luteína;

MMP – metaloproteinases;

Nar – naringenina;

Qu – quercetina

R• – um radical livre;

SOD – dismutase

UV – ultra-violeta

## 1. INTRODUÇÃO

Atualmente, uma das maiores preocupações de grande parte da população feminina e, mais recentemente, masculina é o aspeto da pele, procurando obter uma pele jovem e bela, isenta de manchas, rugas e outras imperfeições. Desde meados do século passado, outro aspeto associado ao ideal de beleza é a pele bronzeada. Para que tal aconteça deve haver uma exposição aos raios ultravioletas, através da exposição solar ou em solários.(1)

Recentemente, nos países mais desenvolvidos, o interesse pelo estudo do envelhecimento cutâneo tem vindo a aumentar. Tanto os fatores psicossociais associados, como os próprios efeitos fisiológicos do envelhecimento da pele, têm contribuído para a necessidade de conhecer melhor todo o processo do envelhecimento, incluindo as possíveis intervenções que sejam mais efetivas.(2)

Desde os tempos pré-históricos que o ser humano compreendeu que muitas fontes naturais (como minerais, plantas e animais) podem ser auxiliares efetivos para diferentes tipos de disfunções, alguns com efeito terapêutico. Contudo, somente no século XX, com o desenvolvimento da química e biologia moderna, foi-nos permitido a compreensão da estrutura química de muitas das substâncias naturais usadas para fins terapêuticos e, em certos casos, o seu mecanismo de ação.(3)

É cada vez maior o interesse pelos aspetos moleculares e mecânicos em torno da cosmética. Através da tecnologia moderna, a pesquisa de novos constituintes cosmeticamente ativos alcançou o nível molecular. Ao mesmo tempo, as plantas tornaram-se a melhor fonte destes ingredientes, indo ao encontro da procura cada vez maior do consumidor para os produtos naturais.(3)

De acordo com a sua definição, um cosmético não deve afetar a fisiologia da pele, servindo apenas para melhorar o seu aspeto, contudo, começa a surgir um novo termo – cosmeceútico – em que se considera que os ingredientes têm um efeito fisiológico

benéfico, ativo, com uma ação farmacológica em comparação ao cosmético inerte.(3)

## **2. OBJETIVOS**

Esta dissertação tem como principal objetivo identificar as causas do fotoenvelhecimento cutâneo assim como as consequentes alterações que ocorrem na pele, descrever os métodos de prevenção dando ênfase aos constituintes ativos de origem vegetal que podem intervir neste processo.

## **3. A PELE**

De todos os órgãos do organismo humano, a pele é o que apresenta maior área. É também o órgão que está mais exposto a poluentes, luz solar, microrganismos, apresentando uma maior vulnerabilidade a infecções, doenças e traumatismos. No entanto, o seu papel principal é o de proteger o ser humano contra essas mesmas agressões ambientais.(4)

A pele é composta por três camadas primárias. Do exterior para o interior: a camada superficial e mais fina (epiderme), uma camada mais profunda e espessa (derme) e, por fim, uma camada de tecido subcutâneo (hipoderme).(4-6)

### 3.1. Epiderme

A camada exterior é composta por um epitélio bastante resistente, designado por epiderme (Figura 3.1). Esta desempenha um papel muito importante na proteção do organismo contra agressões externas, fornece textura e hidratação da pele, assim como a sua cor. A epiderme assegura a coesão das células epiteliais e queratinócitos que passam por um processo de diferenciação quando migram até à superfície da pele. A queratinização corresponde à mudança estrutural e bioquímica mais importante que ocorre nas células epiteliais, os queratinócitos. Estes são produzidos na base da epiderme na junção com a derme, por células basais, e à medida que estas células progridem e se diferenciam, desenvolvem diferentes características que vão designar diferentes camadas.(6,7)

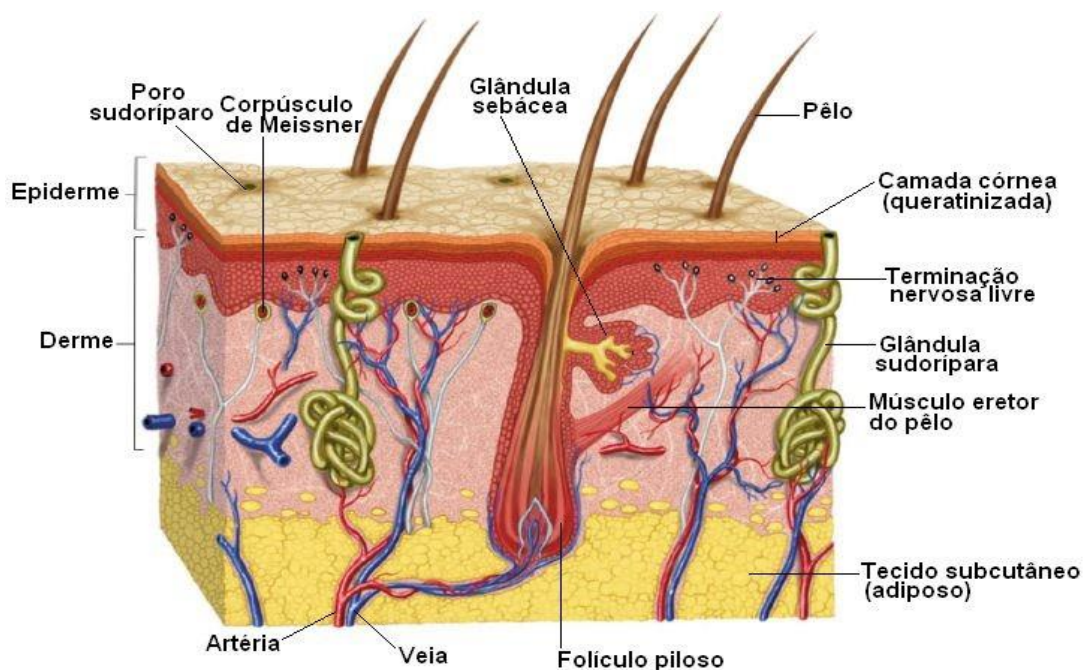


Figura 3.1 - Estrutura da pele.(8)

Na base da epiderme encontra-se a camada basal, as suas células têm a função de renovação celular e manutenção da epiderme. Superficialmente à camada basal encontra-se a camada espinhosa, composta por camadas de células multifacetadas, estas contêm

um sistema de filamentos e desmossomas que proporcionam um ajuste entre as células promovendo uma maior flexibilidade e durabilidade à pele.(4,5,9)

Na camada granular estão presentes células contendo um glicolípido resistente à água, este é o principal fator pela perda lenta da água presente na epiderme, os filamentos de queratina presentes nos queratinócitos proporcionam à superfície da pele estrutura e força. O estrato córneo ocupa cerca de três quartos na epiderme, as substâncias presentes nesta camada protegem a pele contra abrasão e penetração, formando também uma cobertura resistente à água promovendo hidratação e flexibilidade. Sendo assim, este estrato atua como uma cobertura do corpo, protegendo as células mais interiores do ambiente hostil presente no exterior. (5,6)

### **3.2. Derme**

A segunda parte mais profunda da pele é a derme, esta camada encontra-se entre a epiderme e a hipoderme, é composta por tecido conectivo, forte e flexível. A sua matriz semifluida está embebida em fibroblastos, que são as principais células nesta camada, estes produzem colagénio, elastina, outras proteínas matriciais e enzimas como colagenase. São os fibroblastos que vão conferir resistência e elasticidade à pele. Nesta camada encontram-se vasos sanguíneos, nervos, glândulas e respetivos folículos.(3)

A derme apresenta um papel importante na sobrevivência da epiderme. A derme diferencia-se em duas camadas, derme papilar que se encontra logo abaixo da epiderme, e derme reticular que corresponde à região inferior. A derme papilar caracteriza-se por uma maior densidade nos elementos vasculares, menor quantidade de colagénio e maior celularidade, quando comparada com a derme reticular. A zona entre a derme e epiderme é conhecida como a junção dermo-epidermal, sendo através desta que a epiderme obtém os seus nutrientes.(4–6)

### **3.3. Hipoderme**

O tecido celular subcutâneo, ou hipoderme, é um dos maiores tecidos do corpo humano, sendo composto maioritariamente por adipócitos, tecido fibroso e vasos sanguíneos. As variações de perda e ganho de adipócitos podem contribuir para a aparência envelhecida da face e corpo. Esta camada é a responsável pela proteção contra frio e danos físicos, e é também uma reserva de energia. (6)

## **4. ENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

À medida que a idade avança a pele começa a sofrer alterações que modificam o seu aspeto de forma progressiva, este processo designa-se por envelhecimento cutâneo. O envelhecimento da pele é um processo complexo e multifatorial do qual resultam alterações severas em termos estéticos e funcionais. Estudos contínuos têm mostrado que o envelhecimento resulta, basicamente, da ação conjunta de dois processos diferentes: o envelhecimento cronológico, também designado intrínseco, e o envelhecimento extrínseco, isto é, causado por fatores ambientais, de entre os quais, o envelhecimento causado pela exposição solar (fotoenvelhecimento). Este é o que apresenta maior importância.(2)

### **4.1. Envelhecimento intrínseco**

O envelhecimento cutâneo intrínseco ocorre em todas as pessoas dependendo da idade, é apenas influenciado pela passagem do tempo e relaciona-se diretamente com o processo de senescência do próprio organismo, fatores genéticos, hormonais e metabólicos, sendo

assim, praticamente um fenômeno inevitável. Os principais sintomas deste tipo de envelhecimento são alterações funcionais, como pele fina, atrófica, seca, pálida, apresenta flacidez, perda de elasticidade cutânea e perda de gordura subcutânea, também se observa um aparecimento de rugas finas, sendo estas uma forma exagerada das chamadas linhas de expressão.(2,10,11)

Neste tipo de envelhecimento é possível observar alterações nas diferentes camadas da pele (epiderme, derme e hipoderme). Com o avançar da idade há uma redução das renovações celulares ocorridas na epiderme, as camadas de células mortas mais externas permanecem cada vez mais tempo sem serem removidas. Este fator leva à presença de uma pele cada vez mais rugosa e sem brilho. Na derme pode-se observar um menor aporte de nutrientes, pois o número de vasos sanguíneos que estão presentes na derme e que transportam vitaminas, antioxidantes e outros nutrientes até à epiderme, diminuem com o avançar da idade, havendo uma consequente redução do aporte desses nutrientes. Outra consequência do avanço da idade é a diminuição da produção de sebo pelas glândulas sebáceas o que torna a pele mais seca levando assim ao aparecimento de rugas finas. A diminuição da quantidade de colagénio e elastina e a redução da concentração de glicosaminoglicanos é outra das alterações que ocorrem na derme com a idade, esta diminuição vai levar a uma menor capacidade de reter água, a uma menor elasticidade e novamente o aparecimento das rugas. (10–12)

A Figura 4.1 representa a mudança de pele devido ao envelhecimento intrínseco.



Figura 4.1 - Mudança da pele devido ao envelhecimento intrínseco.(13)

## 4.2. Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco, ao contrário do intrínseco, é induzido por fatores externos, ambientais, pelo que apresenta características fisiopatológicas e morfológicas diferentes, ocorrendo somente nas áreas do corpo que se encontram expostas, tais como a face, o decote e dorso das mãos. Neste tipo de envelhecimento pode-se observar um espessamento cutâneo, rugas mais profundas assim como alterações da pigmentação, como é o caso da hiperpigmentação cutânea (aumento das manchas castanhas) e hipopigmentação cutânea (manchas mais brancas), perda de elasticidade, amarelecimento e, em casos mais graves, pode até levar a alterações de carácter maligno.(2,11,14)

A Figura 4.2 mostra exemplos de alterações pigmentares atribuídas a fatores externos (envelhecimento extrínseco).



Figura 4.2 - Mudança na pele que sofreu envelhecimento extrínseco.(15)

Os principais fatores externos que causam envelhecimento extrínseco nas áreas cutâneas expostas são a poluição aérea, fumo, estilos de vida errados, toxinas químicas e circunstâncias climáticas e exposição crónica à radiação solar. Os diferentes fatores causam um conjunto de alterações na pele que levam ao aparecimento do envelhecimento cutâneo precoce nas superfícies expostas. (10,16)

No que respeita à poluição aérea, as toxinas presentes na atmosfera vão restringir o fluxo de oxigénio e nutrientes para a pele contribuindo assim para o aumento da vasoconstrição e de espécies reativas de oxigénio, levando ao envelhecimento da pele.(10)

O tabaco é um dos principais fatores que influencia o envelhecimento cutâneo pois contém na sua composição várias substâncias tóxicas, entre elas a nicotina. Esta vai ser absorvida sistematicamente e causar vasoconstrição diminuindo o fluxo sanguíneo, com a consequente hipoxia tecidual e aumento da produção de radicais livres, o que origina posteriormente a isquémia crónica da pele, gerando lesão nas fibras elásticas e diminuindo a síntese de colagénio. Todos estes diferentes fatores vão condicionar a secura cutânea e levar a alterações da barreira cutânea. A perda de elasticidade vai levar a um aumento das rugas, que também se vão manifestar mais fortemente na zona perioral devido à contração destes músculos.(10,17)

A Figura 4.3 representa o efeito do tabaco no envelhecimento cutâneo.



Figura 4.3 - Diferença entre duas irmãs gêmeas em que a primeira fumou durante grande parte da sua vida e a segunda que nunca fumou.(18)

O estilo de vida que o indivíduo mantém diariamente apresenta um papel importante no envelhecimento cutâneo e na aparência da pele. De entre os diferentes elementos destacam-se a má alimentação, a ingestão continuada de bebidas alcoólicas em excesso, falta de exercício físico e padrão de sono desregulado. Estes estilos de vida vão afetar todo o organismo e, conseqüentemente, vão aumentar o risco de formação de rugas precoces. A diminuição da produção de radicais livres pelo organismo pode ser conseguida com a restrição calórica, aumento da ingestão de antioxidantes, a prática de exercício físico e a diminuição do *stress*, reduzindo assim a degradação de colagénio e elastina que, como já foi dito, são importantes para a estrutura da derme e prevenção do envelhecimento. (10)

De entre todos os fatores externos que causam o envelhecimento celular, a exposição solar é a que apresenta um maior impacto, levando ao chamado fotoenvelhecimento.

Associado ao fotoenvelhecimento cutâneo podem ser observados diferentes sinais clínicos, como é o caso das rugas. Richard Glogau, dermatologista americano, diferenciou numa escala de envelhecimento cutâneo, os diferentes graus de gravidade:

Tipo I: sem rugas

- Fotoenvelhecimento inicial;
- Pequenas mudanças de pigmentação;
- Pele fina, com pouca espessura;
- Rugas mínimas;

Tipo II: rugas em movimento

- Fotoenvelhecimento intermediário/moderado;
- Pequenas manchas castanhas na pele;
- Pele mais espessa em alguns pontos, possível de ser sentida pelo tato, mas invisível;
- Linhas começam a aparecer com o sorriso;

Tipo III: rugas em repouso

- Fotoenvelhecimento avançado;
- Perda de cor e varizes em algumas localizações;
- Pele espessa em alguns pontos, visível;
- Rugas mesmo visíveis quando o rosto está em repouso;

Tipo IV: rugas visíveis

- Fotoenvelhecimento severo;

- Cor da pele amarelo-acinzentada;
- Enrugado por completo, nenhuma pele normal. (16)

A Figura 4.4 representa as diferentes fases de envelhecimento cutâneo segundo a tabela de Gloglau.



Figura 4.4 - Diferentes fases do envelhecimento cutâneo segundo a tabela de Gloglau.(19)

#### 4.2.1. Exposição solar

Cerca de 80% do envelhecimento cutâneo extrínseco é causado pela exposição solar, considerando-se exposição solar não só a praticada maioritariamente na praia, mas também a exposição cumulativa que ocorre ao longo da vida e é a que tem maior influência no envelhecimento. A radiação ultravioleta divide-se em três tipos, de acordo com os comprimentos de onda: A ( $\lambda = 400 - 320$  nm), B ( $\lambda = 320-280$  nm) e C (280 - 100 nm). As duas primeiras são causa de fotoenvelhecimento e como tal é importante a proteção contra as mesmas.(1)

A radiação ultravioleta penetra na pele e, de acordo com o comprimento de onda, interage com as diferentes células localizadas nas diferentes camadas. (1)

A Figura 4.5 representa o efeito da exposição solar prolongada no envelhecimento cutâneo.



Figura 4.5 - Diferença entre irmãs gêmeas em que a segunda fumou durante 16 anos e privilegiou a exposição solar e a primeira não.(18)

A radiação UVA (320-400 nm) representa cerca de 90% da radiação solar que nos atinge, é considerada a onda longa e, como tal, atinge a derme penetrando na pele em maior profundidade do que a radiação UVB, sendo, portanto, mais responsável pelo bronzeado, por induzir uma maior rapidez no escurecimento da pele, assim como pelo fotoenvelhecimento cutâneo. Ao penetrar mais na derme e com uma exposição prolongada vai danificar certas estruturas desta camada como as fibras de colagénio, o que leva a uma produção de elastina anormal.(1)

Aquela radiação é responsável por cerca de 67% da geração de radicais livres no estrato córneo produzindo um aumento da transcrição de enzimas desintegradoras da matriz, como as metaloproteinases (MMP), levando assim a um incremento de processos de degradação da maioria das proteínas presentes na matriz, como é o caso do colagénio. A exposição contínua à radiação UVA aumenta os níveis de neoplasias cutâneas, podendo ocorrer necrose de células endoteliais, danificando os vasos sanguíneos presentes na derme. Podem também ocorrer danos na estrutura do ADN, diminuir o sistema imunológico e aumentar os processos inflamatórios na derme podendo inclusive ser responsável pelo aparecimento de cancro. (15,20)

A radiação UVB que representa apenas 5% da radiação solar. É a mais absorvida na epiderme e atua mais propriamente na camada basal, afetando predominantemente os queratinócitos e causando diretamente dano na estrutura do ADN, provocando a sua mutação, devido à absorção da radiação. Assim, esta radiação é a principal responsável pelo cancro de pele não-melanoma (carcinoma das células escamosas e basais) e pelas queimaduras solares. Apresentam também uma ação na diminuição dos antioxidantes na pele o que vai levar a uma resposta defensiva muito menor por parte da pele. (10,21)

Por último, a radiação UVC é considerada a mais perigosa de todas por apresentar níveis energéticos muito elevados, o que a torna extremamente mutagénica e tóxica. Apesar de ser bastante perigosa para os seres vivos, esta radiação é absorvida pelo ozono e oxigénio na atmosfera não atingindo a superfície terrestre. (22)

#### **4.2.2. Alterações celulares**

A constante exposição aos raios solares assim como aos restantes fatores vai provocar alterações a nível celular que vão influenciar as manifestações clínicas do envelhecimento cutâneo. De entre os diferentes mecanismos envolvidos nestes processos é possível referir:

- **Geração de espécies reativas de oxigênio**

As espécies reativas de oxigênio são produzidas pelo funcionamento normal do metabolismo celular na mitocôndria, mas têm o potencial de danificar as células quando ocorre um aumento das mesmas devido à exposição aos raios ultravioleta e os mecanismos de defesa enzimática não são suficientes.(23)

- **Encurtamento e rotura dos telómeros**

Os telómeros são sequências de repetições nucleopeptídicas que se encontram nas extremidades dos cromossomas e como não são replicados durante o processo de mitose pois a ADN-polimerase não consegue transcrever a sequência final dos cromossomas, vão tornar-se progressivamente mais pequenos. Este é um processo natural ao longo do período de vida da célula através do seu envelhecimento intrínseco, mas a exposição às radiações solares, vai também acelerar este processo de encurtamento dos telómeros. (17,21)

- **Degradação e diminuição da síntese de colagénio**

Quando a pele é exposta a radiação ultravioleta vai ocorrer ativação dos recetores presentes na superfície dos queratinócitos e fibroblastos, que vão atuar no fator de crescimento e citocinas, levando à ativação de diferentes cascatas de transcrição de fatores nucleares, inibindo a produção de pró-colagénio e provocando a quebra do colagénio e outras proteínas da matriz extracelular, induzindo também a apoptose dos queratinócitos. (17)

- **Glicolisação e redução do número de fibroblastos**

A glicolisação é uma reação que ocorre entre proteínas e glicose/ribose levando a formação de produtos que contribuem para acelerar o processo de fotoenvelhecimento cutâneo. Uma das suas consequências é a aceleração da apoptose dos fibroblastos e

destruição de estruturas importantes como colagénio, elastina e fibronectina, é a combinação destas três que proporciona à derme a sua integridade estrutural e mecânica, e sem elas a pele perde a sua elasticidade, tornando-se mais flácida e fina.(1,21)

Assim, a exposição constante ao sol leva a danos que prejudicam a integridade funcional e estrutural da matriz extracelular, este dano dérmico cumulativo leva às diferentes consequências características do fotoenvelhecimento.(17)

### **4.3. Stress oxidativo**

Em 1956, Denham Harman começou a explorar o mundo dos radicais livres nos sistemas biológicos, propondo o conceito de que os radicais livres tem um papel no processo de envelhecimento. Diversas investigações posteriores mostraram evidências do mesmo. (24)

Uma das maiores causas do fotoenvelhecimento cutâneo é a formação destes radicais livres devido ao efeito dos raios ultravioleta. Estes não só podem afetar a pele, mas também outros órgãos conduzindo a diversas doenças.(24)

Os radicais livres podem ser produzidos endogenamente durante o normal funcionamento da célula, maioritariamente sob a forma de espécies reativas de oxigénio (ERO) e podem atuar dentro da própria célula ou serem libertados para a área circundante. As espécies reativas podem ser os radicais hidroxilo, monóxido de azoto, peróxido, superóxido e alcóxido e, outras moléculas que não sendo radicais, reagem também rapidamente e são responsáveis pelo *stress* oxidativo, como sejam o hipoclorito, peróxido de hidrogénio e oxigénio singlete. As fontes exógenas de radicais livres incluem o tabaco, poluição, radiação ultravioleta, entre outros. (23,25)

Os principais alvos destes radicais livres são as ligações insaturadas constituintes dos fosfolípidos das membranas lipídicas, que vão perder a sua fluidez e o alinhamento dos recetores, podendo resultar em lise celular. Os ácidos nucleicos são também alvos destas moléculas ocorrendo dano no ADN que pode causar mutações, levando mesmo a carcinogénese. O dano causado nos hidratos de carbono pode implicar alteração nas funções dos recetores celulares, mesmo aqueles associados a respostas hormonais e neurotransmissores. (25)

Em concentrações baixas, as ERO apresentam propriedades benéficas para as células, participando em processos fisiológicos de regulação e sinalização. Contudo, quando ocorre uma produção excessiva de ERO ou uma deficiência nas defesas antioxidantes vai ocorrer um desequilíbrio que é designado então por *stress* oxidativo. Este estado de *stress* oxidativo pode ser consequência de diversos fatores naturais, como é o caso de situações de exercício físico extremo ou processos inflamatórios, mas pode também ser consequência de causas não naturais como a presença de xenobióticos ou de certos tipos de doenças.(14,23)

## **5. PREVENÇÃO DO FOTOENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

O fotoenvelhecimento extrínseco pode ser retardado com certas medidas preventivas. Hoje em dia tanto os governos, como a indústria cosmética e os *media* têm trabalhado no sentido de educar o público sobre a importância da fotoproteção. Apesar de tudo, grande parte da população não se preocupa com estes riscos e até aumentam o tempo de exposição solar para atingirem o bronzeado perfeito. (26)

Cerca de 100% dos raios UVC e 90% dos raios UVB são bloqueados pela camada de ozono, a maioria dos raios UVA passam através dela, atingindo assim a superfície terrestre. Contudo, é necessário ter em consideração a hora do dia, a época do ano, a latitude e a altitude, por exemplo, durante as horas de maior calor e em pleno verão, há um aumento na transmissão dos raios ultravioleta, é então necessário evitar a exposição solar nestes períodos específicos. (27)

### **5.1. Defesas antioxidantes**

A constante exposição do organismo aos radicais de oxigénio, devido às condições de vida aeróbia, levou ao desenvolvimento de uma série de mecanismos de defesa para a eliminação dos mesmos. Estas defesas podem ser enzimáticas ou não enzimáticas.(23)

As defesas antioxidantes enzimáticas existem em grande número no meio intracelular, que são sistemas controlados por enzimas contendo um ião metal na sua estrutura, podendo ser cobre, ferro, manganês, selénio ou zinco. (23)

Estas defesas podem ser as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GSH-Px) e glutathione reductase (GSR), entre outras, que vão neutralizar os radicais peróxido, peróxido de hidrogénio e hidroperóxidos lipídicos. O anião superóxido é transformado em peróxido de hidrogénio pela SOD, e em seguida é transformado em água pela CAT, nos lisossomas ou pela GSH-Px nas mitocôndrias. Esta última também transforma os hidroperóxidos lipídicos em álcoois. A GSR é importante para a regeneração da GSH, dadora de hidrogénio, para a redução do peróxido de hidrogénio pela CAT. (23,28)

De entre as defesas antioxidantes não enzimáticas destacam-se a vitamina E lipossolúvel ( $\alpha$ -tocoferol), a vitamina C hidrossolúvel (ácido ascórbico), o ácido lipóico, os carotenoides, os flavonoides, a glutathione, entre outros. (1)

### 5.1.1. Fitoquímicos

Para além das defesas endógenas existe uma enorme diversidade de moléculas com propriedades antioxidantes que podem constituir um sistema de defesa exógeno. Muitos dos produtos naturais que apresentam propriedades antioxidantes podem auxiliar o sistema protetor endógeno. Assim, grande parte dos alimentos presentes na nossa dieta contem antioxidantes e vão ajudar o organismo na redução de danos oxidativos.(23)

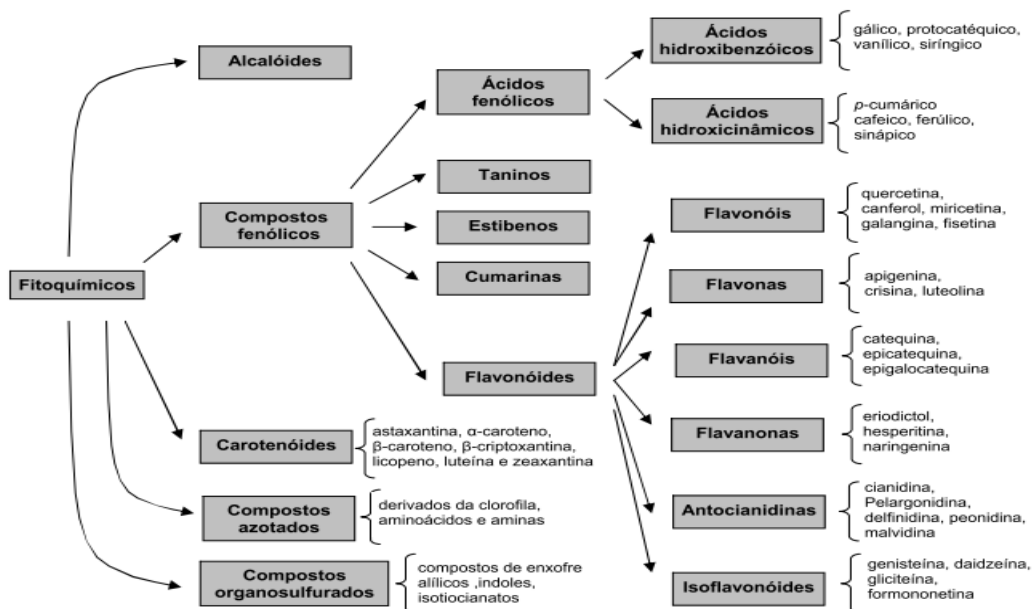


Figura 5.1 - Diferentes metabolitos secundários com propriedades biológicas.(23)

A Figura 5.1 representa um esquema dos vários metabolitos secundários de origem vegetal com atividade biológica, nomeadamente atividade antioxidante. De entre eles, os mais estudados como antioxidantes incluem-se os compostos fenólicos e os carotenóides.

### 5.1.1.1. Carotenoides

Os carotenoides são um grupo bastante diversificado tanto a nível funcional como estrutural. Foram descritos mais de 600 compostos. Estes são pigmentos naturais e proporcionam a maioria das cores que observamos na natureza. Estão presentes em todos os organismos capazes de realizar fotossíntese. Estes compostos são também importantes precursores do retinol (vitamina A). (29,30)

Alimentos que apresentam carotenoides são considerados benéficos na prevenção de uma variedade de doenças. Apesar disso, a função principal dos carotenoides nos organismos não-fotossintéticos parece ser a de proteção, especialmente fotoproteção, pois estes tendem a acumular-se nos tecidos expostos à luz solar, tal como a pele. Como tal, esta categoria de antioxidantes apresenta grande valor para a indústria cosmética.(30,31)

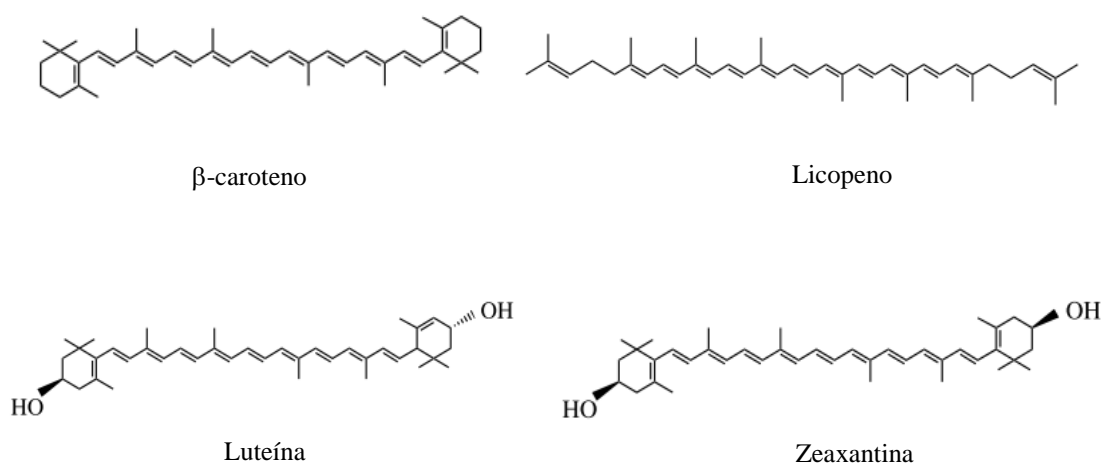


Figura 5.2 - Carotenoides considerados mais importantes.(29)

Existem dois grupos principais de carotenoides: os carotenos, que não contêm oxigénio nos seus anéis terminais, é o caso do β-caroteno e do licopeno; e as xantofilas que apresentam oxigénio na sua estrutura molecular, como a luteína. Na figura 5.2 estão representadas as estruturas de alguns carotenoides.(32)

- β-Caroteno

Muitos estudos epidemiológicos mostraram uma correlação inversa entre o consumo de alimentos ricos em carotenoides, como frutos e hortaliças, amarelos e laranjas, e o risco de cancro. Como o β-caroteno e carotenoides com atividade provitamina A levam indiretamente à produção de ácido retinóico que é um conhecido agente preventivo cancerígeno, levou inicialmente ao β-caroteno como sendo o responsável pela referida atividade nos alimentos. Outros estudos afirmam que este composto além de ser um dos cerca de 100 carotenoides presentes na dieta humana, muitas vezes nem sequer é o mais abundante, pelo que é necessário mais estudos sobre a intervenção quimiopreventiva de referido composto.(29)

O β-caroteno é um carotenoide lipossolúvel com um sistema de 11 ligações duplas conjugadas e um anel beta nas extremidades da cadeia. Por ser uma substância lipofílica é limitada a sua aplicação na alimentação. Algumas experiências têm-se debruçado sobre a utilização de proteínas transportadoras de modo a aumentar a sua eficácia e contrariando esse problema.(33)

- Licopeno

O licopeno é um pigmento vermelho que fornece a coloração vermelha ao tomate. Diversos fatores podem influenciar a quantidade de licopeno presente no tomate, tal como a maturidade do fruto, o tipo de cultivo e a temperatura a que é tratado. Outras fontes de licopeno são a papaia, a toranja e a goiaba. Durante o processo de maturação do tomate verifica-se o aumento da concentração de carotenoides, particularmente do licopeno que se encontram nos plastídeos. Foram registados aumentos de concentração de 0,25 mg/kg em tomates verdes para mais de 40 mg/kg quando completamente maduros. (34,35)

A função do licopeno é a de proteger a planta do dano foto-oxidativo. Esta molécula apresenta 11 ligações duplas conjugadas que vão suportar o “ataque” de radicais peróxidos, formando produtos inativos que resultam numa estabilização celular. A

extinção do oxigénio singleto pelo licopeno é duas vezes mais rápido em comparação com o  $\beta$ -caroteno.

Um estudo sugeriu que o licopeno pode apresentar uma função protetora na saúde da pele, pois verificou-se que existe uma correlação negativa significativa entre a rugosidade da pele e as concentrações de licopeno na pele, isto é, menor concentração de licopeno significa maior rugosidade da pele. Foram realizados ensaios clínicos para avaliar o efeito da suplementação de licopeno na prevenção do eritema, em todos os estudos a concentração plasmática de licopeno aumentou significativamente. Com a exceção do licopeno sintético, todos os tratamentos de licopeno apresentaram eficácia no papel fotoprotetor, a atividade antioxidante na pele tratada com licopeno mostrou ser dez vezes mais elevada que na pele sem tratamento. Contudo, é de notar que o licopeno sintético foi a única intervenção a não conter outros carotenoides. (36–38)

- Luteína

Os dois alimentos que apresentam uma maior quantidade de luteína são os espinafres e a couve, bem como os brócolos, ervilhas, couves de Bruxelas e a gema de ovo. Apesar de estudos mostrarem que o consumo de alimentos ricos em luteína tem diminuído, hoje em dia existe uma variedade de suplementos vitamínicos que contêm pequenas quantidades do referido composto. Alguns autores estudaram o efeito de uma dieta rica em luteína nos níveis de colesterol, observando um efeito preventivo de aterosclerose, em ratos. Os autores concluíram que os alimentos ricos em luteína podem ter um papel importante na prevenção do espessamento da artéria carótida, precursor da cardiopatia isquémica.(29,39)

Visto a luteína ser um dos dois carotenoides presentes na retina do olho, vai ter um papel importante na proteção contra o dano oxidativo que ocorre na retina e lente. A luteína juntamente com a zeaxantina formam o pigmento macular que é essencial na visão humana pois vai filtrar a luz azul, que pode causar dano nos fotorreceptores, gerando

radicais livres. A luteína também pode ser encontrada na derme e epiderme contribuindo para a cor da pele. Estudos epidemiológicos apresentaram evidências que o consumo de luteína pode melhorar a saúde da pele e reduzir o risco de melanoma, apesar disso, alguns estudos relatam não haver qualquer correlação entre o consumo de luteína e a prevenção de danos solares. Esta inconsistência de resultados pode dever-se à dificuldade em definir a quantidade de luteína que cada indivíduo acumula na pele. (29,40–42)

#### **5.1.1.2. Polifenóis**

O interesse pelos polifenóis tem aumentado ao longo do tempo entre investigadores, nutricionistas e consumidores, devido ao seu papel na saúde humana. Pesquisas recentes demonstram as suas propriedades antioxidantes e o papel importante que apresentam na prevenção de certas doenças, assim como na modelação da atividade de certas enzimas e recetores celulares. A sua abundância nos alimentos que constituem a nossa dieta tal como nas plantas medicinais, torna-os um ótimo complemento da função antioxidante de vitaminas e enzimas na defesa contra o *stress* oxidativo. (43,44)

Os polifenóis têm estruturas bastante diversificadas e encontram-se agrupados em diversos subgrupos. Existem diferentes tipos de polifenóis como é o caso dos flavonoides, dos ácidos fenólicos, taninos, das amidas polifenólicas, entre outros. (43,44)

Os ácidos fenólicos podem ser divididos em dois tipos: os derivados do ácido benzóico e os do ácido cinâmico com base na estrutura C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> e C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, respetivamente, como está ilustrado na Figura 5.3. Os ácidos hidroxibenzóicos estão presentes em quantidades muito baixas na alimentação humana, podem ser encontrados em pequenas quantidades em certos frutos vermelhos, rabanetes e cebolas. Os ácidos hidroxicinâmicos são bastante mais comuns que os anteriores, raramente são encontrados na sua forma livre, com exceção de comidas processadas. Maioritariamente consistem nos ácidos cafeico,

ferúlico, sinapínico e cumárico, sendo o primeiro o ácido fenólico mais abundante, entre 75% a 100% dos ácidos hidroxicinâmicos.(43)

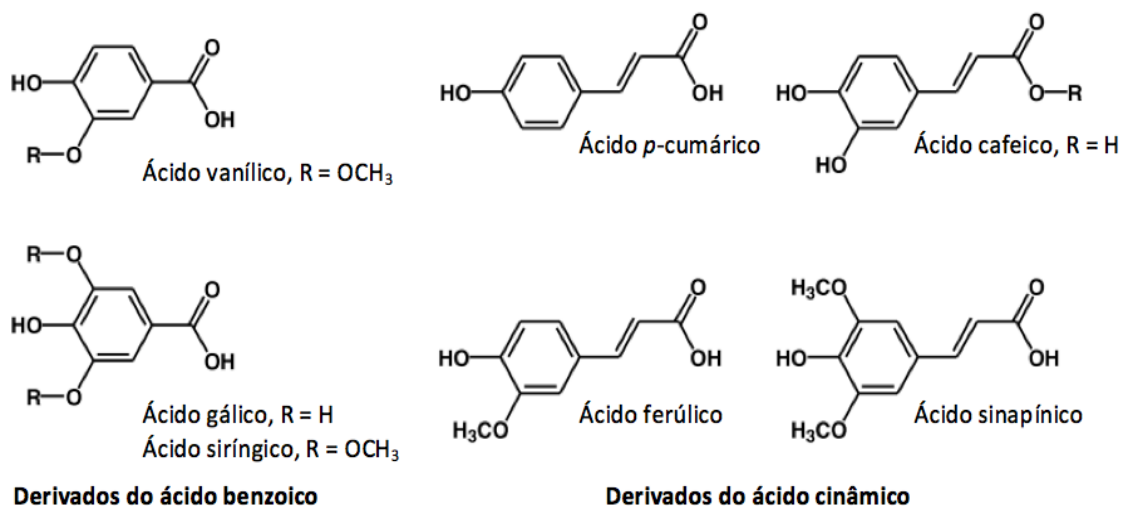


Figura 5.3 - Ácidos fenólicos derivados do ácido benzóico e cinâmico.(45)

Alguns polifenóis contêm na sua estrutura grupos funcionais contendo azoto, estes designam-se de amidas fenólicas. Estes polifenóis podem ser encontrados em diversos alimentos: capsaicinoides, a capsaicina, um destes componentes é responsável pelo picante presente nas malaguetas, e que também apresenta propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias; as avenantramidas que podem ser encontradas na aveia.(44,46)

Para além dos polifenóis acima referidos existem outros que podem ser encontrados na alimentação e que são considerados importantes para a saúde humana. Entre estes encontra-se o resveratrol e os linhanos.(44)

- Resveratrol

O resveratrol é uma fitoalexina que se encontra naturalmente nas uvas, vinho tinto, amendoins, frutos e nos extratos da planta *Polygonum cuspidatum*, representa um

constituente importante da medicina tradicional japonesa e chinesa para combater dermatites, hiperlipemia e gonorreia. (47,48)

O resveratrol apresenta uma potente atividade antioxidante ultrapassando inclusive a da vitamina C e E. Alguns autores demonstraram o efeito fotopreventivo desta molécula para o dano causado pelos raios ultravioleta. Nas suas experiências, os autores usaram a pele dos ratos à qual foi aplicada resveratrol antes da exposição à radiação, o que levou a um aumento da inibição da peroxidação lipídica na epiderme, induzida pelos raios UVB, assim como a inibição da formação de peróxido de hidrogénio.(47,49)

A maioria dos polifenóis naturais são pigmentos, tipicamente amarelos, vermelhos ou roxos, e conseguem absorver a radiação ultravioleta, como tal quando aplicados topicamente podem prevenir a penetração da radiação na pele. Esta radiação que os polifenóis absorvem inclui todo o espectro UVB, e parte do UVC e UVA o que possibilita a sua utilização como protetores solares. Estudos analisaram a eficácia fotoprotetora de compostos como os polifenóis do chá verde e a silimarina obtendo resultados positivos. (47,50)

- Flavonoides

De entre os diferentes polifenóis, neste trabalho vão ser abordados de forma mais aprofundada os flavonoides.

Durante séculos, preparações que continham flavonoides como principal constituinte ativo fisiológico têm sido usadas no tratamento de doenças. Estas moléculas apresentam uma estrutura geral com ligações C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, sendo os anéis A e B de natureza fenólica (Figura 5.4). Os flavonoides podem-se dividir em diferentes subgrupos devido aos padrões de hidroxilação e variações no anel C, tal como antocianinas, flavonas, flavanonas, entre outros. Isoflavonas e neoflavonóides apresentam uma estrutura um pouco diferente. A atividade biológica destes compostos, incluindo a atividade

antioxidante, depende tanto da diferença estrutural como dos padrões de hidroxilação e glicosilação.(44,51)

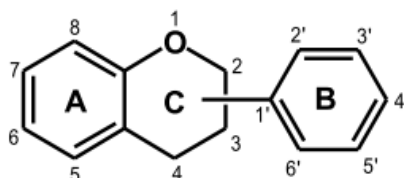


Figura 5.4 - Estrutura base dos flavonóides.(44)

Flavonas e flavonóis são o subgrupo de flavonoides mais comum nos alimentos, estando praticamente presentes em toda a parte no reino vegetal. Geralmente estão presentes em baixas concentrações, sendo a cebola, o alimento com maior quantidade, juntamente com brócolos, alho francês, entre outros. O vinho tinto e o chá também contêm grandes quantidades de flavonóis. Aos polifenóis que não têm ligação dupla entre o C<sub>2</sub> e C<sub>3</sub>, nem nenhum grupo carbonilo no C<sub>4</sub> do anel C são frequentemente chamados de catequinas.(43)

Os flavonóis mais comuns são a quercetina e o campferol. Podem ser encontrados em frutos, especialmente diferentes tipos de bagas e vegetais, principalmente nas espécies *Allium* (cebolas), *Brassica* (brócolos, couve, repolho e couve de Bruxelas), *Lactuca* (alface), entre outros.(43,52)

- Quercetina

Com a presença de diversos grupos hidroxilo na sua estrutura, a quercetina (Fig. 5.5) é o antioxidante mais forte de entre os flavonoides e o mais comum na natureza. Este composto apresenta uma baixa solubilidade na água e dificuldade em penetrar a pele. Do ponto de vista da formulação para a distribuição tópica, o uso de nanoformulações com agentes terapêuticos dentro de vesículas mostrou um aumento na sua distribuição pela pele.(53)

Têm sido realizados diferentes estudos tanto *in vitro* como *in vivo* (em animais) demonstrando o potencial antioxidante da quercetina.(53)

○ Campferol

Comparando com a quercetina, a atividade do campferol (Fig. 5.5) não é tão predominante pelo que tem sido menos estudado, mas como recentemente os flavonoides com capacidade antioxidante têm sido sugeridos como possíveis estratégias para o combate de certas doenças, como o cancro, houve um maior reconhecimento deste composto. Tem-se verificado a ativação, induzida pelo campferol, de enzimas antioxidantes, pelo que pode apresentar um papel importante na apoptose em determinados tipos de células, como algumas cancerígenas do pulmão.(54)

Num outro estudo recente, verificou-se que o campferol inibiu o aumento dos níveis de ERO nos macrófagos de ratos. Outros estudos mostram também o potencial do campferol na melhoria das condições de diferentes tipos de doenças autoimunes, incluindo diabetes, artrite e asma.(54)

Esta molécula pode ser encontrada em diferentes alimentos e plantas tal como maçãs, citrinos, uvas, cebolas, chá (*Camellia sinensis*), ginkgo biloba, *Nymphana odorata*, entre outros.(53)

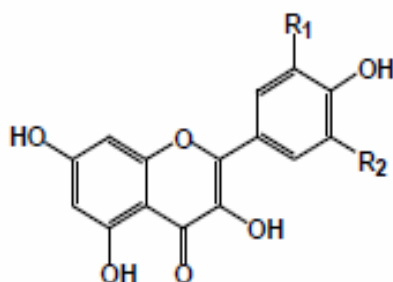


Figura 5.5 - Estrutura dos flavonóis. Quercetina  $R_1=H$ ,  $R_2=O$ ;, Campferol  $R_1=H$ ,  $R_2=H$ .(45)

As flavanonas e os seus derivados, nos últimos 15 anos, têm sido amplamente investigados e têm sido descobertos cada vez mais destes compostos, alguns deles têm padrões de substituição únicos permitindo uma maior variedade de derivados deste subgrupo. As flavanonas podem ser encontradas em citrinos e certas plantas aromáticas.(43,45)

As antocianinas são a forma glicosídica das antocianidinas que estão maioritariamente presentes nas plantas. Existem mais de 500 formas de antocianidinas conhecidas dependendo dos padrões de hidroxilação, metoxilação no anel B e glicosilação com diferentes açúcares. (44)

As isoflavonas apresentam o anel B ligado ao carbono na posição 3 do anel C, são flavonoides muito semelhantes estruturalmente aos estrogénios, apesar de não serem esteroides apresentam grupos hidroxilo nas posições 7 e 4, uma configuração muito semelhante à molécula estradiol. Esta característica vai-lhes conferir propriedades pseudo-hormonais, como a capacidade para se ligarem a recetores de estrogénio, sendo assim classificadas como fitoestrogénios. As isoflavonas são maioritariamente encontradas em plantas da família das leguminosas, mais especificamente sementes de soja. A genisteína e a daidzeína são as principais isoflavonas encontradas na soja estando maioritariamente na forma aglicona. As neoflavonas geralmente não são encontradas em plantas.(43,45)

- Genisteína

A genisteína é o composto mais simples das isoflavonas presentes na subfamília *Leguminosae*. A fonte mais conhecida é a soja. Estudos mostram que o conteúdo de genisteína em soja madura pode variar entre 5,6 e 276 mg/100 g. Esta isoflavonas encontra-se na forma de heterósido e pode ser encontrada noutros legumes do género *Lupinus*, favas e grão-de-bico. (55,56)

Apesar da estrutura química relativamente simples da genisteína (Fig. 5.6), o seu modo de ação permanece relativamente inexplorado. Numerosas experiências mostram que a genisteína interfere com diversas vias bioquímicas e o seu modo de ação *in vivo* é complexo e multidirecional. (57)

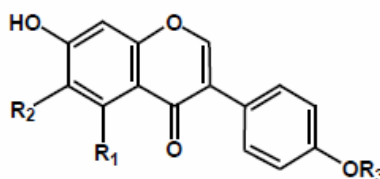


Figura 5.6 - Estrutura típica de uma isoflavonas. Genistaina R1=OH, R2=H, R3=H; Daidezina R1=H, R2=H, R3=H.(45)

## 5.2. Atividade antioxidante dos flavonoides

Atualmente existem evidências suficientes que demonstram o dano causado pelos radicais livres em lípidos, proteínas e ácidos nucleicos. Apesar de na natureza existir uma vasta variedade de componentes com função antioxidante, a maioria desta atividade provem da ação dos diferentes tipos de polifenóis, alguns apresentam inclusive uma maior atividade antioxidante do que a vitamina C. (45,58)

A atividade antioxidante dos flavonoides e seus derivados depende do arranjo estrutural dos grupos funcionais em relação à estrutura base. Nos últimos anos, diferentes investigações têm levado à conclusão do papel importante de componentes estruturais específicos como requisitos para a eliminação de radicais livres, a formação de complexos com metais de transição e a inibição de enzimas produtoras de radicais livres.(59,60)

Com a miríade de compostos antioxidantes tanto sintéticos como naturais, torna-se complicado definir um só mecanismo molecular responsável pela atividade antioxidante.(61)

O conceito básico de atividade antioxidante está englobado por uma transição redox, envolvendo a doação do eletrão (ou átomo H, equivalente à doação de um eletrão e um H<sup>+</sup>) para um radical livre (R•). No decorrer desta reação, o carácter radical é transferido para o antioxidante, produzindo um radical derivado-antioxidante (A•) (Fig. 5.7).(61)

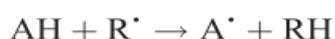


Figura 5.7 - Reação global de transição do radical.(61)

No que respeita aos flavonoides, a presença de grupos hidroxilo na sua estrutura vai influenciar os diferentes mecanismos de atividade antioxidante destes compostos, tanto devido à sua configuração como à quantidade dos mesmos presentes nas moléculas. A capacidade dos grupos hidroxilo para eliminar os radicais livres deve-se principalmente à elevada reatividade que estes apresentam quando participam na reação referida anteriormente, como se vê na Figura 5.8. Assim, a presença de grupos hidroxilo no anel B é a configuração mais importante na eliminação da ERO e espécies reativas de azoto (ERA). (58,59,62)



Figura 5.8 - Reação da eliminação de radicais livres pelos grupos hidroxilo.(59)

Estudos mostram que existem dois modos de inibição dos radicais livres dependendo da estrutura do anel B.

- Os compostos com um único grupo hidroxilo presente no anel B apresentam uma reação antioxidante rápida, é o caso da naringenina, apigenina e antocianidinas. (62,63)
- A presença de uma estrutura catecol nas posições 3' e 4' do anel B aumenta a inibição da peroxidação lipídica, esta configuração é a principal característica dos inibidores mais fortes dos radicais superóxido e peroxinitrilo. Na inibição deste

último por uma catequina a oxidação do flavonoide vai ocorrer no anel na presença do catecol o que vai permitir a formação de um radical semiquinona (Figura 5.9) relativamente estável, facilitando assim a deslocação do eletrão. Os radicais formados em flavonas que não apresentam este catecol são bastante mais instáveis. (59,63)

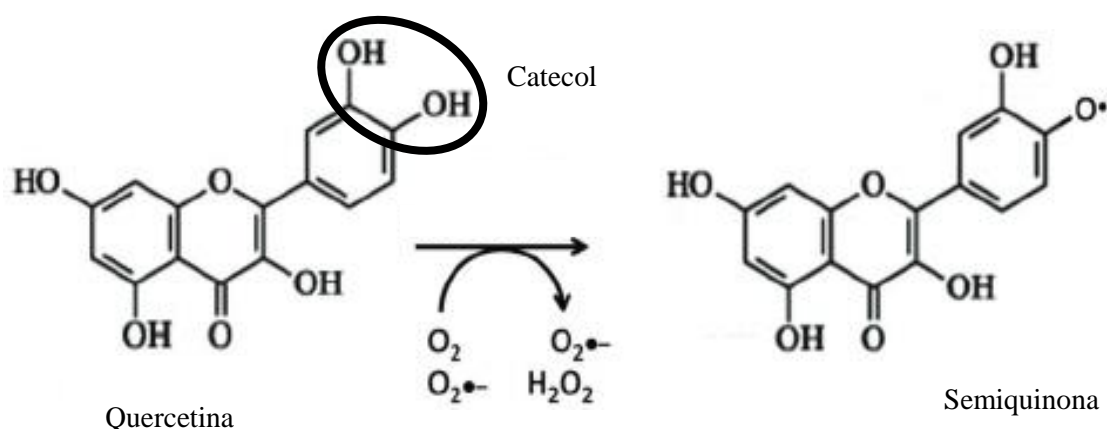


Figura 5.9 - Oxidação do flavonoide quercetina com formação de um radical semiquinona estável.(64)

A presença de grupos hidroxilo noutras átomos de carbono é menos importante. Quando se apresentam no anel A não se observa grande relação com o aumento da atividade antioxidante, apesar de alguns estudos mostrarem que a presença de um grupo hidroxilo no carbono 5 de anel A pode aumentar o efeito antioxidante, é o caso da genisteína, mas ao ser comparado com o poder antioxidante dos grupos hidroxilo presentes no anel B, o impacto da substituição no anel A não é tão significante. (59)

Outro grupo hidroxilo que contribui para a atividade antioxidante é o que está presente no carbono 3 do heterociclo. É o caso da quercetina que, ao apresentar este grupo, vai aumentar a sua atividade contra o dano causado tanto por metais como não-metais. O anel C, por si só, não representa grande melhoria na inibição de radicais livres, mas a sua presença permite a conjugação entre os anéis aromáticos. Assim, a atividade antioxidante está bastante dependente da presença do grupo hidroxilo.(63,65)

Para além dos grupos hidroxilo é também de destacar a *O*-metilação. As diferenças na atividade antioxidante entre flavonoides polihidroxiados e polimetoxilados deve-se essencialmente à diferença tanto na hidrofobicidade como na coplanaridade molecular. A quercetina é um potente removedor de radicais peroxilo. Embora a proporção de substituintes metoxilo para hidroxilo não preveja necessariamente a capacidade de eliminação de radicais por parte de um flavonoide, o anel B é particularmente sensível à posição de grupo metoxilo. Alterando uma configuração de 6-OH/4-OMe para 6-OMe/4-OH, reduz completamente, por exemplo, a eliminação do DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), por indução de coplanaridade.(66)

A obstrução estérica da estrutura 3'4'-catecol pelo 4'-*O*-metilação vai comprometer significativamente a capacidade antioxidante. É o caso da *O*-metilação da quercetina que vai diminuir a percentagem de inibição da peroxidação lipídica induzida por sulfato ferroso de 98,0% para 2,6%.(66)

A ligação dupla 2-3 e função 4-oxo, a maioria dos estudos defende que os flavonoides que não apresentam uma ou as duas características são antioxidantes menos eficazes do que aqueles que apresentam as duas; os heterósidos apresentam também uma menor atividade antioxidante que as respetivas aglíconas. Um grau de polimerização maior, até certo ponto, leva a uma maior eficácia do antioxidante contra uma variedade de espécies radicais, aumentando a estabilidade do seu radical. (59)

Contemplando todas as mais-valias que os flavonoides nos podem trazer para a saúde e para a prevenção do envelhecimento do nosso maior órgão, a pele, em especial o causado pelo sol é, então, favorável à presença destes compostos na nossa alimentação assim como nos produtos de uso cosmético.

## **6. PRESENÇA DOS FITOQUÍMICOS NO DIA A DIA**

Alguns metabolitos secundários presentes em frutos e vegetais são importantes devido às suas propriedades antioxidantes, demonstradas por vários estudos e já referidos anteriormente. Este facto faz reduzir o risco de ocorrência de diversas doenças que são provocadas pelo *stress* oxidativo induzido pelos radicais livres. Estes metabolitos ativos de origem vegetal podem ser extraídos de diferentes partes das plantas, como sementes, vegetais, cereais, frutos, folhas, raízes, especiarias e ervas, tendo sido já identificados mais de 5000 compostos, apesar de grande parte destes ainda permanecer desconhecida. (23,51,67)

### **6.1 Flavonoides presentes na alimentação**

Os flavonoides são compostos polifenólicos típicos das plantas superiores, podem ser encontrados em frutos, sementes, caules e flores. Estes compostos são responsáveis pela coloração das plantas e agem como barreira contra possíveis danos solares causados no tecido da planta, a cor vermelha das folhas no outono deve-se maioritariamente às antocianinas. Os flavonoides para além de poderem ser encontrados em plantas e especiarias, também podem fazer parte de bebidas derivadas das plantas. (3)

Na Tabela 1, 2 e 3 estão compiladas as quantidades de diferentes flavonoides presentes em diversos frutos, vegetais e bebidas.

#### **6.1.1. Frutos**

Os flavonoides mais abundantes nos frutos são as catequinas, os flavonóis e as proantocianidinas, em contrapartida as flavonas e flavanonas são somente encontradas

em diferentes variedades de citrinos, tais como laranjas e toranjas. Em certos frutos, como é o caso das maçãs, os flavonóis podem ser maioritariamente encontrados no epicarpo, pelo que, quando descascados perdem grandes quantidades dos mesmos, as catequinas são maioritariamente encontradas no mesocárpio.(68)

Tabela 6.1 – Conteúdo de flavonoides em certos frutos (mg/100g de peso).(52)

	<i>Flavonóis</i>		<i>Catequinas</i>		<i>Procianidinas</i>	<i>Flavononas</i>
	Qu	Cp	C	EC	Bp	Nar
<i>Maçã</i>	3,5	0,2	0,8	6,3	9,2	-
<i>Mirtilo</i>	4,0	A	0,4	0,7	1,4	-
<i>Arando</i>	13,0	A	B	4,2	B	-
<i>Toranja</i>	0,7	-	-	-	-	39,2
<i>Limão</i>	1,3	B	-	-	-	0,8
<i>Laranja</i>	1,4	-	-	-	-	12,5
<i>Framboesa</i>	0,7	B	0,5	5,0	2,8	-
<i>Morango</i>	0,6	0,8	3,0	-	1,9	-

Notas: A, abaixo do nível de deteção; B, não quantificada.

Bp, b-procianidina; C, catequina; Cp, campferol; EC, epicatequina; Nar, naringenina; Qu, quercetina.

A quercetina encontra-se numa maior concentração no arando, já na toranja predomina a flavanona naringenina, estando limitado aos frutos cítricos. É possível observar que os frutos usualmente designados como frutos vermelhos apresentam uma variedade maior de flavonoides, particularmente antocianinas, de coloração vermelha e azul. Estes pigmentos naturais encontram-se presentes nos vacúolos.(69)

### 6.1.2. Vegetais

No que diz respeito aos vegetais, as famílias *Allium* (cebolas), *Brassica* (brócolos), *Lactuca* (alface) e *Lycopersicon* (tomates) são grandes fontes de flavonóis, principalmente quercetina e campferol. As flavonas também podem ser encontradas em grandes quantidades no aipo, pimenta doce e alface. No que respeita as catequinas estas podem ser encontradas nas favas. (68)

Tabela 6.2 - Conteúdo de flavonoides em certos vegetais (mg/100g de peso).(52)

	<i>Flavonóis</i>		<i>Catequinas</i>		<i>Procianidinas</i>	<i>Flavonas</i>
	Qu	Cp	C	EC	Bp	Lut
<i>Tomates</i>	1,1	0,03	-	-	-	-
<i>Cebolas brancas</i>	0,03	0,02	-	-	-	B
<i>Alface</i>	3,0	A	-	-	-	0,1
<i>Brócolos</i>	2,9	6,5	-	0,9	-	B
<i>Favas</i>	2,0	0,4	14,5	30,0	50,0	A
<i>Feijão verde</i>	2,6	0,9	-	0,9	-	-
<i>Aipo</i>	A	A	-	-	-	1,5
<i>Pimenta</i>	11,4	-	-	-	-	2,7

Notas: A, abaixo do nível de deteção; B, não quantificada.

Bp, b-procianidina; C, catequina; Cp, campferol; EC, epicatequina; Lut, luteína; Qu, quercetina;

### 6.1.3 Bebidas

As catequinas são geralmente mais comuns nas bebidas, tal como sumo de frutas, chá e vinho. Os flavonóis estão também presentes na maioria das bebidas enquanto as flavanonas estão maioritariamente restringidas aos sumos de citrinos tal como toranja e laranja.(52)

O chá é a bebida analisada que apresenta maior diversidade de flavonoides na sua composição, contendo maioritariamente três flavonóis (quercetina, campferol e miricetina). É uma das bebidas mais populares no mundo, devido à disponibilidade de imensas variedades e qualidades, o sabor, o seu efeito estimulante, mas também pelos benefícios para a saúde.(52,70)

Tabela 6.3 - Conteúdo de flavonoides em certas bebidas (mg/100g de peso).(52)

	<i>Flavonóis</i>		<i>Catequinas</i>		<i>Procianidinas</i>	<i>Flavanonas</i>
	Qu	Cp	C	EC	Bp	Nar
<i>Sumo de maçã</i>	1,1	-	1,7	6,5	0,05	0,8
<i>Sumo de laranja</i>	0,5	-	-	-	-	2,3
<i>Leite achocolatado</i>	0,1	A	0,9	0,3	B	-
<i>Chá preto</i>	2,1	1,5	0,8	3,7	5,4	-
<i>Chá verde</i>	2,1	1,3	0,8	4,1	3,5	-
<i>Chá oolong</i>	1,3	0,9	-	2,5	-	-
<i>Cerveja</i>	0,1	0,8	0,4	0,1	1,0	-
<i>Vinho tinto</i>	0,9	0,1	6,5	3,9	15,1	1,8
<i>Vinho Rose</i>	C	C	0,06	0,7	0,4	-
<i>Vinho branco</i>	0,1	-	0,4	1,2	0,7	0,4

Notas: A, abaixo do nível de deteção; B, não quantificada; C, sabe-se que está presente.

Bp, b-procianidina; C, catequina; Cp, campferol; EC, epicatequina; Nar, naringenina ; Qu, quercetina.

O vinho também contém uma mistura complexa de catequinas, flavonóis, procianidinas e flavanonas. O vinho tinto contém o nível mais elevado de flavonoides comparando com o vinho branco ou *rosé*, sendo as procianidinas que se apresentam em maior quantidade, o mesmo pode ser observado na cerveja.(52)

## **7. Produtos naturais nos suplementos**

Outra forma de fornecer metabolitos com atividade biológica de origem vegetal com propriedades antioxidantes ao nosso organismo é através dos suplementos alimentares.

A importância das terapias complementares e alternativas, como os suplementos botânicos, aumentou exponencialmente durante a última década. São normalmente entendidas como sendo mais seguras que os fármacos de prescrição devido à sua origem "natural", uso etnofarmacológico de longa duração e fácil aquisição. A Organização Mundial de Saúde estimou que a maioria das pessoas de países em desenvolvimento depende de medicinas tradicionais e alternativas como fonte primária de cuidados de saúde. Apesar do uso de suplementos dietéticos com base em metabolitos de origem vegetal ter aumentado substancialmente, evidência da sua eficácia e segurança não tem sido estudada nem bem documentadas.(71,72)

O termo de suplemento dietético é definido segundo alguns critérios; é um produto (com exceção do tabaco) que tem como objetivo suplementar a dieta que apresenta na sua composição um ou mais dos seguintes ingredientes; vitaminas, minerais, ativos botânicos, aminoácidos, sendo uma substância dietética de uso humano para suplementar a dieta aumentando a dose total diária, ou um concentrado, metabolito, extrato ou combinação destes ingredientes, pode apresentar-se sob a forma de comprimido, cápsula ou em forma líquida.(73)

O termo nutracêutico resulta da combinação de "nutrição" com "farmacêutico", proposto em 1989 por Stephen DeFelice, pode ser definido como sendo "alimentos (ou parte de alimentos) que proporciona benefícios médicos ou saudáveis, incluindo a prevenção ou tratamento de doenças.(73)

Com o aumento da procura por parte do consumidor de suplementos que forneçam os antioxidantes, existe cada vez mais uma variedade muito grande de suplementos alimentares no mercado. Diferentes marcas propõem oferecer todo o tipo de compostos

ativos que vão prevenir ou melhorar os efeitos do envelhecimento cutâneo. É o caso, por exemplo, da Innéov Sensibilidade Solar<sup>®</sup> que contém licopeno e  $\beta$ -caroteno, com o objetivo de preparar a pele para o sol, e o Innéov Firmeza 45+<sup>®</sup> com lactolicopeno e isoflavonas de soja que vai promover mais elasticidade e firmeza da pele e reduzir a quantidade de rugas obtendo-se um aspeto mais homogéneo. O Photoderm BRONZ Oral<sup>®</sup> promove e intensifica o bronzeado natural graças à presença de  $\beta$ -caroteno na sua composição. As cápsulas Lierac Sunfic<sup>®</sup> contém licopeno e luteína para além do  $\beta$ -caroteno. (74–76)

## **8. Produtos naturais nos cosméticos**

Os cosméticos são produtos que apresentam uma grande variedade e diversidade, dos quais se podem incluir cremes hidratantes, pós, perfumes, loções, produtos de limpeza e um vasto sector de maquilhagem. Os produtos naturais são muito utilizados na preparação de cosméticos e existe um interesse cada vez maior na compreensão dos seus mecanismos de ação para atingir um “design” alvo de produtos de cuidado para a pele mais sofisticado. (3)

O principal alvo dos produtos cosméticos na pele humana é o estrato córneo, já mencionado anteriormente, este estrato atua como uma barreira constituída por lípidos, como ceramidas, colesterol, ácidos gordos livres, triglicéridos, entre outros. É nesta camada que vão atuar os fito-antioxidantes presentes nas formulações tópicas, estimulando a sua proteção e das restantes camadas da epiderme e derme, contra os danos causados pelos efeitos da radiação solar, promovendo assim a regeneração da pele.(77)

## 8.1. Formulações

Nos cosméticos, o veículo é de grande importância já que apresenta um papel específico nas funções de cuidado da pele. As formulações podem ser de diferentes tipos: sólidas, semissólidas ou líquidas. As formulações semissólidas incluem cremes, pomadas, pastas, geles, cataplasmas e emplastros medicamentosos. Devido às suas características, os cremes e os geles constituem os sistemas semissólidos mais utilizados na produção de produtos cosméticos. (2,78)

As emulsões, também designadas por bases emulsionadas são atualmente um dos veículos mais utilizados na preparação de produtos cosméticos, representam uma classe de sistemas dispersos que inclui duas fases insolúveis e termodinamicamente instáveis, que podem ser água-em-óleo ou vice-versa. Se uma emulsão simples está dispersa na fase aquosa dispersada, então é uma emulsão múltipla, podem ainda existir macro e micro-emulsões dependendo do tamanho dos glóbulos da fase dispersada (2,77)

As formulações utilizadas na pele apresentam-se num grupo distinto, pois devem apresentar certas características, devem proporcionar uma sensação agradável na pele quando aplicadas, manterem esse aspeto e sensação por um longo prazo, assim como promoverem efeitos benéficos de longa duração para as propriedades da pele. Assim, uma emulsão cosmética, para além de uma textura agradável deve apresentar um aspeto atrativo, estabilidade, facilidade em espalhar, e absorção nas camadas superiores da epiderme. Obedecendo a estas características, as emulsões são extensivamente utilizadas como veículo para distribuição de substâncias ativas no tratamento de problemas dermatológicos, especialmente ao longo da pele, especialmente as emulsões do tipo água em óleo pois apresentam um elevado poder de penetração ao atravessarem a barreira lipídica cutânea que emulsionam.(2,77,79)

## 8.2. Proteção Solar

Em 1891, Friedrich Hammer publicou a primeira monografia em fotobiologia, onde discutia a fotoproteção e o uso de diferentes produtos na prevenção das queimaduras solares. A definição clássica de protetor solar, segundo Pathak, é um produto destinado a bloquear o sol e a proteger ou abrigar células viáveis da pele contra efeitos potencialmente perigosos da radiação ultravioleta, como a queimadura solar e o cancro de pele.(80)

Nos dias que correm, os protetores solares são praticamente a única forma de proteção contra os raios ultravioleta utilizada pelo público aquando de atividades praticadas no exterior. A eficácia destes cremes depende da sua correta aplicação: devem ser aplicados 30 minutos antes da exposição e reaplicados a cada duas horas, o que na maioria das vezes não acontece. A procura de uma sombra e o uso de roupa adequada e de chapéu, também fornece proteção contra os raios solares. (26,27)

Um protetor solar adequado deveria fornecer proteção efetiva contra raios UVB como UVA, deve ser foto estável, isto é, apresentar estabilidade quer ao calor quer à radiação ultravioleta, deve ser barato e fácil de utilizar, para encorajar a utilização frequente e eficaz. Para se conseguir uma proteção contra UVA e UVB, o protetor solar deve conter uma combinação de ingredientes ativos na sua composição que podem atuar tanto por absorção, reflexão ou difusão da radiação UV. (81)

Assim, os protetores solares podem ser caracterizados de acordo com a sua função como: absorventes, que compreendem na sua composição compostos químicos de origem orgânica; e refletores, que contêm partículas de metal inorgânicas. Os filtros orgânicos, tal como o seu nome o diz, apresentam compostos orgânico (normalmente são compostos aromáticos com grupos carboxílicos), que absorvem a radiação UV e dissipam-na através de uma série de reações exotérmicas, transformando-a em radiação de menor energia, que não prejudica o ser humano. Estes compostos aromáticos têm um grupo doador de eletrões, como uma amina ou um grupo metoxilo. Quando estes compostos absorvem a radiação UV, os eletrões da orbital HOMO (orbital molecular ocupado de mais alta

energia) são excitados para a orbital LUMO (orbital molecular vazio de mais baixa energia) e, ao voltarem para o estado inicial, o excesso de energia é libertado em forma de calor. Os filtros inorgânicos são partículas de óxidos metálicos capazes de, por mecanismo ótico, refletir ou dispersar a radiação incidente, estes filtros apresentam uma elevada foto estabilidade e baixa permeabilidade cutânea, conseguindo manter as suas características foto protetoras por maiores períodos de tempo.(80,82,83)

A eficácia dos protetores solares é tradicionalmente distinguida utilizando o fator de proteção solar (FPS). Este é definido como a relação entre a menor quantidade de energia UV necessária para produzir eritema (queimadura solar) mínimo na pele protegida pelo protetor solar, e a quantidade de energia necessária para produzir o mesmo eritema na pele não protegida. Assim, o FPS é baseado somente na prevenção de eritema, que é basicamente causada pelos raios UVB, como tal não pode ser usada como um indicador dos danos causados pela radiação UVA, indivíduos que utilizam foto proteção de FPS elevado podem sentir uma segurança errada de proteção total, o que pode levar a exposição prolongada. (22)

### **8.2.1. Filtros solares naturais**

Nas últimas décadas a tendência para os cosméticos naturais ganhou um grande interesse, confirmando uma atenção relevante em moléculas "seguras", produtos naturais, matérias-primas de origem vegetal, marcas orgânicas certificadas. Cada vez mais consumidores estão a mudar o seu estilo de vida, pois estão conscientes de que os recursos do planeta não são inesgotáveis, há assim uma maior procura de produtos cosméticos mais sustentáveis, mais amigos do ambiente e mais seguros na sua aplicação de pele, favorecendo produtos com certificação orgânica. É imperativo o papel da inovação na direção indicada pelos princípios da "química verde", sendo a indústria cosmética sensível às tendências do mercado.(84)

De acordo com diferentes estudos sobre os extratos naturais e moléculas com potencial atividade de filtragem UV, encontram-se abaixo brevemente descritos alguns exemplos de extratos de plantas que apresentam alguma proteção UV promissora para estudos futuros, mas não garantindo uma foto proteção UV “natural”.(84)

*Ocimum basilicum* Linn., mais conhecido como manjeriço, pertence à família *Lamiaceae*, plantas nativas dos subtrópicos, especialmente em toda a região mediterrânea, pode ser também encontrado em toda a Índia, onde é bastante utilizado na medicina. O óleo essencial de manjeriço apresenta propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antifúngicas, antioxidantes entre outras, podendo ser obtido das folhas secas de *O. basilicum*. Um estudo mostra que após a formulação de um creme protetor com este extrato o valor FPS se encontra dentro dos valores considerados eficazes para foto proteção.(85)

Existem cerca de 103 espécies dentro do género *Coffea*, 41 são nativas de África, 59 de Madagáscar e 3 das Ilhas Mascarenas. Duas destas espécies, *C. arabica* e *C. canephora*, representam praticamente todo o café comercializado no mercado mundial. O óleo de café verde tem sido usado na indústria de cosméticos pela sua capacidade de ajudar a manter a humidade natural da pele. Além disso, há evidências de que o óleo de café é capaz de absorver a radiação UV na faixa UVB. Cerca de 70% do café cultivado no mundo é *C. arabica* e o elevado FPS que apresenta torna-a a espécie de escolha para aplicação na cosmética.(86)

O perfil de absorção espectrofotométrico do extrato e frações das flores de *Neoglaziovia variegata* (Arruda) Mez (*Bromeliaceae*) mostrou, num estudo, a presença de bandas de absorção características nas regiões UVB e UVA relacionadas com a sua concentração, confirmando assim que esta espécie apresenta um possível potencial fotoprotetor.(87)

A *Nigella sativa L.*, também conhecida como cominho preto, é uma planta herbácea anual pertencente à família *Ranunculaceae* que cresce em países limítrofes do Mar Mediterrâneo. As suas sementes são utilizadas para fins comestíveis e medicinais em muitos países, incluindo o Egito, a Síria, o Irão e, em menor escala, na Tunísia. O óleo das sementes ou extrato tem ações protetoras e curativas. Segundo estudos, este óleo de semente apresenta atividade antitumoral, antioxidante, anti-inflamatória, antibacteriana e um efeito estimulante sobre o sistema imunológico. Ultimamente tem havido um maior foco neste óleo, e como tal, o seu consumo aumentou, especialmente em países do Médio Oriente. Foi estudada a atividade protetora desta planta concluindo-se que o seu óleo pode ser usado como proteção contra radiações UVA e UVB com valores de FPS relativamente elevados.(88)

Num estudo em que foi analisado o poder de filtragem da luz da boldina, um extrato das folhas e casca de *Peumus boldus Molina*, e ácido úsnico extraído de líquenes, observaram que ambos apresentam um elevado valor de FPS, sendo o ácido úsnico a substância mais estável e com melhor capacidade de absorção UV, foi observado também uma maior FPS quando comparado com o "Nivea Sun Spray".(89)

A maioria das substâncias testadas mostrou, tanto *in vivo* como *in vitro*, uma capacidade de filtração de luz UV comparável à das substâncias sintéticas comerciais utilizadas como referência.(89)

Apesar destas propriedades descritas pelos autores, a composição química não foi relarada, pelo que torna difícil atribuir a qualquer composto, estas atividades.

### 8.3. Preparação e caracterização dos cremes com compostos ativos vegetais

Os cremes são produtos tópicos usados para proteger e tratar problemas na pele incluindo pigmentação e rugas. Apesar disto, os cremes podem produzir problemas na pele, como infecções, fotossensibilidade, eritema, dermatite de contacto, cancro, e alteração na cor da pele. Durante a produção destes cremes, deve ser focada a atenção nas fontes, estruturas e modos de interação dos compostos ativos com a pele para a obtenção do máximo de eficácia e segurança da pele.(77)

Visto que nos ingredientes presentes nos extratos à base de plantas existe uma enorme variedade de compostos bioativos, considera-se que os cremes que contêm extratos são mais eficazes e apresentam menos efeitos secundários em comparação com aqueles cremes que contêm somente os antioxidantes específicos. Assim, devido ao seu forte potencial antioxidante, os extratos de plantas são utilizados em numerosas formulações de cremes, tendo sido desenvolvidos e estudados em humanos diversas formulações com efeito antioxidante com os extratos presentes na Tabela 4.(77)

Tabela 8.1 - Extratos de origem vegetal adicionados a cremes com características antioxidantes estudadas em humanos.(77)

Nome botânico	Família	Parte utilizada	Antioxidantes
<i>Calendula officinalis</i>	Compositae	Flores	Quercetina, mircetina, campferol
<i>Camellia sinesis</i>	Theaceae	Folhas	Epicatequina
<i>Coffea arabica</i>	Rubiaceae	Bagas	Proantocianidina, acido ferúlico
<i>Moringa oleifera</i>	Moringaceae	Folhas	Quercetina, taxifolina, campferol
<i>Vitis vinifera</i>	Vitaceae	Rebentos	Resveratrol, catequina

O *stress* oxidativo da pele tem sido associado ao fotoenvelhecimento, dermatose e cancro, o que orienta para o uso de formulações antioxidantes tópicas. O desenho de uma

formulação tópica incorporando compostos antioxidantes ou extratos é tecnicamente desafiador devido à sua instabilidade intrínseca. No entanto, diferentes estudos destacam a utilidade de incluir extratos de antioxidantes naturais em produtos para uso tópico.(84,90)

A administração tópica de antioxidantes provou ser eficaz na proteção da pele contra os danos oxidativos e proporciona a forma mais direta de reforçar o sistema de proteção endógeno. No passado, agentes antioxidantes foram utilizados em formulações farmacêuticas e cosméticas principalmente para prevenir a deterioração auto-oxidante de matérias-primas lipídicas, mas, atualmente, os antioxidantes são introduzidos como ingredientes primários em cosméticos.(91)

Como já foi referido anteriormente, a *Camellia sinensis* é uma ótima fonte de polifenóis que tem sido amplamente estudada para atividades anticancerígenas e anti inflamatórias. Em testes realizados em ratinhos, os polifenóis do chá verde parecem ser capazes de impedir o edema cutâneo, eritema e peroxidação lipídica. Os extratos de *Camellia sinensis* podem também prevenir os danos oxidativos causados pela exposição solar, devido à presença de epicatequinas na sua composição.(84)

Um estudo analisou o extrato das folhas de *Castanea sativa* e mostrou que este exhibe atividade antioxidante, eliminando espécies reativas que são detetadas na pele após exposição à radiação UV, isto deve-se à presença de vários compostos fenólicos na sua composição. Este extrato botânico mostrou boa compatibilidade cutânea e foi incorporado com sucesso em formulações semissólidas estáveis. O processo de extração utilizado para preparar ECS é reproduzível, o que é um parâmetro chave no processamento industrial. Tomados em conjunto, todos os resultados obtidos no estudo reforçam a utilidade putativa da aplicação deste extrato na prevenção ou minimização dos efeitos deletérios da radiação UV na pele.(90,92)

As macroalgas marinhas são um recurso renovável com potencial para a alimentação e medicina tradicional, ultimamente tem recebido mais atenção devido à diversidade de compostos bioativos com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias que apresentam. *Codium fragile* é uma alga verde da família *Codiales* e tem sido reportado que os seus extratos têm diversas atividades farmacológicas, incluindo anti-edema, anti-inflamatório, anti protozoário, entre outros. Um estudo concluiu que o *C. fragil* pode ser um agente preventivo e terapêutico eficaz, protegendo contra os danos da pele induzidos por raios UVB.(93)

Um produto natural de grande interesse nos últimos anos é o farelo de arroz (*Oryza sativa*). É especialmente enriquecido em antioxidantes, no entanto, embora seja uma boa fonte de fitoquímicos, atualmente está subutilizado porque alguns de seus componentes gordos são bastante instáveis, devido à presença de lipase, que decompõe triglicéridos, promovendo o ranço.(91)

Num estudo foi desenvolvido um extrato enzimático solúvel em água a partir do farelo do arroz que inclui todos os seus componentes. Tendo sido relatada uma atividade antioxidante e um efeito hipocolesterolémico. Foi avaliada a compatibilidade do extrato com a pele, a sua potencial citotoxicidade e possível proteção contra os radicais livres produzidos pela radiação ultravioleta. Concluiu-se que este extrato enzimático solúvel de farelo de arroz, que apresenta uma textura de fácil aplicação, possui atividade antioxidante e pode ser útil como um novo cosmecêutico.(91)

*Calendula officinalis* L. (*Asteraceae*) é uma erva anual nativa da região do Mediterrâneo. Na Europa e na América é cultivada para fins ornamentais e medicinais, e as suas flores têm sido empregadas na medicina popular. Mais de 35 propriedades foram atribuídas a decocções e tinturas das flores, e essas preparações foram consideradas remédios valiosos para queimaduras, contusões, cortes, erupções cutâneas, feridas na pele e outras condições.(94)

Os principais constituintes químicos da *Calendula officinalis* incluem esteroides, terpenoides, ácidos fenólicos, flavonoides (quercetina, rutina, caempferol) e outros compostos. Estudos fito-farmacológicos de diferentes extratos de calêndula mostraram atividades anti-tumorais, anti-inflamatórias, cicatrização de feridas e antioxidantes, sugerindo a potencial aplicabilidade de extrato de calêndula contra danos à pele induzida por UV. (94)

Existem diversos laboratórios que apresentam antioxidantes na composição. Exemplos de marcas são a Caudalie® que para além de toda a sua gama conter o resveratrol têm também uma linha com polifenóis, Polyphenol C15®; A linha Idealia® da marca Vichy® contém polifenóis extraídos do chá preto; da marca Lierac® a linha Sunfic Premium® apresenta na sua composição diferentes flavonoides.(95–97)

## 9. Conclusão

Ao longo da realização deste trabalho sobre os “Ativos vegetais na prevenção e melhoria do envelhecimento cutâneo” foram abordados os dois principais intervenientes deste tema. O envelhecimento cutâneo, os compostos de origem vegetal com atividade antioxidante e onde podem ser encontrados.

Desencadeado pela interação com fatores ambientais, especialmente exposição à radiação UV, o envelhecimento extrínseco (ou fotoenvelhecimento) tem características diferentes do envelhecimento cronológico da pele. Enquanto uma pele envelhecida pela passagem do tempo apresenta textura mais lisa, ligeiramente atrofiada, com rugas discretas e sem

manchas, a pele fotoenvelhecida tem superfície áspera e espessa, repleta de manchas e de rugas acentuadas.

A principal consequência da exposição solar é a formação excessiva de espécies reativas de oxigênio causando um desequilíbrio fisiológico e resultando num estado de *stress* oxidativo. Para prevenir os danos provocados pela exposição a estes raios solares podem ser adotadas diferentes medidas, tais como a prevenção de eritemas na pele através da utilização de protetores solares com foto-proteção mineral ou orgânica.

Outra forma de prevenção dos danos causados pelos raios ultravioleta são as defesas antioxidantes, que podem ser tanto endógenas como exógenas, no segundo caso destacam-se os antioxidantes presentes nos vegetais e produtos naturais.

A atividade antioxidante dos flavonóides e seus derivados vai depender do arranjo estrutural dos grupos funcionais em relação à estrutura base. A presença de grupos hidroxilo, em especial no anel B do flavonóide, vai aumentar a capacidade de eliminação dos radicais, assim como a presença de um catecol nas posições 3' e 4' deste anel.

Contemplando todas as mais-valias que os flavonoides nos podem trazer para a saúde e para a prevenção do envelhecimento do nosso maior órgão, a pele, em especial o causado pelo sol. É então favorável a presença destes compostos na nossa alimentação assim como nos produtos de uso cosmético.

## 10. Bibliografia

1. Pinto M. Fotoenvelhecimento : Prevenção e Tratamento. [Faro]: Universidade do Algarve; 2014.
2. Oliveira ÂZM de. Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurónico. Universidade do Porto; 2009.
3. Ko K-M, Puri HS, Ogihara Y, Aburada M, Willcox M, Bodeker G, et al. Herbal Principles in Cosmetics. Hardman R, editor. Boca Raton: Taylor and Francis Group, LLC; 2010.
4. Tortora GJ, Wiley J, Roesch B, Wojcik L, Salisbury B, Gerdes K, et al. Principles of Anatomy and Physiology. 12.<sup>a</sup> ed. USA: John Wiley & Sons, Inc; 2009.
5. Marieb EN, Hoehn K. Human Anatomy & Physiology. 9.<sup>a</sup> ed. Glenview, IL: Pearson Education, Inc.; 2013.
6. Baumann, L., Saghari, S., Weisberg E. Cosmetic Dermatology: Principles and Practice. 2.<sup>a</sup> ed. New York, USA: The McGraw-Hill Companies, Inc; 2009.
7. Barel A, Paye M, Maibach HI. Handbook of Cosmetic Science and Technology. 3.<sup>a</sup> ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2009.
8. Vilela A. Anatomia e Fisiologia Humana [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2016]. Obtido de: <http://www.afh.bio.br/>
9. Seeley RR. Anatomy and Physiolog. 6.<sup>a</sup> ed. New York, USA: McGraw-Hill Inc.; 2003.
10. Lobo I. Curso Dermofarmácia: Envelhecimento cutâneo ©. Lisboa; 2013.
11. Binic I, Lazarevic V, Ljubenovic M, Mojsa J, Sokolovic D. Skin Ageing : Natural Weapons and Strategies. 2013;
12. Vedamurthy M. Antiaging therapies. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006. p. 72:183-6.
13. Lopes P. Plinio Lopes Dermatologia [Internet]. [citado 13 de Fevereiro de 2016]. Obtido de: <http://www.fernandalopesdermatologia.com.br>
14. Vedamurthy M. Antiaging therapies. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2006;72(3):183–6.

15. Menoita E, Santos V, Santos AS. Skin in the elderly piel en personas mayores [Internet]. *Journal of Aging and Innovation*. 2003 [citado 24 de Março de 2016]. Obtido de: <http://journalofagingandinnovation.org>
16. Azeredo Z. The elderly in a hospital emergency service [Internet]. *Journal of Aging and Innovation*. 2014 [citado 22 de Fevereiro de 2016]. Obtido de: <http://journalofagingandinnovation.org/>
17. Bagatin E. Envelhecimento cutâneo e o papel dos cosmecêuticos. *Bol Dermatológico UNIFESP*. 2008;17(11):1–4.
18. Redação de Bolsa saude de mulher. Efeitos do cigarro: comparações impressionantes entre gêmeos fumantes e não fumantes.
19. Coello NC. Envejecimiento cutáneo,¿ En qué estadio está tu piel? [Internet]. [citado 22 de Fevereiro de 2016]. Obtido de: <https://nayrachineacoello.wordpress.com/>
20. Svobodová A, Psotová J, Walterová D. Natural Phenolics in the Prevention of Uv-Induced Skin Damage. a Review. *Biomed Pap*. 2003;147(2):137–45.
21. Elsa Menoita, Vítor Santos ASS. Skin in the elderly. 2013.
22. Svobodova A, Walterova D, Vostalova J. Ultraviolet light induced alteration to the skin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palack??, Olomouc, Czechoslov*. 2006;150(1):25–38.
23. Ferreira IC, Abreu RM. Stress Oxidativo, Antioxidantes e Fitoquímicos. *Soc Port Bioanalistas da Saúde* [Internet]. 2007;32–9. Obtido de: [https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2711/1/Publicação\\_Nacional\\_Sres oxidativo.pdf](https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/2711/1/Publicação_Nacional_Sres%20oxidativo.pdf)
24. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *IntJBiochemCell Biol*. 2007;39(1357–2725 (Print)):44–84.
25. Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage: protective antioxidant nutrients. *ClinicalNutrition* [Internet]. 1987;1(6):441–5. Obtido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3315807>
26. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: A review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010;23(1):31–47.
27. W SQ, B Y, O U. Photoprotection : a Review of the Current and Future Technologies. 2010;23:31–47.

28. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ, Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: linking basic science to clinical practice. *Cardiovasc Diabetol*. 2005;4(1):5.
29. Krinsky NI, Johnson EJ. Carotenoid actions and their relation to health and disease. *Mol Aspects Med*. 2005;26(6):459–516.
30. Cazzonelli CI. Carotenoids in nature: Insights from plants and beyond. *Funct Plant Biol*. 2011;38(11):833–47.
31. Fiedor J, Burda K. Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*. 2014;6(2):466–88.
32. Melorose J, Perroy R, Careas S. No Title No Title. *Stawew Agric L Use Baseline 2015*. 2015;1:1–8.
33. Deng X, Zhang N, Tang C. Soy Protein Isolate as a Nano Carrier for Enhanced Water Dispersibility, Stability and Bioaccessibility of.
34. Martínez-Valverde I, Periago MJ, Provan G, Chesson A. Phenolic compounds, lycopene and antioxidant activity in commercial varieties of tomato (*Lycopersicon esculentum*). *J Sci Food Agric*. 2002;82(3):323–30.
35. Kumar V. Effects of Lycopene and Sodium Valproate on Pentylentetrazol-Induced Kindling in Mice. 2016;41(5).
36. Thompson K, Marshall M. Cultivar, maturity, and heat treatment on lycopene content in tomatoes. *J Food ...* [Internet]. 2000;65(5):791–5. Obtido de: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2621.2000.tb13588.x/abstract>
37. Darvin M, Patzelt A, Gehse S, Schanzer S, Benderoth C, Sterry W, et al. Cutaneous concentration of lycopene correlates significantly with the roughness of the skin. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008;69(3):943–7.
38. Lopes LB, Vanderwall H, LI HT, VENUGOPAL V, Li HK, Naydin S, et al. Topical Delivery of Lycopene Using Microemulsions: Enhanced Skin Penetration and Tissue Antioxidant Activity. *J Pharm Sci*. 2010;99(3):1346–57.
39. Dwyer JH, Navab M, Dwyer KM, Hassan K, Sun P, Shircore a, et al. Oxygenated carotenoid lutein and progression of early atherosclerosis: the Los Angeles atherosclerosis study. *Circulation*. 2001;103(24):2922–7.
40. Galván I, Garrido-fernández J, Ríos J, Pérez-gálvez A, Rodríguez-herrera B. Tropical bat as mammalian model for skin carotenoid metabolism. 2016;

41. Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, et al. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1018–29.
42. Evans JA, Johnson EJ. The role of phytonutrients in skin health. *Nutrients.* 2010. p. 903–28.
43. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jime L. Polyphenols: food sources and bioavailability 1,2. *Am J Clin Nutr.* 2004;
44. Tsao R. *Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols.* 2010;1231–46.
45. Tsao R. *Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols.* *Nutrients.* 2010;2(12):1231–46.
46. Bratt K, Sunnerheim K, Bryngelsson S, Fagerlund A, Engman L, Andersson RE, et al. Avenanthramides in oats (*Avena sativa* L.) and structure-antioxidant activity relationships. *J Agric Food Chem.* 2003;51(3):594–600.
47. 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.
48. Clément M V, Hirpara JL, Chawdhury SH, Pervaiz S. Chemopreventive agent resveratrol, a natural product derived from grapes, triggers CD95 signaling-dependent apoptosis in human tumor cells. *Blood [Internet].* 1998;92(3):996–1002. Obtido de: <http://www.bloodjournal.org/content/92/3/996.abstract>
49. Reis JS, Corr??a MA, Chung MC, Dos Santos JL. Synthesis, antioxidant and photoprotection activities of hybrid derivatives useful to prevent skin cancer. *Bioorganic Med Chem [Internet].* Elsevier Ltd; 2014;22(9):2733–8. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2014.03.017>
50. Nichols JA, Katiyar SK. Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms. *Arch Dermatol.* 2010;302(3):1–19.
51. Skerget M, Kotnik P, Hadolin M, Hras AR, Simonic M, Knez Z. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chem.* 2005;89(2):191–8.
52. Andersen, O. M., & Jordheim M. *Flavonoids: Chemistry, biochemistry and applications. The anthocyanins.* 2006. p. 471–551.
53. Hatahet T, Morille M, Hommoss A, Devoisselle JM, Müller Bégu RHS. Quercetin

- topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;108:41–53. Obtido de: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641116304714>
54. Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N, Palaniswami R, Nishigaki Y, Nishigaki I. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders. *Eur J Med Chem* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;86:103–12. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.08.011>
  55. Dixon RA, Ferreira D. Genistein. *Phytochemistry*. 2002;60(3):205–11.
  56. Spagnuolo C, Russo GL, Orhan Ilkay E, Habtemariam S, Daglia M, Sureda A, et al. Genistein and Cancer: Current Status, Challenges, and Future Directions. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2015;6(4):408–19.
  57. Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*. 2000. p. 135–55.
  58. Wang H, Cao G, Prior RL. Total antioxidant capacity of fruits. *J Agric Food Chem* [Internet]. 1996;44:701–5. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1021/jf950579y>
  59. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants : chemistry , metabolism and structure - activity relationships. 2002;13:572–84.
  60. Haenen GR, Paquay JB, Korthouwer RE, Bast a. Peroxynitrite scavenging by flavonoids. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997;236(3):591–3.
  61. Cadenas E. Basic mechanisms of antioxidant activity. *BioFactors* [Internet]. 1997;6(4):391–7. Obtido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9388304>
  62. Sekher Pannala a, Chan TS, O'Brien PJ, Rice-Evans C a. Flavonoid B-ring chemistry and antioxidant activity: fast reaction kinetics. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;282:1161–8.
  63. Burda S, Burda S, Oleszek W, Oleszek W. Antioxidant and Antiradical Activities of Flavonoids. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2001;49(JULY 2001):2774–9. Obtido de: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/jf001413m>
  64. Brudzynski K, Maldonado-Alvarez L. Polyphenol-Protein Complexes and Their Consequences for the Redox Activity, Structure and Function of Honey. A Current View and New Hypothesis – a Review. *Polish J Food Nutr Sci* [Internet]. 2015;65(2):71–80. Obtido de: <http://www.degruyter.com/view/j/pjfn.2015.65.issue-2/pjfn-2015-0030/pjfn-2015-0030.xml>

- 
65. Mathiesen L, Malterud KE, Sund RB. Hydrogen bond formation as basis for radical scavenging activity: a structure–activity study of c-methylated dihydrochalcones from myrica gale and structurally related acetophenones. *Science* (80- ). 1997;22(96):307–11.
  66. Dugas AJ, Castañeda-Acosta J, Bonin GC, Price KL, Fischer NH, Winston GW. Evaluation of the total peroxy radical-scavenging capacity of flavonoids: Structure-activity relationships. *J Nat Prod*. 2000;63(3):327–31.
  67. Ramarathnam N, Osawa T. The contribution of plant food antioxidants to human health. 1994;(1985):75–82.
  68. Andersen OM, Markham KR. *Chemistry, Biochemistry and Applications*. 2006. 1212 p.
  69. No Title [Internet]. Obtido de: <http://web.ist.utl.pt/palmira/antocianinas.html>
  70. Punyasiri PAN, Abeysinghe ISB, Kumar V, Treutter D, Duy D, Gosch C, et al. Flavonoid biosynthesis in the tea plant *Camellia sinensis*: Properties of enzymes of the prominent epicatechin and catechin pathways. *Arch Biochem Biophys*. 2004;431(1):22–30.
  71. Mahady GB, Fong HHS, Farnsworth NR. *Botanical Dietary Supplements*: 2001;20(4):280. Obtido de: <http://books.google.com/books?hl=en&lr=&id=TiU-Dz2wxyAC&pgis=1>
  72. Dietz BM, Bolton JL. Biological Reactive Intermediates (BRIs) Formed from Botanical Dietary Supplements. *Chem Biol Interact Author Manuscr*. 2013;381(9878).
  73. Kalra EK. Nutraceutical - Definition and Introduction. *AAPS PharmSci*. 2003;5(3):1–2.
  74. Innéov - Firmeza 45+ [Internet]. [citado 4 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <https://www.inneov.pt/todos-os-produtos/pele/firmeza-45plus/>
  75. Photoderm BRONZ Oral [Internet]. [citado 4 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <http://www.bioderma.pt/produtos/photoderm/bronz-oral>
  76. Lierac -Sunfic [Internet]. [citado 4 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <http://www.lierac.pt/index.php/sol/categorias/sunific-preparadores-solares/solaire-capsules.html>
  77. Jadoon S, Karim S, Asad MHH Bin, Akram MR, Kalsoom Khan A, Malik A, et al. Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human

- skin cell longevity. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015(Figure 1).
78. Akhtar N, Zaman SU, Khan BA, Amir MN, Ebrahimzadeh MA. Calendula extract: effects on mechanical parameters of human skin. *Acta Pol Pharm [Internet]*. 2011;68(5):693–701. Obtido de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21928714>
  79. Al-Bawab A, Friberg SE. Some pertinent factors in skin care emulsion. *Adv Colloid Interface Sci*. 2006;123–126(SPEC. ISS.):313–22.
  80. Schalka S, Reis VMS Dos. Sun protection factor : meaning and controversies. *An Bras Dermatol*. 2011;86(3):507–15.
  81. Moyal D. The development of efficient sunscreens. *Indian J Dermatol Venereol Leprol [serial online]* 2012 [cited 2016 Aug 24];78, Suppl S1:31-4. Available from: <http://www.ijdvl.com/text.asp?2012/78/7/31/97353>.
  82. Pessoa P. Protetores solares [Internet]. Campinas; Obtido de: <http://gpquae.iqm.unicamp.br/textos/T7.pdf>
  83. Lee C, Bs MB, Uk M. Fifty years of research and development of cosmeceuticals : a contemporary review. 2016;1–13.
  84. Radice M, Manfredini S, Ziosi P, Dissette V, Buso P, Fallacara A, et al. Herbal extracts, lichens and biomolecules as natural photo-protection alternatives to synthetic UV filters. A systematic review. *Fitoterapia*. Elsevier B.V.; 2016;114:144–62.
  85. Kale S, Sonawane A, Ansari A, Ghoge P, Waje A. Formulation and in- vitro determination of sun protection factor of *Ocimum basilicum*, Linn. leaf oils sunscreen cream. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2010;2(SUPPL. 4):147–9.
  86. Wagemaker TAL, Carvalho CRL, Maia NB, Baggio SR, Guerreiro Filho O. Sun protection factor, content and composition of lipid fraction of green coffee beans. *Ind Crops Prod [Internet]*. Elsevier B.V.; 2011;33(2):469–73. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2010.10.026>
  87. Oliveira-Junior RG de, Souza GR, Guimarães AL, Oliveira AP de, Araújo C de S, Silva JC, et al. Photoprotective, antibacterial activity and determination of phenolic compounds of *Neoglaziovia variegata* (Bromeliaceae) by high performance liquid chromatography-diode array detector (HPLC-DAD) analysis. *African J Pharm Pharmacol [Internet]*. 2015;576–84. Obtido de: <http://www.academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/557B87253912>
  88. Cheikh-Rouhou S, Besbes S, Hentati B, Blecker C, Deroanne C, Attia H. *Nigella*

- sativa L.: Chemical composition and physicochemical characteristics of lipid fraction. *Food Chem.* 2007;101(2):673–81.
89. 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.
90. Almeida IF, Maleckova J, Saffi R, Monteiro H, Goios F, Amaral MH, et al. Characterization of an antioxidant surfactant-free topical formulation containing *Castanea sativa* leaf extract. *Drug Dev Ind Pharm.* 2015;41(1):148–55.
91. Santa-María C, Revilla E, Miramontes E, Bautista J, García-Martínez A, Romero E, et al. Protection against free radicals (UVB irradiation) of a water-soluble enzymatic extract from rice bran. Study using human keratinocyte monolayer and reconstructed human epidermis. *Food Chem Toxicol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;48(1):83–8. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2009.09.019>
92. Almeida IF, Pinto AS, Monteiro C, Monteiro H, Belo L, Fernandes J, et al. Protective effect of *C. sativa* leaf extract against UV mediated-DNA damage in a human keratinocyte cell line. *J Photochem Photobiol B Biol* [Internet]. Elsevier B.V.; 2015;144:28–34. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2015.01.010>
93. Lee C, Park GH, Ahn EM, Kim BA, Park CI, Jang JH. Protective effect of *Codium fragile* against UVB-induced pro-inflammatory and oxidative damages in HaCaT cells and BALB/c mice. *Fitoterapia* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;86(1):54–63. Obtido de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.01.020>
94. Fonseca YM, Catini CD, Vicentini FTMC, Nomizo A, Gerlach RF, Fonseca MJV. Protective effect of *Calendula officinalis* extract against UVB-induced oxidative stress in skin: Evaluation of reduced glutathione levels and matrix metalloproteinase secretion. *J Ethnopharmacol.* 2010;127(3):596–601.
95. Lierac- Sunfic Premium [Internet]. [citado 4 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <http://www.lierac.pt/index.php/sunific-premium.html>
96. Vichy - Idealia [Internet]. [citado 4 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <http://www.vichy.pt/Primeiros-cuidados-transformadores-da-qualidade-da-pele-textura-da-pele-tom-de-pele-rugas/gama/r995.aspx>
97. Caudalie - Polyphenol C15 [Internet]. [citado 4 de Janeiro de 2017]. Obtido de: <https://pt.caudalie.com/cuidado-rosto/gamas/polyphenol-c15.html>