



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Extratos naturais no combate ao envelhecimento da pele

Beatriz Guerreiro Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Graça Miguel

2024



Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Extratos naturais no combate ao envelhecimento da pele

Beatriz Guerreiro Sousa

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação:
Professora Doutora Graça Miguel

2024

Extratos naturais no combate ao envelhecimento da pele

Declaração de autoria de trabalho

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

[Assinatura do aluno]

Copyright© 2023 Beatriz Guerreiro Sousa

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar 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.

“O futuro pertence àqueles que acreditam na beleza dos seus sonhos.”

Eleanor Roosevelt

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha mais profunda e sincera gratidão à minha família, em especial aos meus pais. Todo o apoio incondicional, amor e compreensão foram a base sólida sobre a qual construí todo o meu percurso académico. Desde o início da minha jornada, sempre acreditaram em mim e deram-me a coragem necessária nos momentos de maior dúvida e desafio, sem eles, esta conquista não teria sido possível. Todos os valores e educação que me transmitiram tornaram-me na mulher que sou hoje. Um agradecimento especial aos meus avós, que infelizmente já não estão entre nós para me verem concluir esta etapa da minha vida, mas sei que estão a fazer a festa lá em cima, e que têm muito orgulho em mim.

Agradecer também a todos os meus amigos e colegas de curso, que me acompanharam nestes 5 anos e que os tornaram os melhores anos da minha vida, por todas as gargalhadas, lágrimas e suor que deitamos juntos, irei levar para sempre no meu coração todos estes momentos que também contribuíram para o meu sucesso. Vocês foram uma fonte constante de apoio emocional ao longo desta jornada.

À minha orientadora, Professora Doutora Graça Miguel, só tenho a agradecer pela orientação valiosa e toda a paciência, disponibilidade e ajuda que demonstrou ao longo do desenvolvimento deste projeto e que foram cruciais para a elaboração desta dissertação.

Um agradecimento sincero a toda a equipa da Farmácia Albufeira por terem sido a minha segunda casa durante 4 meses e tornarem esta experiência tão acolhedora e enriquecedora. Obrigada pelas amizades, pela aprendizagem e sobretudo pela confiança que depositaram em mim. Tenho a certeza de que essa confiança e as experiências adquiridas vão me ajudar a tornar-me numa excelente profissional. Não poderia deixar de mencionar também a minha gratidão à equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital Egas Moniz, pela oportunidade de conhecer o que é realmente um farmacêutico hospitalar. Um agradecimento especial à minha orientadora, Dr. Dina Mendes, que me fez sentir em casa mesmo estando a 252km dela.

Finalmente, a todas as pessoas que, de forma direta ou indireta, desempenharam um papel no meu desenvolvimento pessoal ao longo destes cinco anos, Obrigada.

Resumo

A pele é o maior órgão do corpo humano e com um carácter multifuncional que proporciona integridade e identidade ao nosso organismo. Permite trocas com o meio ambiente, assegurando ao mesmo tempo proteção contra o mesmo, no entanto, é o primeiro órgão a mostrar os sintomas mais visíveis do envelhecimento.

O envelhecimento da pele é um fenómeno natural, biológico e multifatorial que não se consegue parar, porém é possível atrasar as suas manifestações. Expressa-se em todas as camadas da pele, principalmente devido a um declínio progressivo da funcionalidade fisiológica das mesmas, levando a uma degradação dos seus componentes. A pele é um componente importante da beleza exterior para a população e é, portanto, o foco de diversos tratamentos cutâneos. Mudanças na pele associadas ao envelhecimento cronológico ou fotoenvelhecimento, como rugas, flacidez e alterações na pigmentação, levam a população a procurar tratamentos cosméticos para melhorar a aparência da pele. Compreender a complexidade da estrutura da pele e o funcionamento da barreira cutânea bem como os fatores que contribuem para o envelhecimento da mesma será a chave para perceber e retardar os sintomas visíveis do mesmo.

As moléculas naturais são um alvo importante neste campo devido à ideia entre as pessoas de que os produtos naturais são mais seguros e, portanto, as moléculas naturais estão se a tornar cada vez mais a primeira escolha como agentes cosméticos. As plantas incluem muitas substâncias que podem ser valiosas no combate ao envelhecimento na pele.

Com base nisto, esta monografia é uma revisão sobre os extratos naturais de origem vegetal com aplicação na indústria da cosmética, e, portanto, com um valor acrescentado na profissão Farmacêutica. Tal abordagem permitirá saber quais as espécies mais vantajosas no combate ao envelhecimento da pele e a sua importância num mundo que se pretende cada vez mais sustentável.

Palavras-Chave: Pele, Barreira Cutânea, Envelhecimento, Extratos Naturais, Profissão Farmacêutica, Futuro

Abstract

The skin is the largest organ of the human body, possessing a multifunctional nature that provides integrity and identity to our organism. It facilitates exchanges with the environment while simultaneously ensuring protection against it; however, it is the first organ to exhibit the most visible signs of aging.

Skin aging is a natural, biological, and multifactorial phenomenon that cannot be stopped, but it is possible to delay its manifestations. It occurs in all layers of the skin, primarily due to the progressive decline in their physiological functionality, leading to the degradation of their components. The skin is an important element of external beauty for people and is, therefore, the focus of various skincare treatments. Changes in the skin associated with chronological aging or photoaging, such as wrinkles, sagging, and pigmentation alterations, lead people to seek cosmetic treatments to improve the appearance of their skin. Understanding the complexity of the skin's structure and the functioning of the skin barrier, as well as the factors that contribute to its aging, will be key to recognizing and delaying its visible symptoms.

Natural molecules are an important target in this field due to the belief among people that natural products are safer. As a result, natural molecules are increasingly becoming the first choice as cosmetic agents. Plants contain many substances that may be valuable in combating skin aging.

Based on this, this monograph is a review of natural plant-derived extracts used in the cosmetics industry, and therefore, with added value to the pharmaceutical profession. This approach will help identify the most advantageous species in combating skin aging and their importance in a world that aims to be increasingly sustainable.

Keywords: Skin, Skin Barrier, Aging, Natural Extracts, Pharmaceutical Profession, Future

Índice

Agradecimentos.....	v
Resumo.....	vi
Abstract	vii
Índice.....	viii
Índice de figuras	x
Índice de quadros	xi
Lista de abreviaturas e acrónimos	xii
1. Introdução.....	1
2. Objetivo.....	3
3. Metodologia	3
4. A pele, a sua composição e estrutura	4
5. Envelhecimento e a sua Fisiopatologia	7
6. Combate ao envelhecimento da pele.....	10
6.1. Estratégias de combate na atualidade.....	10
6.2. Mecanismo dos extratos naturais como agentes de anti-envelhecimento	13
6.3. Vantagens dos extratos naturais	15
7. Extratos naturais e as suas propriedades anti-envelhecimento.....	17
7.1. <i>Camellia sinensis (L.) Kuntz</i>	17
7.2. <i>Centella asiatica (L.) Urban</i>	20
7.3. <i>Panax ginseng C. A. Mey.</i>	22
7.4. <i>Rosmarinus officinallis L.</i>	26
7.5. <i>Curcuma longa L.</i>	28
7.6. <i>Vitis vinifera L.</i>	30
8. Discussão.....	33

9. Conclusões	38
10. Referências bibliográficas	40

Índice de figuras

Figura 4.1. Esquema da estrutura da Pele.	5
Figura 5.2. Diferenças na anatomia de uma pele saudável para uma pele envelhecida.	8
Figura 5.3. Mecanismos do Envelhecimento.	9
Figura 6.1. Estratégias de combate ao envelhecimento da pele	11
Figura 6.2. Classificação dos compostos fenólicos.	14
Figura 7.1. Camelia sinensis.	17
Figura 7.2. Estrutura das catequinas predominantes nas folhas de chá verde.	18
Figura 7.3. Esquema dos diferentes métodos de extração e processamento da espécie <i>Camellia sinensis</i>	19
Figura 7.4. <i>Centella asiatica (L.) Urban</i>	20
Figura 7.5. Estrutura química dos principais constituintes da <i>C. asiatica</i>	21
Figura 7.6. <i>Panax ginseng</i> : partes aéreas e raiz.	23
Figura 7.7. Classificação de <i>Panax ginseng</i> por métodos de processamento térmico e extração do ginseng vermelho para produção de cosméticos..	24
Figura 7.8. Estrutura química do ginsenosídeo Rg1.	24
Figura 7.9. <i>Rosmarinus officinalis L.</i>	26
Figura 7.10. Estrutura química de alguns metabolitos secundários de <i>R. officinalis</i>	27
Figura 7.11. <i>Curcuma longa L.</i>	28
Figura 7.12. Estrutura química da curcumina.	29
Figura 7.13. <i>Vitis vinifera L.</i>	30
Figura 7.14. Estruturas do trans-resveratrol (esquerda) e trans-piceatannol (direita).	32
Figura 7.15. Resveratrol como matéria-prima, princípio ativo principal de alguns produtos da Caudalie®.	33
Figura 8.1. Gráfico representativo do número de artigos publicados nas bases de dados PubMed e Web of Science, no período compreendido entre 2005 e 2023, após utilizar as seguintes palavras Skin, anti-ageing, plant extracts.	35
Figura 8.2. Evolução do número de publicações sobre as espécies vegetais em estudo ao longo dos anos.	36

Índice de quadros

Quadro 7.1: Diferenças nos principais ginsenosídeos dependendo dos grupos funcionais....	25
Quadro 7.2: Atividade biológica de <i>V. vinifera</i> com aplicação direta em cosmetologia.....	31
Quadro 8.1: Resumo de todas as propriedades e respetivos mecanismos de ação no envelhecimento cutâneo dos extratos analisados.	34

Lista de abreviaturas e acrónimos

AHA- Alfa-hidroxiácidos

CAT- Catalase

DAMPs- *damage-associated molecular patterns* (Padrão Molecular associado ao Dano)

DNA- Ácido desoxirribonucleico

EGC- Epigallocatequina

EGCG - Epigallocatequina-3-galato

ERO- Espécies Reativas de Oxigénio

FNH- Fator Natural de Hidratação

GSH- Glutathiona

HSP47- *Heat shock protein 47* (Proteína de choque térmico 47)

ITMPs- Inibidores teciduais de Metaloproteinases

JDE- Junção dermoepidérmica

MEC- Componentes da Matriz extracelular

MPM- Metaloproteinases da Matriz

MPM-1- Metaloproteinase da matriz-1

MPM-9- Metaloproteinase da matriz-9

PAMPs- *Pathogen-associated molecular pattern* (Padrão Molecular associado ao Patogénio)

SIRT1- Sirtuína 1

SOD- Superóxido Dismutase

TAB- Tecido adiposo branco

TABs- Tecido adiposo Branco Subcutâneo

TFDG- Teaflavina-3,3'-digalato

UV- Ultravioleta

1. Introdução

O envelhecimento é uma realidade e um problema de saúde pública. Em 2015 quase 11,5% da população mundial tinha uma idade superior a 60 anos, e prevê-se que esta proporção crescerá até 22% em 2050. Nas regiões menos desenvolvidas, a proporção de pessoas idosas teve um aumento ligeiro entre 1950 e 2013, de 6% para 9%, no entanto, espera-se que esta proporção da população mais idosa atinja 19% até 2050. Até 2045–2050, a esperança média de vida deverá atingir os 83 anos de idade nas regiões mais desenvolvidas do mundo e 75 anos de idade nas regiões menos desenvolvidas do mundo (1,2).

Outro aspeto importante do envelhecimento da população global é a diferença entre géneros. Nas regiões mais desenvolvidas do mundo, em 2010, por cada 100 mulheres com mais de 60 anos havia 87 homens vivos. Nas regiões em desenvolvimento do mundo, esse número era de 75. Isto reflete uma maior esperança média de vida entre as mulheres o que está relacionado com uma série de estilos de vida adotados no quotidiano e fatores de exposição (dieta, tabagismo, exposições, violência, alcoolismo) (2).

Os cosméticos apareceram pela primeira vez no mundo há 10.000 anos a.C., no Egipto, onde homens e mulheres usavam óleos e pomadas perfumadas para limpar e suavizar a pele e ao mesmo tempo mascarar o odor corporal. Corantes e tintas eram usados para colorir a pele, o corpo e os cabelos. Pintavam os lábios e as bochechas com *rouge*, as unhas com tinta *henna* e delineavam fortemente os olhos e as sobrancelhas com *kohl* (pó de cor escura). Óleos e cremes eram usados para proteção contra o sol quente e os ventos secos dos desertos onde os ingredientes básicos mais utilizados eram várias espécies do género *Thymus*, manjerona (*Origanum*), camomila (*Matricaria*), lavanda (*Lavandula*), lírio (*Lilium*), hortelã-pimenta (*Mentha*), alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.), cedro (*Cedrus libani* A. Rich), rosa (*Rosa*), babosa (*Aloe barbadensis* Mill.) e azeitona (*Olea europaea* L.), óleos de gergelim (*Sesamum indicum* L.) e amêndoa (*Prunus dulcis* Mill.). Acreditavam que as essências das plantas com propriedades curativas possuíam poderes sobrenaturais e, portanto, os cosméticos eram uma parte inerente da higiene e saúde egípcia. O uso global dos cosméticos acredita-se que remonte ao final da Segunda Guerra Mundial (3,4).

Atualmente, produtos para a pele e cosméticos fazem parte do dia-a-dia de muitas pessoas e são cada vez mais procurados. A definição de Cosmético, de acordo com a

definição legal presente no regulamento (CE) N.º 1223/2009: “É qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais” (5).

Recentemente apareceu um novo termo que ainda gere alguma discórdia, “Cosmecêutico” que é descrito por alguns como uma categoria híbrida entre os Medicamentos produzidos em Indústria Farmacêutica e os produtos cosméticos. Este conceito foi fundado em 1984 pelo Dr. Albert Kligman, da Universidade da Pensilvânia, e envolve uma integração interdisciplinar da física, química e biologia. Os medicamentos são definidos como compostos utilizados no tratamento, prevenção e diagnóstico de doenças ou destinados a afetar uma função ou estrutura fisiológica do corpo. Os Cosméticos são utilizados para melhorar a aparência da pele sem benefícios terapêuticos, no entanto existe uma área cinzenta na fronteira entre estes dois campos na qual o termo Cosmecêutico foi integrado e nos dias de hoje é consensualmente aceite como um cosmético que exerce um “benefício terapêutico farmacêutico”, mas não necessariamente um “benefício terapêutico biológico”. Para Kligman, o cosmecêutico representava “uma preparação tópica que é vendida como cosmético, mas possui características de desempenho que sugerem ação farmacêutica”. Ele fomentou este termo na época crucial da experimentação sobre os efeitos de antienvhecimento da tretinoína (6,7).

O reportório dos cosmecêuticos tem-se expandido exponencialmente, por exemplo, com a descoberta dos alfa-hidroxiácidos (AHA) para esfoliação e rejuvenescimento da pele, diferentes formulações de vitamina C tópica e uma vasta lista de antioxidantes, entre outros. A adequação do termo “cosmecêutico” ganhou mais terreno, pois representava uma nova geração de produtos cosméticos, que forneciam efeitos além do simples aprimoramento cosmético, mas não chegava a ser qualificado como medicamento ou produto farmacêutico. A definição mais prática deste termo pode ser um produto cosmético que supostamente possui ação terapêutica capaz de afetar positivamente a pele além do momento de sua aplicação (6).

2. Objetivo

Esta dissertação tem como objetivos identificar os extratos naturais e as respectivas espécies vegetais mais predominantes, com consequente e exponencial interesse como agentes cosméticos no combate ao envelhecimento da pele, bem como as suas vantagens em relação a moléculas químicas atualmente muito utilizadas. Irão ser abordados outros tópicos como estratégias de combate ao envelhecimento da pele.

3. Metodologia

A revisão da literatura foi realizada utilizando bases de dados eletrónicas tais como PubMed e Web of Science. Numa primeira etapa da avaliação, uma estratégia abrangente na pesquisa incluiu a busca de artigos científicos língua inglesa e em língua portuguesa através de palavras-chaves “*Skin anti-ageing plant extracts*” contabilizando os artigos publicados entre 2005 e 8 de fevereiro de 2024.

A busca restringiu-se a artigos de revisão, todos os restantes foram excluídos assim como qualquer estudo que não fosse sobre cosméticos naturais. A segunda etapa foi a análise e interpretação dos dados, orientada pelos itens fundamentais que nortearam a descrição: fitoconstituintes nas plantas listadas e consequentes mecanismo(s) de ação sugerido(s). Foram listadas e descritas as plantas mais predominantes e realizada busca por nomes científicos e comuns bem como as suas propriedades anti-envelhecimento e as suas respectivas metodologias de introdução ou extração de extratos. Os critérios de inclusão foram cosméticos naturais com uma das aplicações cosméticas especificadas. Dado o grande número de artigos, a busca foi refinada concentrando-se em estudos relacionados à cosmética natural. Apenas foram referenciados na bibliografia os artigos que englobassem as seis espécies descritas mais à frente, uma vez que foram as mais mencionadas pelas suas propriedades biológicas sobre o envelhecimento cutâneo. Todos os outros artigos foram somente analisados, mas não mencionados.

4. A pele, a sua composição e estrutura

A pele é um órgão bastante complexo que cobre toda a superfície do corpo humano. Está organizada em três grandes camadas: a epiderme, a derme, a hipoderme e também tecido subcutâneo e anexos cutâneos (glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, cabelos, unhas, etc.). A pele comporta-se como uma barreira, protegendo da intrusão física, química e bacteriológica no corpo, evitando também a desidratação por perda de água por evaporação. A pele permite ainda uma termorregulação através da regulação da vascularização na pele e das glândulas sudoríparas écrinas. Além destas funções vitais, a pele está envolvida no tato e desempenha um papel essencial na vigilância imunológica e na produção hormonal (8).

A epiderme (**Fig.4.1**) é a camada mais superficial e mais biologicamente ativa uma vez que está em contínua renovação. O extrato córneo (camada protetora mais externa) é composto por várias camadas de queratinócitos achatados e anucleados e é semelhante a uma parede, construída com “tijolos” e “cimento” onde nesta analogia os tijolos são os corneócitos individuais, que são a consequência do amadurecimento dos queratinócitos e posterior movimentação dos mesmos até às camadas epidérmicas onde finalmente se tornam corneócitos por diferenciação terminal. O “cimento” é representado pelos lípidos intercorneócitos que incluem ceramidas, ácidos gordos livres e colesterol. Alterações no conteúdo, estrutura ou na proporção destes lípidos irá afetar a função de barreira da pele, o que, por sua vez, levará ao desenvolvimento de doenças de pele. Estes lípidos estruturais não só evitam a perda excessiva de água do corpo, mas também evitam a entrada da maioria das substâncias externas (9,10,11).

A derme é uma camada de estrutura fibrosa, predominantemente rica em colagénio, elastina, fibronectina e proteoglicanos. Está dividida em duas regiões, a derme papilar (mais superficial) e a derme reticular. Ambas as camadas abrigam fibroblastos, miofibroblastos e células com funções imunitárias como macrófagos, linfócitos e mastócitos. Os fibroblastos sintetizam uma matriz extracelular constituída por colagénio, proteoglicanos e fibras elásticas que fornecem a integridade estrutural da derme. As fibras de colagénio conferem firmeza, suporte e estabilidade estrutural ao tecido e a elastina mantém a pele flexível e com elasticidade, proporcionando à pele resistência à tração e propriedades mecânicas, acabando por ser a camada que fornece a maior parte da resistência mecânica à pele (8,10,11).

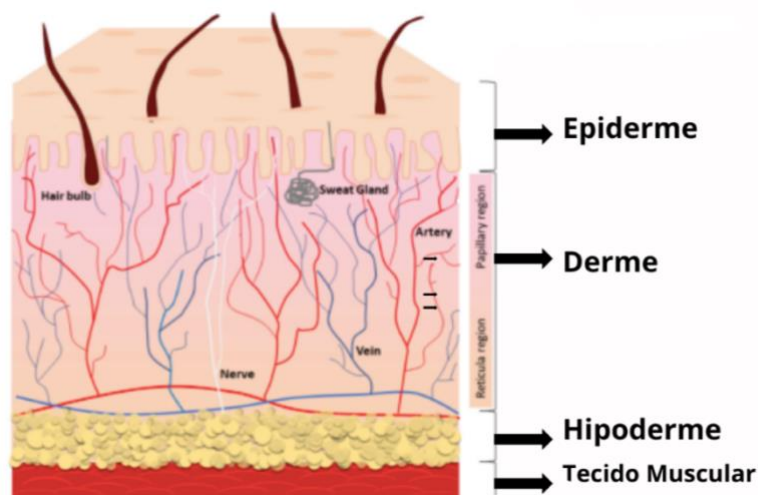


Figura 4.1.Esquema da estrutura da Pele. Adaptado de (15).

A hipoderme é um tecido conjuntivo bem vascularizado e composto maioritariamente por tecido adiposo e desempenha vários papéis fundamentais, tais como isolamento térmico, proteção de órgãos vitais, vasos sanguíneos, nervos, músculos e ossos. Há uma redistribuição significativa da gordura subcutânea no corpo com o aumento da idade, mas em geral o volume subcutâneo do tecido adiposo branco (TABs) diminui com a idade, enquanto o volume do TAB visceral aumenta. Esta perda progressiva de gordura subcutânea desempenha um papel importante na redução da tensão da pele com a idade e a aparência de características comuns associadas à idade. Mais importante ainda, a gordura subcutânea ajuda a proteger a pele de altas tensões mecânicas concentradas nos tecidos ósseos, como os pés. A perda de gordura subcutânea com a idade torna a pele dos pacientes idosos mais propenso a altas pressões mecânicas, isquemia tecidual local e formação de úlceras. A espessura desta camada revela características anatómicas e individuais diferenciadas e que são o espelho do estado nutricional do indivíduo (8,10,11).

Atualmente, considera-se a barreira cutânea da pele dividida em quatro níveis funcionais: a barreira do microbioma, a química, a física e a barreira imunológica. As suas funções passam pela estabilização e restauração da homeostase cutânea e, quando necessário, fornecer medidas de defesa. A barreira do microbioma é a camada mais externa das barreiras cutâneas, compreende diversas comunidades microbianas, que cobrem todas as áreas superficiais da pele, incluindo bactérias, fungos e vírus. A estabilidade desta barreira é

assegurada através de vias de comunicação que existem entre os microrganismos e as células da pele (11,12,13).

A barreira química compreende fatores que contribuem para o pH ácido da superfície e compostos que juntos compõem o ‘fator natural de hidratação’ (FNH), já a barreira física é o extrato córneo e o sistema de junções estreitas e a sua regulação. Acredita-se numa ligação entre a barreira química e a barreira física, uma vez que o FNH também altera o pH e a produção de lípidos do extrato córneo, indicando uma interdependência entre as funções de barreira química e física (11,12).

A barreira imunológica representa a parte final da barreira cutânea e compreende uma variedade de células imunes residentes que habitam na epiderme e na derme e que trabalham juntas para manter a integridade da barreira. Este exército de células imunes deteta com eficiência sinais de perigo microbiano por meio de patógenos e danos associados a padrões moleculares, PAMPs (do inglês *Pathogen-associated molecular pattern*) e DAMPs (do inglês *damage-associated molecular patterns*), respetivamente que são reconhecidos pelos recetores e conseqüentemente é desencadeada uma resposta imunológica adequada e subsequente inflamação tecidual. Além desta ação necessária, também contribuem para a reparação da barreira e garantir a sua homeostase. Dado que as células da barreira imunológica estão distribuídas por toda a pele, esta barreira está altamente interligada com os outros níveis da barreira cutânea (11,12,13).

Os fatores que afetam a integridade da barreira cutânea também podem ser divididos em dois grupos. Por um lado, fatores intrínsecos, como expressão anormal ou mutações genéticas, diferenciação anormal dos queratinócitos, canais de cálcio/potássio e fraco metabolismo lipídico que levarão a danos na barreira cutânea, as alterações do pH da pele ou das hormonas sexuais. Por outro lado, existem também fatores extrínsecos como a poluição do ar e fatores ambientais que podem danificar a barreira cutânea, bem como a limpeza excessiva da pele. Com o aumento da radiação ultravioleta e a neblina excessiva, a pele está cada vez mais exposta a estímulos externos adversos, o que exacerba a quebra da função essencial de barreira da pele (14,15).

5. Envelhecimento e a sua Fisiopatologia

O envelhecimento da pele é um processo natural e complexo que envolve mecanismos intrínsecos e extrínsecos que levam a diversas alterações estruturais e fisiológicas na pele. O envelhecimento intrínseco está associado a fatores genéticos, hormonais, ao envelhecimento cronológico e ao envelhecimento celular causado por fatores como instabilidade genómica, encurtamento dos telómeros e senescência celular. O envelhecimento extrínseco também conhecido como fotoenvelhecimento, resulta da exposição a fatores externos, como poluição ambiental e radiação Ultravioleta (UV). Ambos os mecanismos estão relacionados com as alterações nas propriedades físicas, morfológicas e fisiológicas da estrutura da pele. Os dois processos sobrepõem-se uma vez que resultam de uma deterioração contínua por vários fatores, no entanto têm uma correlação forte ao aumento da produção de radicais livres levando à acumulação de espécies reativas de oxigénio e posteriormente à ocorrência do fenómeno chamado de stress oxidativo. A qualidade da pele vai-se deteriorando com o passar dos anos devido aos efeitos sinérgicos destes fatores cronológicos, do fotoenvelhecimento, deficiências hormonais e fatores ambientais (16,17).

Os sinais mais visíveis do envelhecimento são a pigmentação e descoloração irregular, uma pele mais fina, ressecada e pálida com uma diminuição da elasticidade e da firmeza e a presença de rugas superficiais finas (**Fig. 5.1**) (18,19).

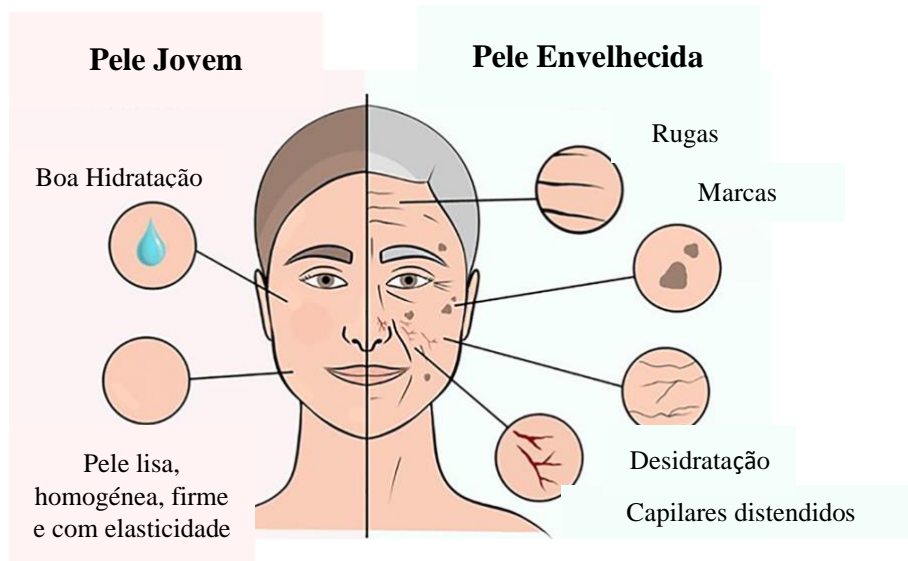


Figura 5.1. Sinais visíveis do envelhecimento. Adaptado de (20).

Clinicamente, o envelhecimento de cada uma das camadas da pele é caracterizado pelo estreitamento da epiderme, achatamento e enfraquecimento da junção dermo-epidérmica (JDE) e diminuição da espessura da derme e da hipoderme bem como uma perda de colagénio e rotura das fibras elásticas. Na pele intrinsecamente envelhecida, as alterações histológicas, que ocorrem dentro da camada de células basais, como a redução do número de fibroblastos que sintetizam o colagénio (perda de colagénio) (**Fig. 5.2**) e vasos sanguíneos que irrigam a pele, levam a um aumento da flacidez e conseqüentemente ao aparecimento das rugas. Já na pele envelhecida extrinsecamente que é exposta ao sol, há uma acumulação de tecido elástico anormal na derme uma vez que a radiação UV induz uma série de processos que irão resultar numa forte deposição de fibras elásticas, que são distróficas e encurtadas. A síntese de colagénio e elastina da pele diminui cerca de 1% a cada ano, aumentando cada vez mais a desorganização do tecido conjuntivo (18,19,20).

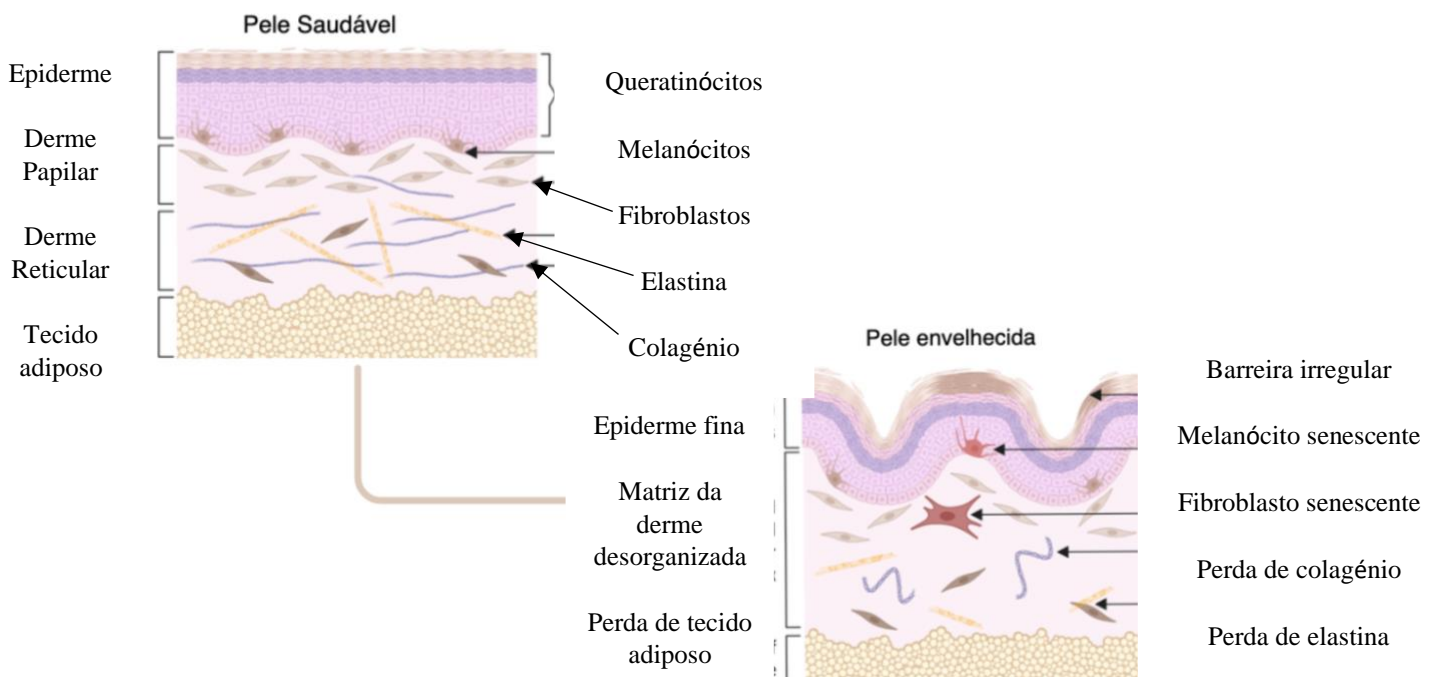


Figura 5.2. Diferenças na anatomia de uma pele saudável para uma pele envelhecida. Adaptado de (21)

A radiação UVA penetra na derme e danifica tanto a epiderme quanto a derme, enquanto a radiação UVB é maioritariamente absorvida pela epiderme, tornando-se ambas fontes importantes associadas à formação de espécies reativas de oxigénio (ERO). O stress oxidativo causado pela produção destas espécies na pele, sob influência da radiação solar, é o principal mecanismo patológico que causa danos à matriz extracelular, bem como o autor principal da fotomutagenese das células da pele, por danos indiretos nos ácidos nucleicos e proteínas, consequentemente responsável pela carcinogénese (**Fig.5.3**). O stress oxidativo crónico causa alterações na estrutura da pele, incluindo uma redução no número de fibroblastos presentes na derme, formação de ligações cruzadas de colagénio e inflamação crónica (22,23).

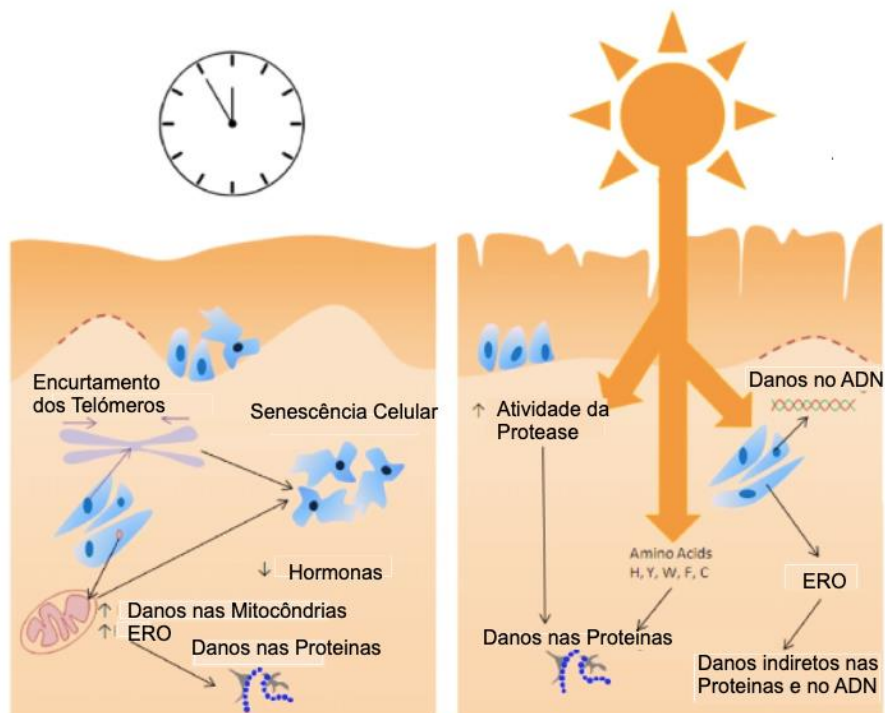


Figura 5.3. Mecanismos do Envelhecimento. Adaptado de (24)

Em resposta a fatores de stress, incluindo danos no ADN, as células entram num estado irreversível de crescimento onde a divisão celular é suspensa, mas sem ocorrer morte celular, que é chamado de senescência celular, levando à acumulação de células senescentes, tanto na epiderme como na derme e por uma escassez significativa de células-tronco/progenitoras. À medida que a idade aumenta, a acumulação em excesso de ERO bem como de queratinócitos, melanócitos e fibroblastos senescentes podem causar várias doenças

relacionadas com a idade e perturbar a homeostase da pele. Esta acumulação desencadeia processos que levam à degradação dos componentes da matriz extracelular (MEC) através da destruição de componentes lipídicos e ceramidas do cimento intracelular do estrato córneo ou através da oxidação de ácidos gordos da membrana celular, podendo até resultar num aumento da permeabilidade da membrana. Aquelas espécies em excesso também vão ser responsáveis pelo aumento da expressão das metaloproteinases da matriz (MPM), que são responsáveis tanto pela degradação do colagénio como também regulam negativamente a produção do colagénio e dos inibidores teciduais de metaloproteinases (ITMP) durante todo o processo de envelhecimento (17,23).

As células possuem um sistema de defesa endógeno contra o stress oxidativo, incluindo por exemplo enzimas como a superóxido dismutase (SOD) e a catalase. No entanto, o potencial antioxidante da pele fica cada vez mais debilitado com o avançar da idade o que resulta numa acumulação de ERO (17,25).

Por norma e segundo vários estudos, os fatores extrínsecos são a principal fonte do envelhecimento da pele e apenas 3% dos fatores responsáveis de envelhecimento são por fatores intrínsecos (26).

6. Combate ao envelhecimento da pele

6.1. Estratégias de combate na atualidade

Atualmente, existem diversas opções não só terapêuticas, mas também preventivas destinadas a combater o envelhecimento da pele (**Fig. 6.1**). Numa primeira abordagem, é essencial consciencializar sobre os efeitos prejudiciais da exposição solar prolongada e desprotegida na pele. Como estratégia de prevenção, é imprescindível o uso de protetores solares com filtros físicos ou químicos de amplo espectro como o óxido de titânio e o óxido de zinco. Numa segunda abordagem, utilizam-se formulações com substâncias ativas que podem retardar ou até mesmo reduzir os sinais e sintomas visíveis do envelhecimento. Exemplos incluem retinoides tópicos, alfa-hidroxiácidos, antioxidantes (como vitamina C, coenzima Q₁₀, vitamina B₃), estrogénios e fatores de crescimento. Neste contexto, há uma variedade de produtos sintéticos para cuidados com a pele que contêm ingredientes ativos. No

entanto, estes ingredientes têm sido associados a diversas reações adversas, desde reações fotoalérgicas a reações de fototoxicidade (23).

Dentro destes ingredientes ativos, estão presentes os antioxidantes, que são definidos como substâncias cuja presença em baixas concentrações em relação ao substrato suscetível à oxidação, reduzem significativamente ou previnem os efeitos nocivos dos radicais livres nos tecidos humanos. São um grupo quimicamente heterogéneo de compostos que podem ser classificados de acordo com a sua estrutura, solubilidade e a cinética das reações em que estão envolvidos. A lista utilizada é vasta e vão desde aqueles solúveis em lípidos que incluem α -tocoferol, β -caroteno, ácido lipóico e ubiquinona (coenzima Q₁₀), como também os antioxidantes solúveis em água como é o caso da glutatona (GSH) e do ácido ascórbico. Além desta distinção existem ainda subgrupos onde se inserem antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) entre outras, e também antioxidantes não enzimáticos como é o caso da vitamina E, vitamina C, β -caroteno e compostos polifenólicos (23,27).



Figura 6.1. Estratégias de combate ao envelhecimento da pele

As enzimas antioxidantes encontram-se em concentrações mais elevadas maioritariamente na epiderme. Especificamente, as moléculas pequenas como vitaminas C e E, glutatona e ubiquinol, e enzimas defensivas, como CAT e SODs estão concentradas nas camadas mais profundas do estrato córneo da epiderme. Do ponto de vista biológico, isto pode corresponder a uma proteção mais cuidada das células da epiderme que residem principalmente na JDE (23).

Muitas formulações tópicas de rejuvenescimento contêm também as vitaminas e derivados das mesmas. Atualmente no mercado os retinóides são as moléculas com mais interesse e cada vez mais exploradas. Dentro desta família dos retinóides, existe a vitamina A (retinol) e seus derivados naturais, como ácido retinóico, retinaldeído e ésteres de retinilo, bem como muitos derivados sintéticos. Estas moléculas têm várias ações, como a renovação celular da pele, uma vez que estimulam a proliferação epidérmica celular, a uniformização da textura e tom, ação despigmentante, aumento da firmeza e redução de poros.

A vitamina B₃ também é um exemplo, cujo termo denota várias moléculas relacionadas, incluindo o ácido nicotínico (niacina) e niacinamida. A niacinamida exerce um efeito anti-inflamatório, sendo altamente utilizada para tratamento da acne. Mais recentemente, tem sido também utilizada para atenuar a resposta inflamatória da pele provocada pela exposição a fatores ambientais, como a radiação UV e poluição, inibindo a senescência celular e mantendo a homeostase epidérmica. Esta molécula é bem tolerada e tem vários efeitos benéficos para o envelhecimento da pele, incluindo uma melhoria na função barreira e diminuição na aparência de sinais de fotoenvelhecimento facial, como a textura, o tamanho dos poros, manchas hiperpigmentadas e tem também uma ação seborreguladora (26,27).

A vitamina C ou ácido ascórbico é um potente antioxidante não enzimático solúvel em água, no entanto uma das maiores dificuldades com produtos com este princípio ativo é a sua instabilidade. Atua não só na remoção dos radicais livres como também repara a vitamina E oxidada. Quando usado topicamente, o ácido ascórbico pode melhorar substancialmente as manifestações mais visíveis do fotoenvelhecimento, reduzindo a rugosidade e enrugamento (26,27).

Apesar dos efeitos notáveis e extremamente benéficos de todos estes constituintes no combate ao envelhecimento da pele, muitos deles e principalmente os retinoides são também os autores de vários efeitos colaterais, desde irritações cutâneas, secura, descamação, fototoxicidade devido à sua sensibilidade ao sol, o que torna estas moléculas nem sempre tão apelativas ao público (26,27).

Uma terceira abordagem de atuar no envelhecimento de pele, já exige mecanismos mais invasivos, como o uso de lasers, radiofrequência, restauração (redistribuição) de gordura e perda de volume, aumento e contorno da pele e injeção de agentes de enchimento e de toxina botulínica (Botox). Estes procedimentos que são também uma opção com um interesse muito grande na atualidade, no entanto com encargos monetários maiores e nem sempre ao acesso de toda a população. Vale destacar que este último procedimento funciona bloqueando a neurotransmissão, o que leva à paralisação muscular localizada, impedindo assim a contração do músculo por um período de 3 a 4 meses. Dessa forma, a pele não se dobra, o que ajuda a suavizar e corrigir rugas de expressão ou de outro tipo. Contudo, o uso deste método pode acarretar diversos riscos, como dor e edema no local da injeção, reações alérgicas, fraqueza muscular, visão dupla e turva, entre outros (26).

6.2.Mecanismo dos extratos naturais como agentes de anti-envelhecimento

Nos últimos anos, o interesse pela saúde e cuidados com a pele expandiu-se significativamente, levando a uma crescente procura por determinados extratos vegetais eficazes. A utilização de produtos naturais no combate ao envelhecimento tem-se tornado cada vez mais popular, devido a diversas vantagens, que incluem não só benefícios para a saúde, mas também preocupações ambientais e éticas (28).

Os compostos bioativos derivados de plantas, originados do metabolismo vegetal, geralmente exibem propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antibacterianas, além de apresentarem potencial de anti-envelhecimento. Conhecidos como metabolitos secundários, esses compostos químicos não participam diretamente dos processos normais de crescimento das plantas, sendo produzidos em resposta a qualquer tipo de stress biótico ou abiótico, estímulos específicos ou condições ambientais adversas, como por exemplo a proteção da

planta contra radiação UV ou predadores. Esses compostos naturais podem ser classificados em vitaminas, polifenóis, terpenoides, entre grupos (29).

O termo “polifenóis” inclui uma grande família de metabolitos secundários. Os polifenóis podem ser agrupados com base no número de anéis aromáticos presentes e os substituintes ligados aos anéis da estrutura básica. A classificação básica dos polifenóis pode ser dividida em flavonóides e compostos não-flavonóides. Os flavonóides são os mais diversos e também o maior grupo de polifenóis. Estes ainda incluem subclasses como flavanóis, flavonas, antocianidinas e isoflavonas (**Fig.6.2.**) A estrutura química dos compostos polifenólicos é a responsável pelas suas propriedades redutoras, que lhes permite atuar como antioxidantes e eliminadores de radicais livres, devido à presença de grupos hidroxilo ligados ao anel aromático. Estas estruturas atuando como antioxidantes têm sido descritas com uma ação protetora sobre os efeitos de envelhecimento da pele (30,31).

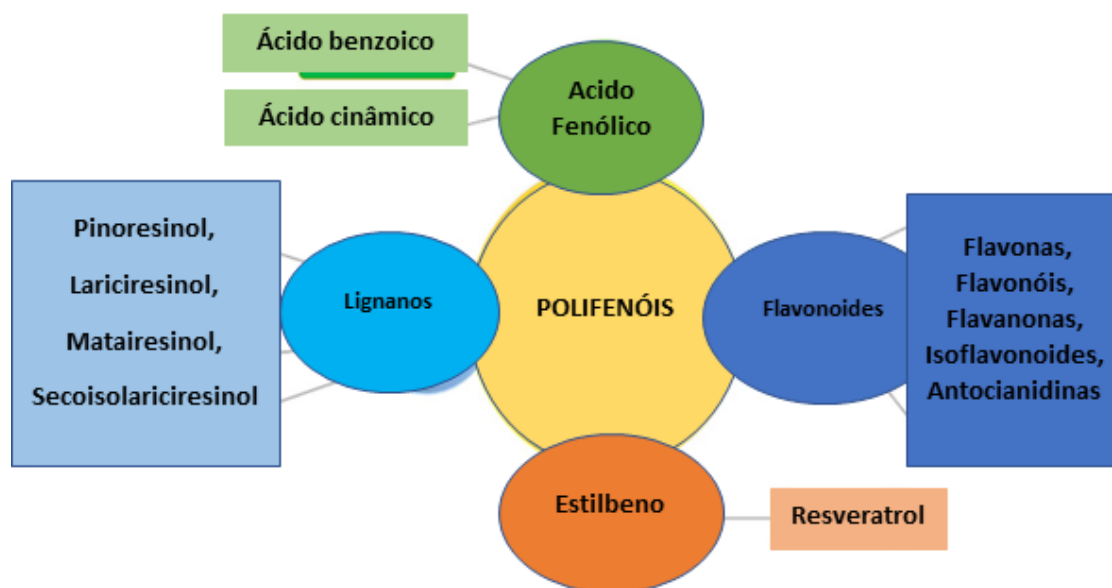


Figura 6.2.Classificação dos compostos fenólicos. Adaptado de (27)

Os compostos fenólicos estão presentes em vários produtos naturais como uva, chá verde, açafrão, alcaçuz, café, tomilho, alecrim e orégão. Pode ainda haver extratos responsáveis pela promoção da síntese de colagénio na pele e ainda algumas plantas também

podem aumentar a firmeza e elasticidade da pele, um efeito que pode ser atribuído a propriedades sinérgicas, como antioxidantes, anti-inflamatórias e protetoras contra os raios UV. Ainda é possível afirmar que algumas moléculas foram também estudadas pelo seu potencial como agentes branqueadores, devido às suas características clareadoras. Outro mecanismo importante, envolve a proteção da matriz cutânea através da inibição da degradação enzimática. Compostos naturais de plantas que são filtros UV seguros e eficazes, são ingredientes potenciais para proteção solar, uma vez que têm maior assimilação de UV e capacidades antioxidantes quando comparadas aos produtos sintéticos. Linhanos, melanina, silimarina são exemplos de filtros solares naturais de alta proteção solar sem qualquer filtro UV físico ou químico (4,31,32).

No entanto, devido ao baixo rendimento na produção dessas moléculas, diversas alternativas têm surgido com o apoio da química de síntese e seu contínuo desenvolvimento, além da descoberta de tecnologias microbianas e engenharia fúngica (produção heteróloga), bem como o avanço das técnicas de cultivo de tecidos vegetais. É amplamente reconhecido que os metabolitos secundários frequentemente representam menos de 1% do peso seco da planta, tornando a colheita natural geralmente inviável para obter quantidades adequadas desses compostos. A colheita de espécies espontâneas enfrenta várias limitações, como a disponibilidade sazonal dos materiais vegetais, suas taxas de crescimento e desenvolvimento, e a abundância das espécies na natureza. Além disso, a produção de compostos bioativos a partir da colheita natural de espécies espontâneas é frequentemente insatisfatória, pois a produção desses compostos pode ocorrer apenas sob condições específicas ou em determinados estágios de desenvolvimento da planta (31).

6.3.Vantagens dos extratos naturais

O mercado global de cosméticos está projetado para exceder 800 bilhões de dólares anuais, com uma taxa de crescimento anual em torno de 7%. Uma parte cada vez maior desse mercado é composta por produtos naturais, o que indica uma crescente consciencialização dos consumidores sobre os benefícios para a saúde dos ingredientes naturais. A utilização de extratos vegetais tem várias vantagens na indústria dos cosméticos, entre delas, um menor risco possível de efeitos adversos, por tenderem a ser compatíveis com a fisiologia da pele humana. Têm eficácia comprovada, pois diversos estudos têm demonstrado a eficácia de

ingredientes naturais na melhoria da aparência da pele e na redução dos sinais de envelhecimento (32,33,34).

Ao nível da sustentabilidade e impacto ambiental, a utilização destes ingredientes naturais e renováveis tende a ser mais sustentável e menos prejudicial ao meio ambiente. A produção de cosméticos naturais frequentemente envolve práticas agrícolas sustentáveis e métodos de extração que minimizam o impacto ambiental (33,35).

Muitos produtos naturais têm sido utilizados há séculos em práticas de medicina tradicional e cuidados com a pele. Esta longa história de uso confere uma credibilidade e segurança adicionais, refletindo o conhecimento acumulado ao longo de gerações apenas mais aprofundado. A transparência e simplicidade, produtos naturais frequentemente têm formulações mais simples e facilmente perceptíveis, o que facilita a compreensão dos ingredientes por parte dos consumidores, e aumentando a confiança e a satisfação dos usuários (32).

Os seus benefícios multifuncionais é uma das grandes vantagens destes extratos naturais, os ingredientes naturais têm múltiplos benefícios e muitas vezes atuam por meio de vários mecanismos e conseqüentemente exercem efeitos em mais do que um alvo em simultâneo, um exemplo disto é a aloe vera (*Aloe barbadensis* var. *chinensis*) que ajuda a acalmar a pele, promover a cicatrização e hidratar ao mesmo tempo (32,35).

Muitos ingredientes naturais são mais facilmente reconhecidos e metabolizados pelo corpo humano, tornando-os potencialmente mais eficazes e menos propensos a causar desequilíbrios na pele. Um exemplo, produtos com ingredientes à base de plantas são benéficos para pessoas com pele sensível, que não podem utilizar protetores solares químicos sintéticos. Embora existam diversos cosméticos anti-alérgicos para pele sensível, as opções de proteção solar ainda são limitadas. Atualmente, sabe-se que os cosméticos com filtros naturais são mais apropriados para esse tipo de pele, sendo menos irritantes e mais fáceis de adaptar. Nas últimas décadas, com o aumento da consciencialização sobre os efeitos da radiação UV e a incidência de cancro da pele, a procura por agentes menos tóxicos tem crescido, uma vez que a eficácia e a segurança da maioria dos constituintes dos filtros solares artificiais são prejudicadas pela sua foto-estabilidade, toxicidade e danos aos ecossistemas marinhos (36,37).

Ao longo dos anos, e devido à elevada e constante procura por estes ingredientes a indústria cosmética tem investido cada vez mais na inclusão de compostos ativos naturais nas suas fórmulas e, portanto, é uma área com um interesse exponencial e cada vez mais investigada.

7. Extratos naturais e as suas propriedades anti-envelhecimento

7.1. *Camellia sinensis* (L.) Kuntz

A nível taxonómico, a espécie *Camellia sinensis* (**Fig. 7.1.**) pertence à família *Theaceae*, oriunda dos países asiáticos, e mundialmente conhecida como a planta do chá. O chá é frequentemente classificado de acordo com o grau de fermentação do material utilizado, chá não fermentado (chá verde e branco), chá parcialmente fermentado (chá oolong) e chá extensivamente fermentado (chá preto). O chá é produzido a partir das folhas e brotos de *C. sinensis* e tem sido utilizado na medicina tradicional chinesa desde a antiguidade para dores de cabeça e corpo, digestão, depressão e também para aumentar a expectativa de vida (38,39,40).



Figura 7.1. *Camellia sinensis*. Retirado Jardim Botânico UTAD | Espécie *Camellia sinensis* Available from: https://www.jb.utad.pt/especie/Camellia_sinensis (<p>Imagem da espécie <i>Camellia sinensis</i> por Cerlin Ng do Jardim Botânico UTAD, Flora Digital de Portugal.</p>

O chá verde possui uma composição química bastante complexa, contendo diversos compostos bioativos, dos quais cerca de um terço são polifenóis, o conteúdo total de polifenóis nas folhas de chá varia de aproximadamente 20% a 40%, dependendo da subespécie da planta e da localização geográfica. Desses, os flavonoides, especialmente as catequinas, são os principais componentes químicos. O chá verde e o chá branco são os contêm mais catequinas e seus derivados do que os outros produtos de chá (38,39).

O chá é hoje um assunto de interesse devido ao seu efeito comprovado com propriedades antioxidantes, fototoxicidade e com capacidade de reparar danos UV e, apresentando capacidade de prevenir e/ou tratar a rugosidade da pele, descamação, suavidade e enrugamento. Esta atividade do chá acredita-se que seja devido às catequinas, que são os mais importantes polifenóis no chá. As 2 principais catequinas presentes nas folhas de chá verde são a epigalocatequina (EGC) e EGCG (epigalocatequina-3-galato) (**Fig.7.2**), que é a mais abundante, no entanto, ambas provaram ser potentes inibidores da collagenase e da elastase como descrito em inúmeros estudos (41,42,43,44,45). Em comparação, o chá preto e oolong têm mais teaflavinas, como a teaflavina-3,3'-digalato (TFDG), que são geradas a partir de catequinas por meio da oxidação enzimática que ocorre durante a fermentação (38).

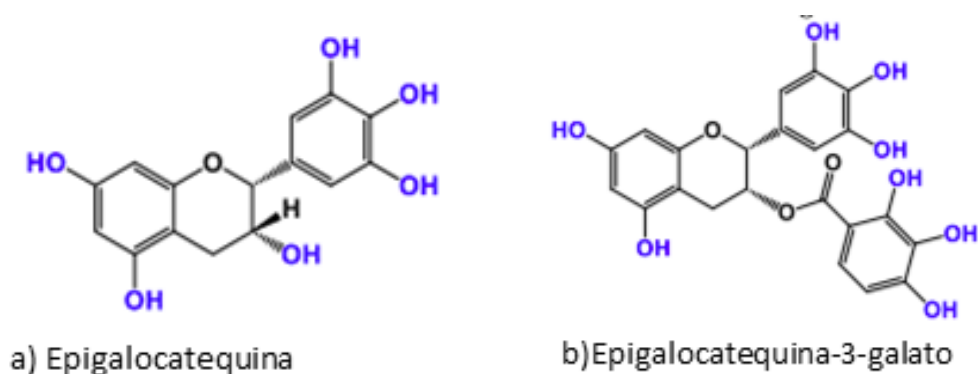


Figura 7.2. Estrutura das catequinas predominantes nas folhas de chá verde.

A característica única da produção de chá verde é que o processamento das folhas de chá não envolve qualquer forma de fermentação (**Fig 7.3**). As folhas recém colhidas de chá são brevemente aquecidas num recipiente ou a vapor sem quaisquer aditivos. O breve aquecimento, inativa a enzima polifenol oxidase, preservando assim as atividades antioxidantes dos polifenóis. Por outro lado, o chá preto é produzido através da fermentação/oxidação das folhas e apresenta alto teor de cafeína e taninos, bem como de polifenóis mais complexos, como é o caso das tearubiginas e teaflavinas que lhe conferem a cor vermelho acastanhado. Os polifenóis são facilmente extraídos das folhas por água ou solventes orgânicos, como metanol e etanol (47,48).

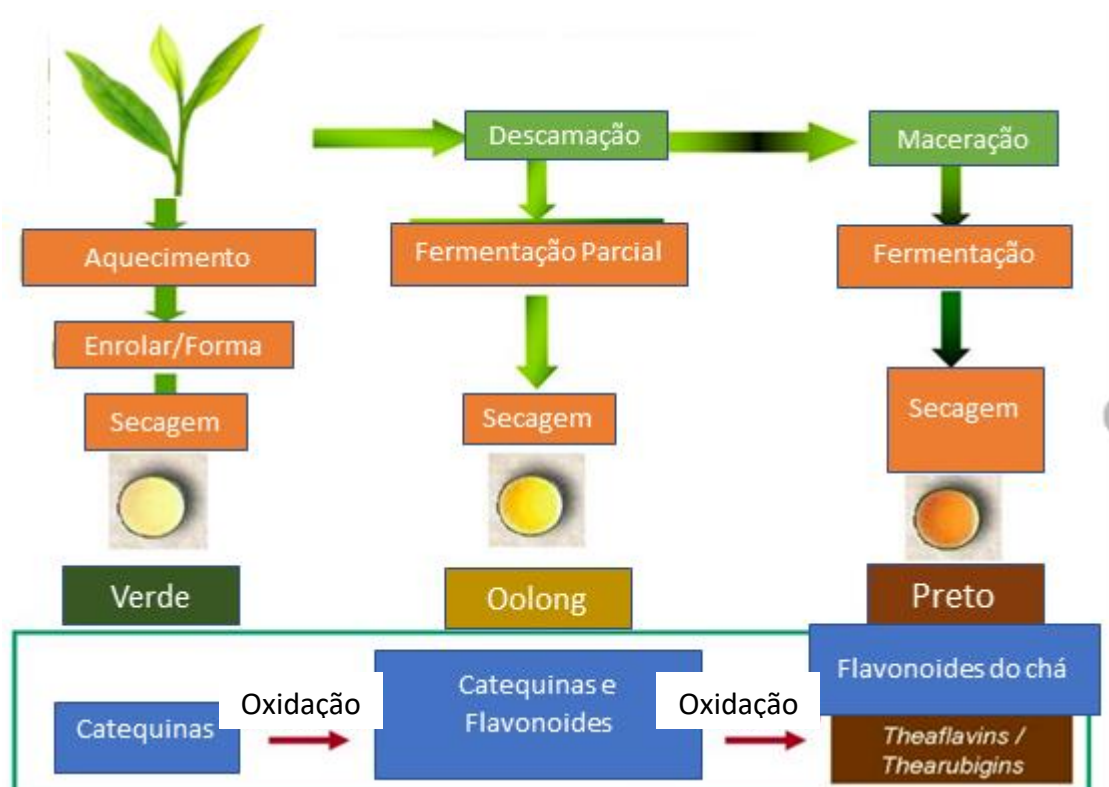


Figura 7.3. Esquema dos diferentes métodos de extração e processamento da espécie *Camellia sinensis*. Adaptado de (49)

7.2. *Centella asiatica* (L.) Urban

Centella asiatica (L.) Urban (**Fig.7.4**) é uma planta medicinal pertencente à família *Apiaceae*, comumente conhecida como centela, nativa de países do Sudeste Asiático, como Índia, Sri Lanka, China, Indonésia e Malásia, bem como África do Sul e Madagáscar e é amplamente usada na medicina ayurvédica na Índia há quase 2000 anos por causa das suas propriedades neurofarmacológicas. Na Ayurveda, ela foi reconhecida como uma das principais plantas para revitalizar os nervos e células cerebrais e tem sido amplamente administrada no tratamento de distúrbios como a depressão. Partes de *C. asiática* eram consideradas úteis nas doenças da pele sendo usada na medicina do sistema indígena como um tônico. Embora a folha tenha recebido importância inicialmente na farmacopeia tradicional da Índia, muitos pesquisadores modernos têm defendido o uso da planta inteira, raiz, galhos, folhas e sementes na medicina (50,51).



Figura 7.4. *Centella asiatica* (L.) Urban. Adaptado de (52)

C. asiatica é rica em glicosídeos triterpênicos pentacíclicos (também chamados de saponinas) e a eficácia medicinal da planta é principalmente atribuída aos seus constituintes ativos primários, ácido asiático e ácido madecássico, e seus respectivos glicosídeos, asiaticosídeo e madecassosídeo (**Fig. 7.5**), que comprovadamente exibem altos níveis de capacidade de eliminação de radicais livres e forte potencial redutor. *C. asiatica* L. também é rica em vitamina C, vitamina B₁, vitamina B₂, flavonoides e hidratos de carbono (53,54,55).

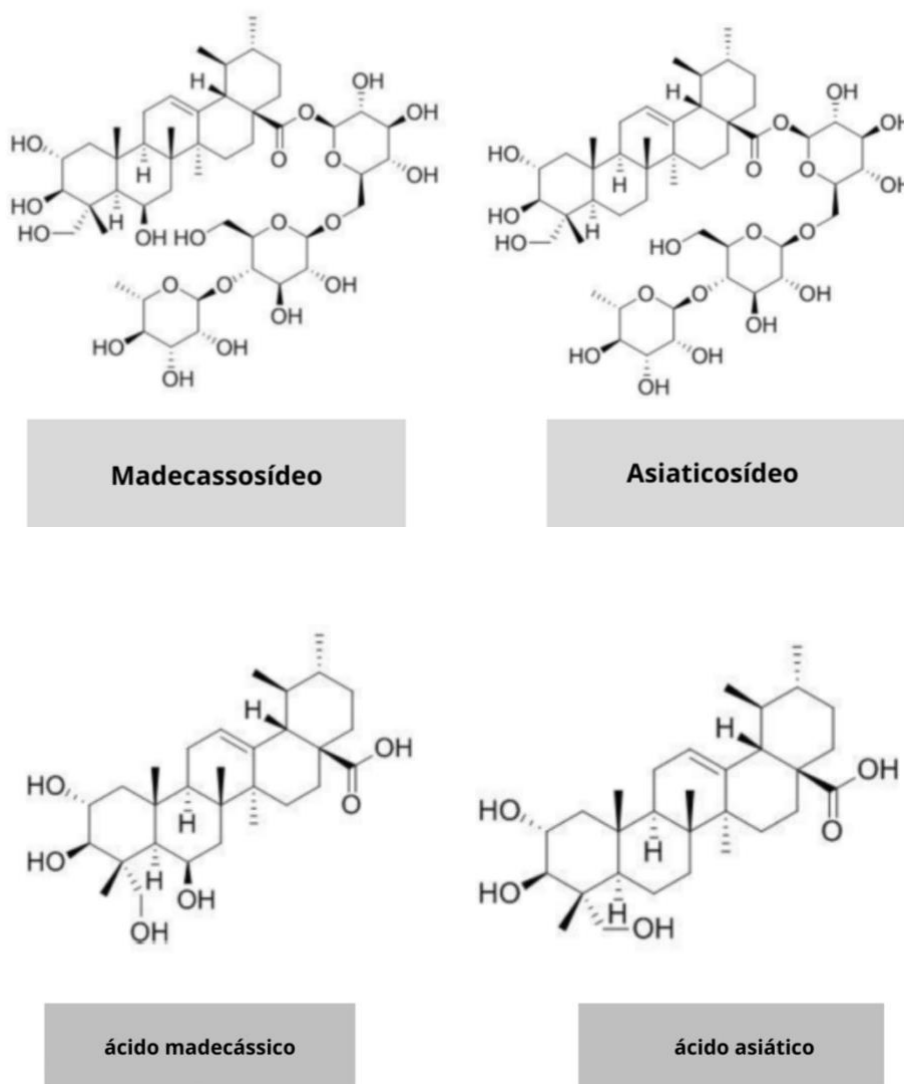


Figura 7.5. Estrutura química dos principais constituintes da *C. asiatica*. Adaptado de (53)

Além da fitoterapia, a centela também é amplamente utilizada em cosmetologia, onde as suas propriedades rejuvenescedoras e regeneradoras são apreciadas. A espécie *C. asiatica*

tem várias ações farmacológicas, como aumento da hiperplasia celular e produção de colagénio tipo I no local de lesões, além de auxiliar na reticulação do colagénio e aumento da resistência à tração. Especificamente, o asiaticosídeo apresentou atividades anti-hialuronidase e anti-elastase em inúmeros estudos bem como demonstrou induzir a síntese de colagénio tipo I em células de fibroblastos dérmicos humanos, sendo, portanto, utilizada pelas suas propriedades a nível do envelhecimento da pele (55,56,57,58).

Tratamentos tópicos usando madecassosídeo e asiaticosídeo mostraram melhorias significativas nos casos de hiperpigmentação, fotoenvelhecimento da pele, celulite, estrias e rugas peri-oculares. O mecanismo de ação dos extratos desta espécie e dos seus metabolitos ativos no tratamento de doenças de pele é principalmente anti-inflamatório, antioxidante e enfraquecimento do dano às mitocôndrias devido ao stress oxidativo.

7.3. *Panax ginseng* C. A. Mey.

Panax ginseng (Fig.7.6) pertence à família *Araliaceae*, e tem sido explorado como uma planta medicinal oriental de vários países da Ásia, principalmente Coreia, China e Japão, para tratar diversas doenças há mais de 2000 anos devido à sua ampla gama de atividades biológicas e farmacológicas. Desempenha um papel significativo na melhoria da imunidade, no tratamento de doenças cardiovasculares e tem atividades anti tumorais e antidiabéticas (48,60,61).

P. ginseng é também conhecido por ser um produto tradicional chinês para cuidados com a pele e beleza, sendo amplamente reconhecido pelos seus benefícios clareadores, antirugas e de combate ao envelhecimento. Desde a década de 1980, tem sido usado em cosméticos, sendo hoje uma das matérias-primas mais utilizadas nesse setor. Comprovadamente eficaz, o ginseng não apenas potencializa a atividade das enzimas antioxidantes da pele, como também eleva o nível de colagénio, reduzindo o aparecimento de rugas. Além disso, oferece proteção aos queratinócitos e fibroblastos dérmicos contra danos causados por raios UV e inibe a produção de melanina, contribuindo para o clareamento da pele (61).



Figura 7.6. *Panax ginseng*: partes aéreas e raiz. Adaptado de (62)

P. ginseng pode ser classificado como ginseng branco ou ginseng vermelho, consoante as suas condições de processamento (**Fig.7.7**), e presume-se que cada um deles tenha diferentes metabolitos secundários ativos. O ginseng branco é feito a partir da desidratação da raiz de ginseng através da secagem natural da matéria-prima à luz solar sem qualquer processo de aquecimento, já o ginseng vermelho é feito através do ginseng cru por cozimento a vapor e secagem por um período mais longo, um processo que se acredita aumentar a sua bioatividade uma vez que o processo de tratamento térmico pode gerar ginsenosídeos raros e por isso é o processamento de escolha no que toma à produção de cosméticos (48,63).

Os principais componentes do ginseng e os responsáveis pelas suas propriedades são os ginsenosídeos, que são saponinas triterpénicas responsáveis pelo metabolismo biológico. Os principais ginsenosídeos (Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re e Rg1) (**Fig. 7.8**) representam cerca de 80% dos componentes do ginseng, e o ginsenosídeos menores (F1, F2, Rg3, Rh1, Rh2, composto Y, composto Mc e composto K) estão ausentes ou presentes em baixas concentrações (60,61).

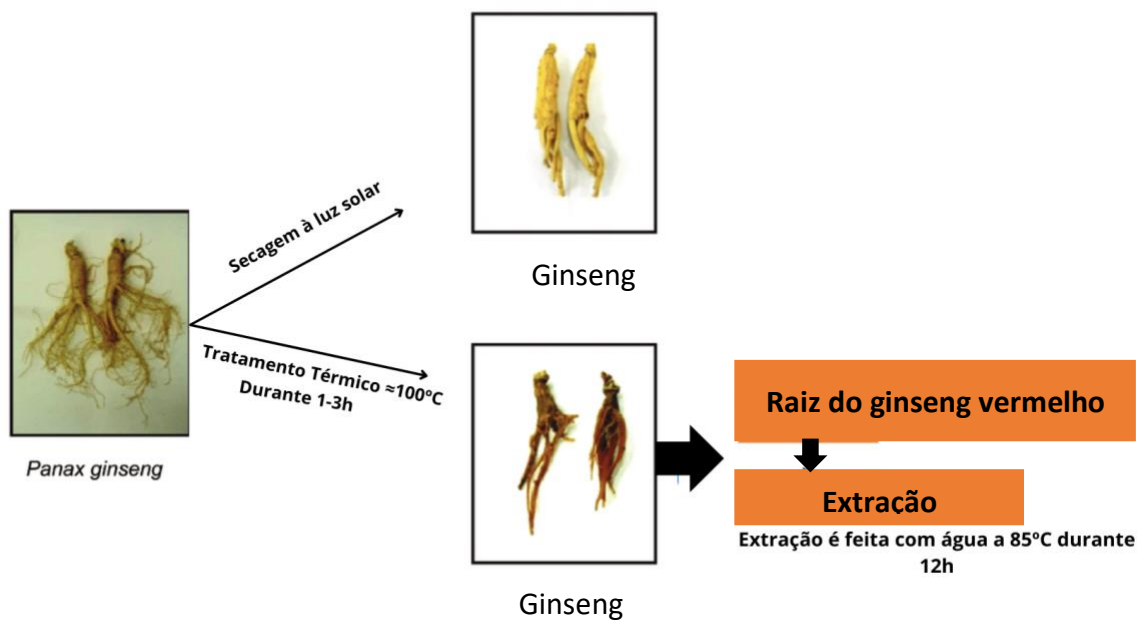


Figura 7.7. Classificação de *Panax ginseng* por métodos de processamento térmico e extração do ginseng vermelho para produção de cosméticos. Adaptado de (70).

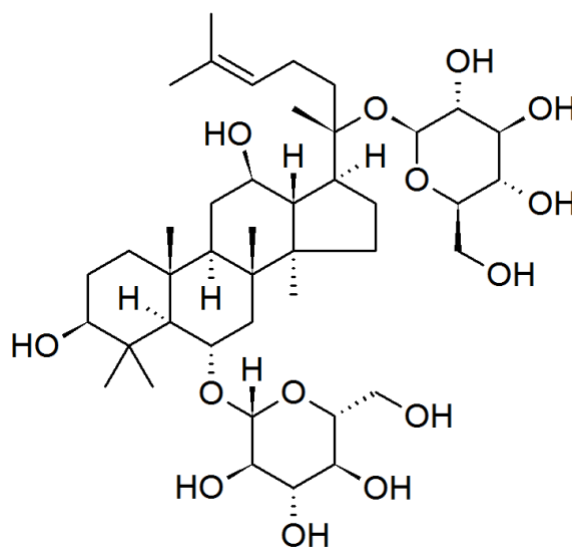


Figura 7.8. Estrutura química do ginsenosídeo Rg1.

O **Quadro 7.1** representa as diferenças entre os vários tipos de ginsenosídeos presentes no ginseng.

Quadro 7.1: Diferenças nos principais ginsenosídeos dependendo dos grupos funcionais. Adaptada de (65)

Ginsenosídeo	R1	R2	R3
Rb1	O-Glc-Glc	H	O-Glc-Glc
Rb2	O-Glc-Glc	H	O-Glc-Arap
Rc	O-Glc-Glc	H	O-Glc-Araf
Rd	O-Glc-Glc	H	O-Glc
Re	OH	O-Glc-Rah	OH
Rg1	OH	O-Glc	OH

Existem vários estudos sobre as atividades farmacológicas do extrato de ginseng e ginsenosídeos em relação ao envelhecimento da pele. O ginsenosídeo Rb1 exibe atividades de anti-envelhecimento na pele que resultam de um aumento da produção de colagénio tipo I e da supressão da apoptose induzida por UV. O efeito fotoprotetor também foi relatado em ensaios clínicos usando o extracto do ginseng, modificado por enzima, após a incubação do extrato de etanol de *P. ginseng* com uma ginsenosídeo- β -glucosidase. Estas propriedades protetoras foram atribuídas à presença dos ginsenosídeos Rg1 e F2. A fotoproteção da pele também foi associada ao ginsenosídeo Rb1 e composto K, um metabolito do ginsenosídeo Rb1. No que toca à pigmentação da pele, o ginseng em diferentes formulações pode inibir a melanogénese atuando nos diversos componentes da produção de melanina, induzindo um clareamento da pele, efeito por diferentes mecanismos de ação, principalmente como inibidor da tirosinase, enzima que provoca a oxidação de compostos fenólicos originando pigmentos. Os efeitos de inibição da melanogénese foram atribuídos à presença no *P. ginseng* dos ginsenosídeos Rb1, F1, Rh23, CY e Rf. Todas estas propriedades indicam que *P. ginseng* é uma fonte rica em vários compostos ativos com potenciais propriedades de anti-envelhecimento da pele (66,67,68,69).

7.4. *Rosmarinus officinalis* L.

Rosmarinus officinalis L. (**Fig.7.9**), conhecido popularmente como alecrim, pertence à família *Lamiaceae* e é encontrado principalmente na região mediterrânea. O seu uso remonta à era dos faraós, quando os antigos egípcios o utilizavam juntamente com a camomila, mirra e tomilho para proteger a pele do calor intenso do deserto. O alecrim tem uma longa tradição na fitoterapia, sendo empregue como antiespasmódico, diurético, anti-reumático e antiepiléptico. Esta espécie também demonstrou eficácia no tratamento de problemas respiratórios, infeções de pele e na promoção da cicatrização de feridas. Foi durante a Segunda Guerra Mundial, que as folhas de alecrim eram queimadas para desinfetar hospitais (71,72,73).



Figura 7.9. *Rosmarinus officinalis* L. Retirado Jardim Botânico UTAD | Espécie *Rosmarinus officinalis* L. Available from: https://www.jb.utad.pt/especie/Rosmarinus_officinalis_var_officinalis

Além disso, o alecrim também tem sido amplamente utilizado nas indústrias de cosméticos nas últimas duas décadas, o potencial de *R. officinalis* e seus metabolitos bioativos foram extensivamente investigados em estudos *in vitro* e *in vivo*, pelas suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, cicatrizantes e anti-envelhecimento, com promissores efeitos

terapêuticos no fotoenvelhecimento induzido por UV e envelhecimento cutâneo induzido pela poluição (71,72,73).

Muitas metabolitos foram identificadas como responsáveis pelos efeitos biológicos e que estão presentes quer em extractos quer no óleo essencial. Os mais notáveis, e de maior interesse científico, são os polifenóis dos quais o ácido rosmarínico; diterpenos fenólicos, dos quais ácido carnósico e carnosol são os mais relevantes do ponto de vista terapêutico e flavonóides como diosmina, todos presentes em extratos (**Figura 7.10**) (71,73).

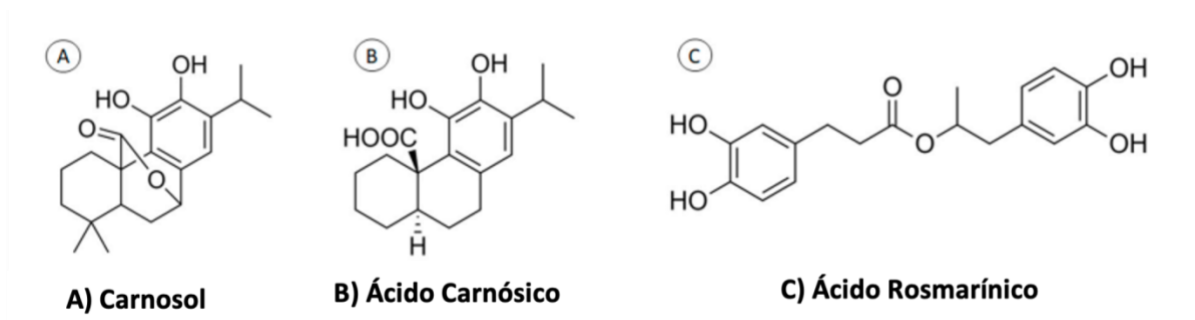


Figura 7.10. Estrutura química de alguns metabolitos secundários de *R. officinalis*

Extratos etanólicos e aquosos de *R. officinalis* são os exibem maior conteúdo fenólico e maior atividade antioxidante e que têm sido positivamente associados com uma maior atividade anti-envelhecimento, sendo o ácido rosmarínico, detetado neste tipo de extratos, como um dos principais compostos com reconhecido poder antioxidante, devido à sua capacidade de eliminação de radicais livres assim como a sua capacidade de inibir o aumento dos níveis de metaloproteinase-9 ativa (MPM-9), formação e redução da perda de filagrina. Esta perda é induzida pela exposição dérmica ao escape fumos de motores diesel, causando um envelhecimento induzido pela poluição. O extrato de *R. officinalis* também evidencia uma boa inibição da atividade da elastase e apresentou leves efeitos de anticolagenase e anti-hialuronidase (71,73 74,75,76,77).

Outros componentes como o ácido cafeico, ácido ferúlico e carnosol também têm sido descritos como fotoprotetores, uma vez que apresentam capacidade para proteger os principais componentes da MEC contra danos da radiação induzida por UVB. O papel fotoprotetor no envelhecimento cutâneo induzido por radiação UV, deve-se a uma regulação negativa tanto dos níveis basais de metaloproteinase de matriz-1 (MPM-1) quanto à transcrição de MMP-1 induzida por UVA/UVB em fibroblastos dérmicos (73,75).

7.5. *Curcuma longa* L.

Curcuma longa L (Fig. 7.11), mais conhecida por curcuma, é uma especiaria de coloração amarela oriunda do Sudeste Asiático e pertencente à mesma família *Zingiberaceae*. Quando seca e em pó, a curcuma é amplamente utilizada como tempero e corante em diversos produtos, incluindo têxteis, produtos farmacêuticos, confeitaria e cosméticos. O género *Curcuma* inclui várias espécies, como *C. longa*, *C. alismatifolia*, *C. amarissima*, *C. cesia* e *C. prakasha* (77,78).



Figura 7.11. *Curcuma longa* L. Retirado Jardim Botânico UTAD | Espécie *Curcuma longa* L. Available from: https://www.ib.utad.pt/especie/Curcuma_longa

A curcumina (Fig. 7.12), o principal princípio ativo de *C. longa*, é um composto polifenólico que é extraído dos rizomas. Numerosos estudos foram feitos sobre a curcumina devido à sua ampla gama de atividades biológicas, descobriu-se que tem propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, efeitos antidepressivos, antioxidantes, anticancerígenos sendo amplamente utilizada para tratar várias doenças, incluindo algumas de pele, por exemplo, acne, alopecia, melanoma, psoríase e para cicatrização de feridas. Além da curcumina, a cúrcuma contém outros compostos secundários, como desmetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina (77,78).

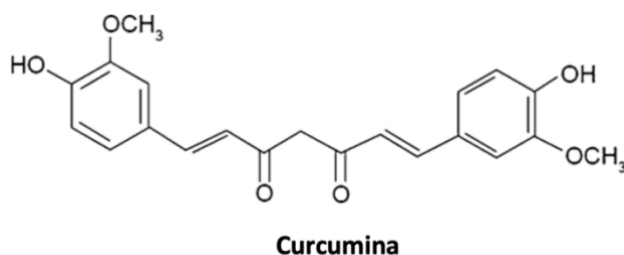


Figura 7.12...Estrutura química da curcumina.

Devido às suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, a curcumina tem sido utilizada na indústria da beleza há muitos anos como sendo um antioxidante robusto e com grande potencial para reduzir danos induzidos pela formação de espécies reativas de oxigênio, desempenhando um papel significativo na limitação dos processos de envelhecimento da pele. Tem também efeitos positivos contra a toxicidade promovida pela radiação UV, inflamação, queda de cabelo, cuidados com os lábios e com as unhas e exibe atividade inibitória de elastase (78,79,80,81,82).

A curcumina pode ser obtida de duas maneiras: sinteticamente e por extração da planta. Esta extração ainda representa o método mais económico de produção de curcumina. A extração pode ser por maceração utilizando o solvente de extração. A curcumina apresenta pouca solubilidade em meio aquoso devido à sua natureza lipofílica. Estudos tentaram encapsular a curcumina em sistemas de nanoemulsão para resolver esta limitação significativa e melhorar a sua bioatividade através do aumento da biodisponibilidade. Isto é feito para aumentar a absorção ou permeabilidade da curcumina no estrato córneo para distribuição local e sistémica, bem como para biodisponibilidade tópica. O encapsulamento da curcumina foi descrito para melhorar a sua libertação e aumentar a sua atividade antioxidante, em particular, para nanoformulações que tenham como objetivo específico cessar o processo de envelhecimento no estrato córneo. Além disso, formulações carregadas de curcumina podem ser utilizadas para administrar curcumina tópica profundamente dentro e através dos folículos capilares (77,78).

7.6. *Vitis vinifera* L

Vitis vinifera L (**Fig.7.13**) pertence à família *Vitaceae* e é mais conhecida como videira, a planta da uva. É economicamente uma das mais importantes plantações a nível do mediterrâneo, uma vez que tem sido usada desde a Idade Média principalmente para a produção de vinho, para a qual se consome a maior parte das uvas colhidas. Possui propriedades antioxidantes, antibacterianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas. Além disso, apresenta também propriedades cardioprotetoras, hepatoprotetoras e neuroprotetoras. *V. vinifera* é uma fonte rica em metabolitos secundários, particularmente flavonóides, ácidos fenólicos, antocianinas, ácidos gordos, aminoácidos, vitaminas e derivados de estilbenos (83,74).



Figura 7.13. *Vitis vinifera* L. Retirado Jardim Botânico UTAD | Espécie *Vitis vinifera* L. Available from: https://www.jb.utad.pt/especie/Vitis_vinifera

V. vinifera também é utilizada como ingrediente ativo na indústria cosmética, o que é determinado principalmente pelas suas valiosas propriedades antioxidantes, antibacterianas e condicionadoras da pele, uma vez que a videira e as uvas contêm um número de substâncias nutricionalmente valiosas e antioxidantes sendo consideradas eficazes na melhoria dos sinais clínicos do envelhecimento da pele e, portanto, são objeto de grande interesse científico (**Quadro 7.2**). Atualmente, a produção de cosméticos à base de extratos de *V. vinifera* é

particularmente popular nos países do sul e centro da Europa, Estados Unidos, China e Coreia do Sul. É de notar que os extratos ou óleo de *V. vinifera* demonstram capacidade de hidratação, bem como propriedades anti-envelhecimento, que são confirmadas pelo número crescente de cosméticos contendo estas matérias-primas (83,84,85,86).

Os estudos científicos demonstraram que a atividade biológica da *V. vinifera* e consequentemente a sua ação antioxidante e efeitos de anti-envelhecimento na pele é determinada pela presença de elevados teores de polifenóis, principalmente flavonóides (por exemplo, quercetina, kaempferol), derivados de catequinas, antocianinas e estilbenóides (por exemplo, *trans*-resveratrol, *trans*- ϵ -viniferina). O extrato de casca de uva foi investigado pela sua capacidade protetora na formação de rugas cutâneas induzidas pela radiação ultravioleta (UVB). Esta atividade é exibida pelo conteúdo total de fenólicos, antocianinas e flavonóides totais. O extrato de folhas de *V. vinifera* também demonstrou uma indução significativa de sirtuína 1 (SIRT1) e proteína de choque térmico 47 (HSP47) sob condições normais e condições UV, além disso, foram observadas alterações na metilação do DNA o que comprova claramente o efeito protetor do extrato de *V. vinifera*, possivelmente associado a uma regulação transcricional dos genes de anti-envelhecimento da pele. Foi também observado que o extrato de folhas de *V. vinifera* reduziu a atividade da tirosinase exibindo assim um efeito de clareamento da pele (83,84,85,86).

Quadro 7.2:Atividade biológica de *V. vinifera* com aplicação direta em cosmetologia.

Atividade Biológica	Material da planta	Mecanismo de ação
Atividade anti-envelhecimento	Folhas	Estimulação dos genes de <i>SIRT1</i> e <i>HSP47</i>
Atividade de proteção UVB	Casca	Atividade protetora na pele contra radiação UVB
Atividade Antioxidante	Fruta Casca Folhas Tronco	Eliminação de espécies reativas de oxigénio
Atividade Branqueadora/Clareadora	Folhas	Inibição da Tirosinase

A diferença qualitativa no conteúdo fitoquímico depende da parte morfológica da planta. Os grupos dominantes de compostos nos frutos de *V. vinifera* são as antocianinas (por exemplo, maldivina, cianidina, petunidina e peonidina) na uva preta. Os principais constituintes das sementes de *V. vinifera* são os polifenóis (60–70%), que são principalmente os derivados de flavan-3-ol, principalmente catequina, epicatequina e epicatequina-3-O-galato. As sementes de *V. vinifera* também são uma rica fonte de ácidos gordos, vitaminas e minerais. Os flavonóis são a classe fenólica de ocorrência mais comum nas folhas de *V. vinifera*. As classes fenólicas dominantes apresentadas nos caules de *V. vinifera* são os estilbenos (por exemplo, *trans*-resveratrol (**Fig. 7.14**), (+) -*trans*- ϵ -viniferina e isohopeafenol). As raízes de *V. vinifera* contêm principalmente compostos estilbenóides como esperançafenol, ampelopsina A, vitisina A, isohopeafenol e *trans*-resveratrol (84).

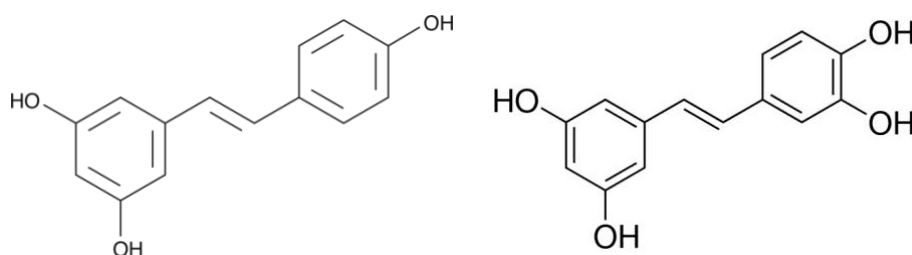


Figura 7.14. Estruturas do *trans*-resveratrol (esquerda) e *trans*-piceatannol (direita).

O resveratrol é um polifenol abundante nas partes aéreas da planta. Uma cepa de videira pode viver 100 anos porque a videira produz naturalmente resveratrol para se defender e se regenerar. A marca parisiense Caudalie® foi o primeiro a patentear este metabolito ativo natural com propriedades reafirmantes e de anti-envelhecimento (**Fig. 7.15**), respeitando um modelo de ciência natural, pela qual a Caudalie® banuiu numerosos ingredientes controversos (parabenos, fenoxietanol, ...) em benefício de fórmulas *clean*, naturais e sobretudo eficazes. Ele fornece uma atividade antioxidante e regula negativamente a expressão e atividade de enzimas geradoras de ERO e em simultâneo aumentam a expressão de enzimas antioxidantes. O resveratrol demonstrou controlar o envelhecimento da pele induzido por radiação UVB, sendo um excelente protetor da pele contra este tipo de radiação UVB, bem como controla o envelhecimento mediado por MPM-1. No entanto, a desvantagem do uso clínico do resveratrol é a sua fraca solubilidade em água (menos de 1%), o que reduz a sua

biodisponibilidade para atingir determinadas camadas da pele. Para superar esta limitação são formuladas nanoemulsões, aumentando com sucesso a sua biodisponibilidade e também fórmulas de gel nanoformulado que proporcionou um novo sistema de administração com maior permeabilidade, podendo eliminar mais facilmente os radicais livres nas diferentes camadas da pele e efeitos de retenção (77,87,88).



Figura 7.15. Resveratrol como matéria-prima, princípio ativo principal de alguns produtos da Caudalie ®. Adaptado de (84) e retirado de <https://pt.caudalie.com/a-marca/a-nossa-historia>

8. Discussão

Os efeitos benéficos dos extratos naturais e dos seus metabolitos secundários como ingredientes cosméticos são importantes, como foi relatado ao longo do presente trabalho e por isso têm atraído considerável atenção da indústria farmacêutica e cosmética nos últimos anos. A introdução destes compostos naturais nos cosméticos deve-se ao facto da perceção que se tem sobre produto natural: ele trará menos efeitos indesejáveis e, portanto, mais amigo para a saúde e bem-estar do indivíduo do que um composto obtido por síntese.

Nesta dissertação foram relatadas as funções de seis extratos vegetais no combate ao envelhecimento da pele e quais os metabolitos que podem estar envolvidos nos mecanismos de prevenção do seu envelhecimento: *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Panax ginseng*, *Rosmarinus officinalis*, *Curcuma longa* e *Vitis vinifera*. O **Quadro 8.1** sintetiza os mecanismos de ação envolvidos no processo de anti-envelhecimento bem como os metabolitos eventualmente responsáveis por tais atividades presentes naquelas espécies vegetais.

A **Fig. 8.2** representa o número de publicações encontradas para cada uma daquelas espécies vegetais entre 2005 e 2023. Da observação da Figura, verifica-se que o extrato de *C. sinensis* é a que tem sido alvo de mais estudos, logo seguida pelo extrato de *R. officinalis*. Os extratos das restantes espécies têm sido igualmente estudados.

Quadro 8.1:Resumo de todas as propriedades e respetivos mecanismos de ação no envelhecimento cutâneo dos extratos analisados (38-87).

Extrato Natural	Propriedades no envelhecimento	Mecanismo de ação	Metabolito secundário responsável
<i>C. sinensis</i>	- Capacidade de reparar danos UV e fototoxicidade.	-Propriedades antioxidantes: captação de ERO; -Potentes inibidores da colagenase e da elastase	EGC e EGCG
<i>C. asiatica</i>	-Aumento na produção de colagénio e auxílio na sua reticulação. -Atua na hiperpigmentação. -Atua no fotoenvelhecimento da pele.	-Propriedades antioxidantes: eliminação de radicais livres e forte potencial redutor. -Atividades anti-hialuronidase e anti-elastase	Ácido asiático e Ácido madecássico, asiaticosídeo e madecassosídeo
<i>P. ginseng</i>	-Aumenta a produção de colagénio; -Fotoproteção dos queratinócitos e fibroblastos dérmicos - Atua na Hiperpigmentação	-Potencializa a atividade das enzimas antioxidantes; - Supressão da apoptose induzida por danos da radiação UV -Inibição a produção de melanina, inibidor da tirosinase	Ginsenosídeos (Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, e Rg1)
<i>R. officinalis</i>	-Atua no fotoenvelhecimento induzido por UV -Atua no envelhecimento cutâneo induzido pela poluição.	-Antioxidante: eliminação de ERO, inibe o aumento dos níveis de MMP-9 -Regulação negativa dos níveis e transcrição de MMP-1 -Formação e redução da perda de filagrina. -Inibição da elastase, anticolagenase, anti-hialuronidase	ácido rosmarínico, ácido carnósico e carnosol
<i>C. longa</i>	- Atua no fotoenvelhecimento -Redução de danos induzidos pela formação de espécies reativas de oxigénio.	-Propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias -Efeitos positivos contra a luz ultravioleta (UV). -Atividade inibitória da elastase	Curcumina
<i>V. vinifera</i>	- Capacidade protetora na formação de rugas cutâneas induzidas pela radiação ultravioleta -Clareamento da pele	-Propriedades antioxidantes, antibacterianas e condicionadoras da pele. -Regulação transcricional dos genes de anti-envelhecimento da pele. -Redução na atividade da tirosinase	Flavonóides (quercetina), Catequinas, antocianinas e estilbenóides (trans-resveratrol)

Legenda: EGC- Epigallocatequina; EGCG - Epigallocatequina-3-galato; ERO- Espécies reativas de oxigênio; MPM-1- Metaloproteínase da matriz-1; MPM-9- Metaloproteínase da matriz-9; UV- Ultravioleta.

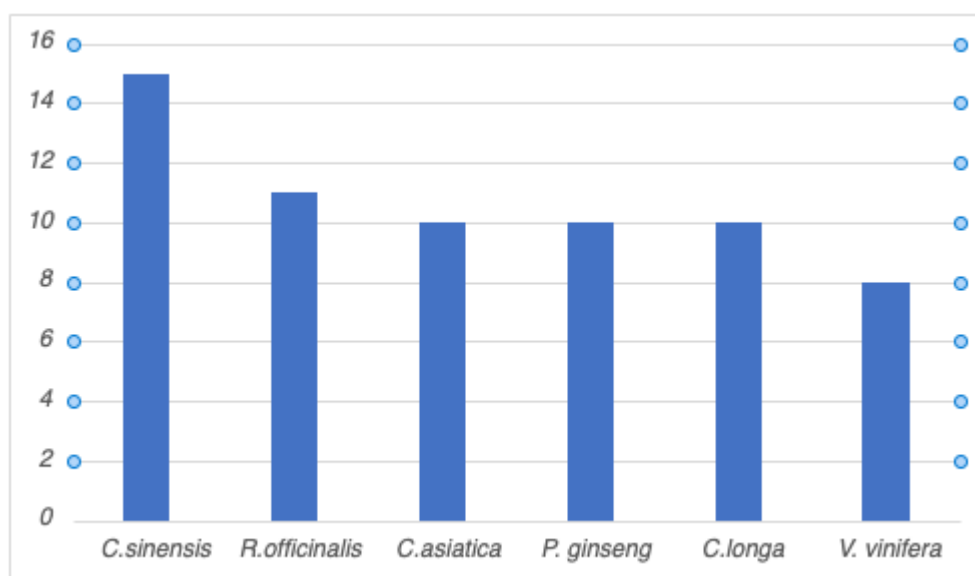


Figura 8.1. Gráfico representativo do número de artigos publicados nas bases de dados PubMed e Web of Science, no período compreendido entre 2005 e 2023, após utilizar as seguintes palavras Skin, anti-ageing, plant extracts.

O interesse pelas propriedades anti-envelhecimento das espécies *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Panax ginseng*, *Rosmarinus officinalis*, *Curcuma longa* e *Vitis* tem aumentado ao longo do tempo, resultando numa acumulação significativa de informações necessária para a formulação de cosméticos, quer seja pelo seu poder antioxidante, mas também estudos dos seus efeitos colaterais e respetiva estabilidade em formulações cosméticas. Consequentemente, o extrato de *C. sinensis* revela-se como o mais bem documentado, refletindo um crescente e notório interesse científico e industrial nas suas propriedades no anti-envelhecimento da pele.

Os extratos e respetivos metabolitos ativos discutidos ao longo do presente trabalho demonstraram claramente o seu valor como potenciais agentes cosméticos para o combate ao envelhecimento da pele, conforme evidenciado por uma série de estudos (38-87). Entre 2005 e 2023, observou-se um crescimento exponencial no interesse pela investigação de extratos

naturais na cosmética, particularmente nos últimos 4 anos (2020-2023) (**Fig. 8.3**). Em 2005, a literatura disponível focava-se predominantemente nos efeitos anti-envelhecimento dos extratos de *C. sinensis* e *P. ginseng* (38-48;60-69). No entanto, a partir de 2021, mais extratos começaram a ser alvos de interesse e de estudo, que se traduziu num maior número de publicações científicas internacionais (**Fig. 8.3**). Todos os extratos analisados passaram a ser amplamente referenciados e investigados com maior frequência nas publicações científicas, refletindo um aumento significativo na pesquisa e no reconhecimento do potencial desses extratos na indústria cosmética.

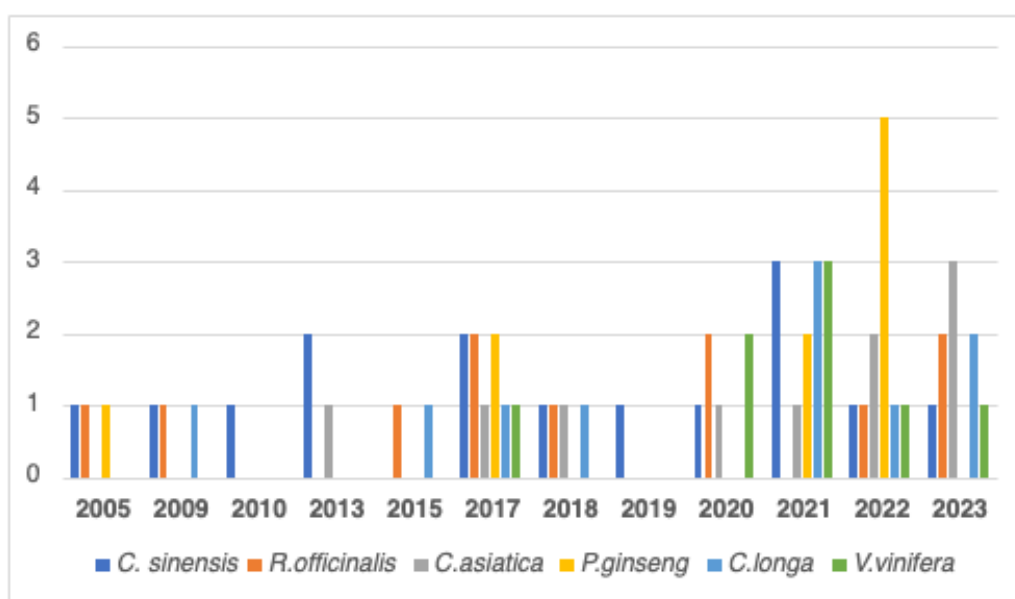


Figura 8.2. Evolução do número de publicações sobre as espécies vegetais em estudo ao longo dos anos.

As plantas, ricas em metabolitos bioativos, são fontes baratas para obter benefícios terapêuticos consideráveis para a saúde, no entanto existe alguns pontos fulcrais que devem ser tomados em conta aquando da sua utilização no mundo da cosmética, como é o caso dos efeitos colaterais e irritabilidade dos extratos naturais na pele que também devem ser abordados e precisam ser devidamente investigados. Por outro lado, as principais limitações para a produção de compostos de plantas naturais espontâneas são a dependência de fatores geográficos, sazonais e ambientais, além disso, a extração e purificação de metabólitos secundários de plantas intactas incluem processos complexos e demorados e baixa

concentração de compostos bioativos. Vale ressaltar que o solvente de extração tem forte impacto na atividade antioxidante de um extrato vegetal. Embora solventes polares, por exemplo, metanol e etanol, tenham sido os veículos de extração mais mencionados e adequados para extração de polifenóis pois refletem melhor o potencial antioxidante de uma planta, o extrato *n*-hexano de certas plantas, incluindo o alecrim, demonstrou melhor atividade antioxidante (33-35).

Para exercerem as atividades biológicas designadas, as substâncias aplicadas topicamente devem ser capazes de ser libertadas da formulação, alcançar a pele e, finalmente, ultrapassar a barreira do estrato córneo e penetrar na epiderme e na derme. Com exceção de condições anormais como feridas, infecções ou lesões patológicas, a pele humana é uma barreira à prova de água protegida por multicamadas de queratinócitos cornificados. A libertação de substâncias ativas e posterior permeação da pele vai depender de vários fatores como as propriedades da molécula desde o seu peso molecular e lipoflicidade, mas também da formulação do veículo. O composto hidrofílico em fase aquosa de uma formulação, independentemente da estabilidade, pode ter que depender de altas concentrações para penetrar esta barreira e alcançar efeito terapêutico desejado. Para além disto, o objetivo de uma formulação tópica também deverá ser manter a estabilidade dos antioxidantes, uma vez que são moléculas bastante reativas e com alguma instabilidade quando expostos a diferentes condições ambientais. As formulações devem ser químicas, físicas e microbiologicamente estáveis para garantir a estabilidade e a capacidade de entrega das substâncias ativas às camadas alvo da pele (9-13).

A epiderme desempenha um papel crucial na proteção contra danos mecânicos, químicos e infecções microbianas, graças às suas diversas barreiras funcionais interativas. Quando uma dessas barreiras é comprometida sem uma devida compensação, pode resultar em um ciclo contínuo de inflamação e no surgimento de doenças dermatológicas. Um dos principais desafios para os tratamentos futuros será entender como as cinco partes funcionais da barreira cutânea se inter-relacionam e implementar abordagens específicas que ajudem a restaurar sua função normal (9-13).

Estas e outras considerações são fundamentais para compreender o presente e o futuro da pele e dos produtos de beleza. Já não é suficiente ter uma boa aparência, também é vital retardar o envelhecimento e prevenir o aparecimento de doenças de pele mais graves como é o caso do cancro de pele. Problemas e doenças de pele em idosos são muito comuns, no

entanto são doenças desvalorizadas ao nível da população, contribuindo para uma subestimação das condições de pele relacionadas com a idade em geral. Em contraste com a frequente ocorrência de problemas de pele relacionados à idade, estes parecem ser frequentemente ignorados e, portanto, com diagnósticos tardios. O que leva a um substancial impacto negativo na qualidade de vida. Muitas doenças da pele respondem a simples tratamentos tópicos e cuidados diários com a pele. Assim, existe um grande potencial para aumentar a qualidade de vida da população, principalmente da população idosa (89,90).

Por último, é importante ressaltar que nesta dissertação foram abordadas apenas um número limitado de espécies. Na realidade, a variedade de plantas utilizadas em produtos para a pele, cosméticos e fragrâncias é muito maior e continua a expandir-se diariamente. Os extratos naturais, especialmente os mencionados, apresentam um grande potencial para auxiliar nos cuidados com a pele, mas é necessário realizar mais pesquisas e testes clínicos, pois a eficácia de muitos extratos naturais ainda não foi validada.

9. Conclusões

O envelhecimento da pele é um processo natural e multifacetado que resulta num exacerbamento de imperfeições cutâneas. Além das suas implicações físicas, possui um impacto profundo no bem-estar psicológico. A aparência da pele está frequentemente associada à juventude e vitalidade, e mudanças visíveis, como rugas e manchas, e numa cultura que valoriza a juventude e a beleza, os sinais de envelhecimento podem afetar a autoestima e a qualidade de vida de uma pessoa. Portanto, abordagens que ofereçam soluções para a manutenção da aparência jovem não apenas contribuem para o bem-estar físico, mas também têm um impacto significativo na saúde mental e emocional. A conscientização e a aceitação do envelhecimento, aliadas a tratamentos eficazes e sensíveis, são essenciais para promover uma visão equilibrada e positiva sobre a estética da pele ao longo do ciclo de vida.

Diante desses desafios, a busca por alternativas eficazes para mitigar os sinais do envelhecimento da pele foi e cada vez é mais importante. Os extratos naturais, com suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e regenerativas, oferecem promissoras soluções

para combater esses efeitos. A integração de tais extratos em formulações cosméticas não só pode ajudar a preservar a saúde e a aparência jovem da pele, mas também representa uma abordagem mais sustentável e benéfica, alinhando-se com tendências emergentes no cuidado da pele e promovendo uma abordagem holística ao envelhecimento cutâneo.

Nesta dissertação foram abordados os papéis dos extratos naturais no combate ao envelhecimento da pele, explorando em detalhe as propriedades de seis substâncias botânicas distintas: *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Panax ginseng*, *Rosmarinus officinalis*, *Curcuma longa* e *Vitis vinifera*. A análise extensiva dos dados disponíveis demonstra que esses extratos possuem uma gama diversificada de mecanismos de ação que contribuem para a proteção e regeneração da pele, oferecendo alternativas promissoras aos tratamentos convencionais de rejuvenescimento. Estes extratos naturais oferecem desde propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias a propriedades regenerativas que podem contribuir significativamente para a saúde da pele. A análise dos compostos bioativos presentes nos extratos revelou a sua capacidade de estimular a síntese de colagénio, melhorar a elasticidade e reduzir os sinais visíveis de envelhecimento, como rugas e flacidez.

Entretanto, apesar dos resultados promissores, é fundamental reconhecer que muitos dos efeitos benéficos desses extratos ainda necessitam de mais validação por meio de ensaios clínicos robustos. A interdependência entre os diferentes componentes da pele e as complexidades dos processos de envelhecimento requerem uma abordagem integrada e multifacetada em futuras pesquisas e, portanto, a continuidade das pesquisas, com foco na padronização e otimização dos extratos é essencial para maximizar seus benefícios e garantir a sua eficácia em contextos práticos.

Em suma, é evidente e cientificamente comprovado que os extratos naturais têm um valor significativo e crescente no combate ao envelhecimento da pele e, portanto, é uma realidade e conseqüentemente fundamental integrar essas substâncias cada vez mais nas formulações de cosméticos. A incorporação desses componentes naturais no mercado cosmético pode não apenas oferecer soluções mais seguras e eficazes para os consumidores, mas também alinhar-se com tendências emergentes de sustentabilidade e saúde global.

10. Referências bibliográficas

1. Hahnel E, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. The epidemiology of skin conditions in the aged: A systematic review. *J Tissue Viability*. 2017;26(1):20-28. doi: 10.1016/j.jtv.2016.04.001.
2. Divo MJ, Martinez CH, Mannino DM. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *Eur Respir J*. 2014;44(4):1055-68. doi: 10.1183/09031936.00059814..
3. Chaudhri SK, Jain NK (2009) History of Cosmetics. *Asian J Pharmac*. 2009; 3:164-167.
4. González-Minero F, Bravo-Díaz L. The use of plants in skin-care products, cosmetics and fragrances: past and present. *Cosmetics*. 2018; 5.doi:10.3390/cosmetics5030050
5. Regulamento - 1223/2009 - EN - EUR-Lex. Europa.eu. 2024. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2009/1223/oj/por>
6. Pandey A, Jatana GK, Sonthalia S. Cosmeceuticals. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544223/>
7. INFARMED. Cosméticos [Internet]. Infarmed.pt. 2018. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
8. Khavkin J, Ellis DAF. Aging Skin: Histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. 2011;19(2):229–234. doi: 10.1016/j.fsc.2011.04.003
9. Hu X, He H. A review of cosmetic skin delivery. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(7):2020-2030. doi:10.1111/jocd.14037
10. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exper Dermatol*. 2015;25(2):92–8.
11. Lefèvre-Utile A, Braun C, Haftek M, Aubin F. Five Functional Aspects of the Epidermal Barrier. *Int J Mol Sci*. 2021;22(21):11676.
12. Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T. Cutaneous barriers and skin immunity: Differentiating a connected network. *Trends Immunol*. 2018;39(4):315-327. doi:10.1016/j.it.2018.02.004
13. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1811. doi:10.3390/ijms20081811

14. Jiao Q, Zhi L, You B, Wang G, Wu N, Jia Y. Skin homeostasis: Mechanism and influencing factors. *J Cosmet Dermatol.* 2024;23(5):1518-1526. doi:10.1111/jocd.16155
15. Papaccio F, D Arino A, Caputo S, Bellei B. Focus on the contribution of oxidative stress in skin aging. *Antioxidants.* 2022;11(6):1121. doi:10.3390/antiox11061121
16. Quan T. Molecular insights of human skin epidermal and dermal aging. *J Dermatol Sci.* 2023;112(2):48-53. doi: 10.1016/j.jdermsci.2023.08.006
17. Ho CY, Dreesen O. Faces of cellular senescence in skin aging. *Mech Ageing Dev.* 2021; 198:111525. doi: 10.1016/j.mad.2021.111525
18. Zorina A, Zorin V, Kudlay D, Kopnin P. Molecular mechanisms of changes in homeostasis of the dermal extracellular matrix: both involuntional and mediated by ultraviolet radiation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6655. doi:10.3390/ijms23126655
19. Jin S, Li K, Zong X, Eun S, Morimoto N, Guo S. Hallmarks of skin aging: update. *Aging Dis.* 2023;14(6):2167-2176. doi:10.14336/AD.2023.0321
20. Knoedler S, Hoch CC, Huelsboemer L, et al. Postoperative free flap monitoring in reconstructive surgery-man or machine? *Front Surg.* 2023;10:1130566. doi:10.3389/fsurg.2023.1130566
21. Hughes BK, Bishop CL. Current understanding of the role of senescent melanocytes in skin ageing. *Biomedicines.* 2022;10(12):3111. doi:10.3390/biomedicines10123111
22. Zargarán D, Zoller F, Zargarán A, Weyrich T, Mosahebi A. Facial skin ageing: Key concepts and overview of processes. *Int J Cosmet Sci.* 2022;44(4):414-420. doi:10.1111/ics.12779
23. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci.* 2022 ;23(2):585. doi:10.3390/ijms23020585
24. Naylor EC, Watson RE, Sherratt MJ. Molecular aspects of skin ageing. *Maturitas.* 2011;69(3):249-256. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.04.011
25. Csekes E, Račková L. Skin Aging, Cellular Senescence and Natural Polyphenols. *Int J Mol Sci.* 2021;22(23):12641. doi:10.3390/ijms222312641
26. Chaudhary M, Khan A, Gupta M. Skin Ageing: Pathophysiology and Current Market Treatment Approaches. *Curr Aging Sci.* 2020;13(1):22-30. doi:10.2174/1567205016666190809161115
27. Griffiths TW, Watson REB, Langton AK. Skin ageing and topical rejuvenation strategies. *Br J Dermatol.* 2023;189(Suppl 1): i17-i23. doi:10.1093/bjd/ljad282

28. Zaid AN, Al Ramahi R. Depigmentation and anti-aging treatment by natural molecules. *Curr Pharm Des.* 2019;25(20):2292-2312. doi:10.2174/1381612825666190703153730
29. Bouzroud S, El Maaiden E, Sobeh M, et al. Biotechnological approaches to producing natural antioxidants: Anti-ageing and skin longevity prospects. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1397. doi:10.3390/ijms24021397
30. Bharadvaja N, Gautam S, Singh H. Natural polyphenols: a promising bioactive compounds for skin care and cosmetics. *Mol Biol Rep.* 2023;50(2):1817-1828. doi:10.1007/s11033-022-08156-9
31. Zillich OV, Schweiggert-Weisz U, Eisner P, Kerscher M. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *Int J Cosmet Sci.* 2015;37(5):455-464. doi:10.1111/ics.12218
32. Mansoor K, Aburjai T, Al-Mamoori F, Schmidt M. Plants with cosmetic uses. *Phytother Res.* 2023;37(12):5755-5768. doi:10.1002/ptr.8019
33. Malik S, Brudzyńska P, Khan MR, Sytar O, Makhzoum A, Sionkowska A. Natural plant-derived compounds in food and cosmetics: A paradigm of shikonin and its derivatives. *Materials (Basel).* 2023;16(12):4377. doi:10.3390/ma16124377
34. Dini I, Laneri S. The new challenge of green cosmetics: Natural food ingredients for cosmetic formulations. *Molecules.* 2021;26(13):3921. doi:10.3390/molecules26133921
35. Ahmed IA, Mikail MA, Zamakshshari N, Abdullah AH. Natural anti-aging skincare: role and potential. *Biogerontology.* 2020;21(3):293-310. doi:10.1007/s10522-020-09865-z
36. He H, Li A, Li S, Tang J, Li L, Xiong L. Natural components in sunscreens: Topical formulations with sun protection factor (SPF). *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111161. doi:10.1016/j.biopha.2020.111161
37. Oliveira, A.M.S., de Souza Batista, D., de Castro, T.N. et al. The use of natural extracts with photoprotective activity: a 2015–2023 patent prospection. *Photochem Photobiol Sci.* 2024;23:853–869. <https://doi.org/10.1007/s43630-024-00559-w>
38. Passos J, Raymundo CE. Uso da anatomia foliar no controle de qualidade do chá verde *Camellia sinensis* L. Kuntze. (Theaceae). *Revista Fitos.* 2022;16:18-28. 10.32712/2446-4775.2022.1124.

39. Zaid AN, Al Ramahi R. Depigmentation and anti-aging treatment by natural molecules. *Curr Pharm Des.* 2019;25(20):2292-2312. doi:10.2174/1381612825666190703153730
40. Li L, Xu H, Zhou J, Yu J, Copeland L, Wang S. Mechanisms underlying the effect of tea extracts on *in vitro* digestion of wheat starch. *J Agric Food Chem.* 2021;69(29):8227-8235. doi:10.1021/acs.jafc.1c02526
41. Thring TS, Hili P, Naughton DP. Anti-collagenase, anti-elastase and anti-oxidant activities of extracts from 21 plants. *BMC Complement Altern Med.* 2009;9:27. Published 2009 Aug 4. doi:10.1186/1472-6882-9-27
42. Hunt KJ, Hung SK, Ernst E. Botanical extracts as anti-aging preparations for the skin: a systematic review. *Drugs Aging.* 2010;27(12):973-985. doi:10.2165/11584420-000000000-00000
43. Mahmood T, Akhtar N. Combined topical application of lotus and green tea improves facial skin surface parameters. *Rejuvenation Res.* 2013;16(2):91-97. doi:10.1089/rej.2012.1380
44. Yapar EA, Ynal O, Erdal MS. Design and *in vivo* evaluation of emulgel formulations including green tea extract and rose oil. *Acta Pharm.* 2013;63(4):531-544. doi:10.2478/acph-2013-0037
45. Tilaar M, Tilaar K, M, Junardy, FD, Puspitosari D, Priyadi YS, Citrasari O. Study on the safety and efficacy of Indonesian combination plant extract in cosmetics. 2017. *J Young Pharmacists.* 2017;9:s52-s55. 10.5530/jyp.2017.1s.14.
46. Messire G, Serreau R, Berteina-Raboin S. Antioxidant effects of catechins (EGCG), andrographolide, and curcuminoids compounds for skin protection, cosmetics, and dermatological uses: An update. *Antioxidants.* 2023;12(7):1317. doi:10.3390/antiox12071317
47. Hsu S. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(6):1049-1059. doi:10.1016/j.jaad.2004.12.044
48. Cavinato M, Waltenberger B, Baraldo G, Grade CVC, Stuppner H, Jansen-Dürr P. Plant extracts and natural compounds used against UVB-induced photoaging. *Biogerontology.* 2017;18(4):499-516. doi:10.1007/s10522-017-9715-7
49. Gibson, Edward & Rycroft, Jane. Psychological and physiological consequences of drinking tea. 2011. 10.1007/978-0-387-92271-3_41.

50. Bandopadhyay S, Mandal S, Ghorai M, et al. Therapeutic properties and pharmacological activities of asiaticoside and madecassoside: A review. *J Cell Mol Med.* 2023;27(5):593-608. doi:10.1111/jcmm.17635
51. Zagórska-Dziok M, Ziemlewska A, Bujak T, Nizioł-Łukaszewska Z, Hordyjewicz-Baran Z. Cosmetic and Dermatological Properties of Selected Ayurvedic Plant Extracts. *Molecules.* 2021;26(3):614. doi:10.3390/molecules26030614
52. Bhattacharya RD, Parmar KM, Itankar PR, Prasad SK. Phytochemical and pharmacological evaluation of organic and non-organic cultivated nutritional *Centella asiatica* collected after different time intervals of harvesting. *South Afr J Bot.* 2017; 112: 237-245. 10.1016/j.sajb.2017.06.003.
53. Johnson W Jr, Bergfeld WF, Belsito DV, et al. Safety Assessment of *Centella asiatica*-derived ingredients as used in cosmetics. *Int J Toxicol.* 2023;42(1_suppl):5S-22S. doi:10.1177/10915818231158272
54. Nema NK, Maity N, Sarkar BK, Mukherjee PK. Matrix metalloproteinase, hyaluronidase and elastase inhibitory potential of standardized extract of *Centella asiatica*. *Pharm Biol.* 2013;51(9):1182-1187. doi:10.3109/13880209.2013.782505
55. Chiocchio I, Mandrone M, Sanna C, Maxia A, Tacchini M, Poli F. Screening of a hundred plant extracts as tyrosinase and elastase inhibitors, two enzymatic targets of cosmetic interest. *Ind Crops Prod.* 2018;122:498-505. 10.1016/j.indcrop.2018.06.029.
56. Quiles J, Cabrera M, Jones J, Tsapekos M, Caturla N. *In vitro* determination of the skin anti-aging potential of four-component plant-based ingredient. *Molecules.* 2022;27(22):8101. doi:10.3390/molecules27228101
57. Bharadvaja N, Gautam S, Singh H. Natural polyphenols: a promising bioactive compounds for skin care and cosmetics. *Mol Biol Rep.* 2023;50(2):1817-1828. doi:10.1007/s11033-022-08156-9
58. Nobile V, Schiano I, Germani L, Cestone E, Navarro P, Jones J, Caturla N. Skin Anti-aging efficacy of a four-botanical blend dietary ingredient: A randomized, double blind, clinical study. *Cosmetics.* 2023;10(1):16. <https://doi.org/10.3390/cosmetics10010016>
59. Sun B, Wu L, Wu Y, et al. Therapeutic potential of *Centella asiatica* and its triterpenes: A review. *Front Pharmacol.* 2020;11:568032. Published 2020 Sep 4. doi:10.3389/fphar.2020.568032

60. Hwang E, Park SY, Yin CS, Kim HT, Kim YM, Yi TH. Antiaging effects of the mixture of *Panax ginseng* and *Crataegus pinnatifida* in human dermal fibroblasts and healthy human skin. *J Ginseng Res.* 2017;41(1):69-77. doi:10.1016/j.jgr.2016.01.001
61. Meng H, Liu XK, Li JR, Bao TY, Yi F. Bibliometric analysis of the effects of ginseng on skin. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(1):99-107. doi:10.1111/jocd.14450
62. Iriti M, Vitalini S, Fico G, Faoro F. Neuroprotective herbs and foods from different traditional medicines and diets. *Molecules.* 2010;15. 3517-55. 10.3390/molecules15053517.
63. Chen J, Li M, Qu D, Sun Y. Neuroprotective effects of red Ginseng saponins in scopolamine-treated rats and activity screening based on pharmacokinetics. *Molecules.* 2019;24(11):2136. <https://doi.org/10.3390/molecules24112136>
64. Cong L, Ma J, Zhang Y, Zhou Y, Cong X, Hao M. Effect of anti-skin disorders of ginsenosides- A Systematic Review. *J Ginseng Res.* 2023;47(5):605-614. doi:10.1016/j.jgr.2023.04.005
65. Liu T, Zhu L, Wang L. A narrative review of the pharmacology of ginsenoside compound K. *Ann Transl Med.* 2022;10(4):234. doi:10.21037/atm-22-501
66. Paiva-Santos AC, Herdade AM, Guerra C, et al. Plant-mediated green synthesis of metal-based nanoparticles for dermopharmaceutical and cosmetic applications. *Int J Pharm.* 2021;597:120311. doi:10.1016/j.ijpharm.2021.120311
67. Costa EF, Magalhães WV, Di Stasi LC. Recent advances in herbal-derived products with skin anti-aging properties and cosmetic applications. *Molecules.* 2022;27(21):7518. Published 2022 Nov 3. doi:10.3390/molecules27217518
68. Majchrzak W, Motyl I, Śmigielski K. Biological and cosmetical importance of fermented raw materials: An overview. *Molecules.* 2022;27(15):4845. <https://doi.org/10.3390/molecules27154845>
69. Truong VL, Jeong WS. Red ginseng (*Panax ginseng* Meyer) oil: A comprehensive review of extraction technologies, chemical composition, health benefits, molecular mechanisms, and safety. *J Ginseng Res.* 2022;46(2):214-224. doi:10.1016/j.jgr.2021.12.006
70. Kang KS, Ham J, Kim YJ, Park JH, Cho EJ, Yamabe N. Heat-processed *Panax ginseng* and diabetic renal damage: active components and action mechanism. *J Ginseng Res.* 2013;37(4):379-388. doi:10.5142/jgr.2013.37.379

71. Ibrahim N, Abbas H, El-Sayed NS, Gad HA. Rosmarinus officinalis L. hexane extract: phytochemical analysis, nanoencapsulation, and in silico, *in vitro*, and in vivo anti-photoaging potential evaluation. *Sci Rep.* 2022;12(1):13102. Published 2022 Jul 30. doi:10.1038/s41598-022-16592-7
72. de Macedo LM, Santos ÉMD, Militão L, et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and its topical applications: A review. *Plants (Basel).* 2020;9(5):651. Published 2020 May 21. doi:10.3390/plants9050651
73. Li Pomi F, Papa V, Borgia F, et al. *Rosmarinus officinalis* and skin: Antioxidant activity and possible therapeutical role in cutaneous diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3):680. Published 2023 Mar 9. doi:10.3390/antiox12030680
74. Duque L, Bravo K, Osorio E. A holistic anti-aging approach applied in selected cultivated medicinal plants: A view of photoprotection of the skin by different mechanisms. *Ind Crops Prod.* 2017; 97:431-439. 10.1016/j.indcrop.2016.12.059.
75. Salem MA, Radwan RA, Mostafa ES, Alseekh S, Fernie AR, Ezzat SM. Using an UPLC/MS-based untargeted metabolomics approach for assessing the antioxidant capacity and anti-aging potential of selected herbs. *RSC Adv.* 2020;10(52):31511-31524. Published 2020 Aug 26. doi:10.1039/d0ra06047j
76. Michalak M. Plant extracts as skin care and therapeutic agents. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(20):15444. <https://doi.org/10.3390/ijms242015444>
77. Romes N, Wahab R, Abdul Hamid M. The role of bioactive phytoconstituents-loaded nanoemulsions for skin improvement: a review. *Biotechnol Biotechnol Equip.* 2021; 35:711-729. 10.1080/13102818.2021.1915869.
78. Manasa PSL, Kamble AD, Chilakamarthi U. Various extraction techniques of curcumin-A comprehensive review. *ACS Omega.* 2023;8(38):34868-34878. doi:10.1021/acsomega.3c04205
79. Tundis R, Loizzo MR, Bonesi M, Menichini F. Potential role of natural compounds against skin aging. *Curr Med Chem.* 2015;22(12):1515-1538. doi:10.2174/0929867322666150227151809
80. Varma SR, Mishra A, Vijayakumar M, Paramesh R. Anti-skin ageing phytochemicals in cosmetics: An appraisal. *Cosmetic Active Ingredients.* 2017;12(2):20-23.
81. Zia A, Farkhondeh T, Pourbagher-Shahri AM, Samarghandian S. The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2021; 134:111119. doi: 10.1016/j.biopha.2020.111119

82. Liyanaarachchi GD, Samarasekera JKRR, Mahanama KRR, Hemalal KDP. Tyrosinase, elastase, hyaluronidase, inhibitory and antioxidant activity of Sri Lankan medicinal plants for novel cosmeceuticals. *Industrial Crops and Products*. 2018; 111:597–605.
83. Somavanshi DB, Kamble PR, Jadhav KR. Development and Evaluation of Polyherbal Based Novel Antiaging Synergistic Formulation. *Journal of Pharmaceutical Research International*. 2021;278–91.
84. Sharafan M, Malinowska MA, Ekiert H, Kwaśniak B, Sikora E, Szopa A. *Vitis vinifera* (Vine Grape) as a Valuable Cosmetic Raw Material. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1372. doi:10.3390/pharmaceutics15051372
85. Aggarwal S, Sardana C, Ozturk M, Sarwat M. Plant stem cells and their applications: special emphasis on their marketed products. *3 Biotech*. 2020;10(7):291. doi:10.1007/s13205-020-02247-9
86. Letsiou S, Kapazoglou A, Tsaftaris A, Spanidi E, Gardikis K. Transcriptional and epigenetic effects of *Vitis vinifera* L. leaf extract on UV-stressed human dermal fibroblasts [published correction appears in *Mol Biol Rep*. 2023;50(8):7141. doi: 10.1007/s11033-023-08526-x]. *Mol Biol Rep*. 2020;47(8):5763-5772. doi:10.1007/s11033-020-05645-7
87. Ferreira MS, Magalhães MC, Oliveira R, Sousa-Lobo JM, Almeida IF. Trends in the use of botanicals in anti-aging cosmetics. *Molecules*. 2021;26(12):3584. doi:10.3390/molecules26123584
88. Caudalie. Descubra a história da marca | CAUDALIE® [Internet]. Caudalie. caudalie.com; 2024. Available from: <https://pt.caudalie.com/a-marca/a-nossa-historia>
89. Jiang J, Kawai K, Miyamoto M, et al. The role of skin care in the prevention and management of skin diseases in the elderly. *J Dermatol Treat*. 2018;29(7):664-72.
90. Pereira JA, Cortes R, de Almeida P, et al. Prevalence and patterns of dermatologic diseases in the elderly. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):741-7.