



UAAlg

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

FACULDADE DE CIÊNCIAS E TECNOLOGIA

**Segurança e eficácia de Cosmecêuticos e
Nutracêuticos utilizados na prevenção e
retardamento do fotoenvelhecimento da
pele**

Beatriz da Conceição Cabral Silva

Dissertação

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS
FARMACÊUTICAS**

Orientadora: Professora Doutora Ana Grenha

Coorientadora: Dra. Tânia Nascimento

Faro, 2015

Segurança e eficácia de Cosmecêuticos e Nutracêuticos utilizados na prevenção e retardamento do fotoenvelhecimento 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.

(Beatriz da Conceição Cabral Silva)

(assinatura)

Direitos de cópia ou Copyright

© Copyright: Beatriz da Conceição Cabral Silva

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

Agradecimentos

À minha orientadora Professora Doutora Ana Grenha pela disponibilidade e compreensão mostrada para com este trabalho.

À minha co-orientadora Dra. Tânia pela sua disponibilidade, paciência e carinho ao longo do trabalho.

A todos os docentes da FCT e FFUL que lecionam as disciplinas do curso de Ciências Farmacêuticas da melhor maneira possível, colaborando na aprendizagem e crescimento dos alunos.

Aos meus pais e irmãs em especial, porque sem eles e elas nada seria possível.

Ao meu namorado, Rui, pois sem a sua força e apoio não teria chegado até aqui.

A todos os meus amigos, que sempre estiveram lado a lado comigo.

Resumo

A pele é o maior órgão do corpo humano, responsável pela separação entre o meio externo e o meio interno, e é na pele que mais se denota os efeitos de uma longa e inadequada exposição solar. A procura do produto “certo” ou do “mais indicado” para retardar o fotoenvelhecimento precoce faz-se de forma apressada e dinâmica, fazendo assim, surgir novos conceitos, como os cosmecêuticos, os nutracêuticos e os nutricosméticos. Muitas matérias-primas estão a ser alvo de estudo como possíveis princípios ativos que poderão integrar a classe dos cosmecêuticos, bem como a classe dos nutracêuticos ou nutricosméticos. As matérias-primas apresentadas, não são as únicas referidas na bibliografia consultada mas são as mais estudadas a nível de mecanismos de ação, eficácia e segurança. Os nutracêuticos, e mais especificamente, os nutricosméticos e os cosmecêuticos estão lado a lado na sua ação contra o fotoenvelhecimento precoce. O número de pesquisas envolvendo matérias-primas que integrem cosmecêuticos, e nutracêuticos tem crescido, mas, ainda se denota escassez de informação por parte da comunidade científica.

Palavras-chave: cosmecêuticos, eficácia, fotoenvelhecimento, pele, nutracêuticos, nutricosméticos, segurança,

Abstract

The skin is the largest organ of the human body, responsible for the separation between the through the external and internal environment, and is in the skin that one sees the effects of a long and poor sun exposure. The search for the "right" product or "more appropriate" to delay premature photoaging is done hastily and dynamically, making thus new concepts emerge as cosmeceuticals, nutraceuticals and more recently the nutricosmetics.

Many substances are being tested or investigated as the active ingredients in cosmeceuticals, nutraceuticals-nutricosmetics. These substances shown are not the only ones found in these references, but are the most studied in terms of mechanisms of action, efficacy and safety.

Nutraceuticals: nutricosmetics and cosmeceuticals are side by side as active and indispensable against photo aging

The number of research involving cosmeceuticals, and nutraceuticals: nutricosmetics have grown, but still requires a greater contribution from the scientific community.

Keywords: cosmeceuticals, efficacy, nutraceuticals, nutricosmetics, photoaging safety, skin.

Índice

Índice de Figuras.....	9
Índice de Tabelas.....	11
Lista de siglas e abreviaturas.....	12
Resumo.....	5
<i>Abstract</i>	6
I.Introdução.....	13
1. Cosmecêuticos.....	15
2. Nutracêuticos.....	17
2.1. Nutricosméticos.....	18
II.Objetivos.....	21
III.Métodos.....	22
IV.Desenvolvimento.....	23
1. Pele e o envelhecimento cutâneo.....	23
1.1. Anatomia da Pele Humana.....	23
1.2. Envelhecimento Cutâneo.....	25
1.2.1.Fotoenvelhecimento.....	27
2. Eficácia e segurança das matérias-primas.....	29
2.1. Matérias-primas.....	30
2.1.1.Retinóides.....	30
2.1.2.Carotenóides.....	34
2.1.3.Niacinamida.....	39
2.1.4.Soja.....	45
2.1.5.Extrato de chá verde.....	50
V.Conclusão.....	54
VI. Referências bibliográficas.....	56

Índice de Figuras

Figura 1. Representação gráfica em percentagem(%) da quebra cosmética a nível mundial.....	13
Figura2. Expansão do mercado cosmeceútico relativamente ao cosmético.....	15
Figura3. Aumento do número de pesquisas na área dos nutracêuticos.....	17
Figura4. Inclusão do conceito nutricosmético entre nutracêuticos e cosmeceúticos.....	19
Figura5. Anatomia da pele humana.....	23
Figura6. Penetração dos raios ultravioleta na pele.	27
Figura7. Roche Posay®-Redermic R, creme intensivo anti-rugas, que associa retinol puro e retinol de libertação progressiva.....	33
Figura8. Sérum intensivo anti-rugas, Roc®- Retin-Ox Correxion, enriquecido com retinol.....	33
Figura9. Suplemento oral energético, Pharrmaton Vitalidade®, associa retinol com outras vitaminas essenciais.....	34
Figura10. Suplemento oral, Solgar®.....	34
Figura 11. Estruturas químicas dos principais carotenóides.....	35
Figura12. Ativador de bronzado Lierac ® (α -caroteno, β -caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina).....	37
Figura13. Cápsulas Lierac®-Sunific ativadoras de bronzado (β -caroteno, licopeno, luteína).....	38
Figura14. Innéov [®] solar, suplemento oral (β -caroteno).....	38
Figura15. Heliocare Ultra D, rico em β -caroteno, licopeno e luteína.....	39
Figura16. Photoderm Oral-Bioderma [®] , ativador de bronzado (β -caroteno).....	39
Figura17. La Roche Posay [®] -Lipikar Surgas para peles atópicas, apresenta niacianamida na sua constituição, bem como Bioderma [®] -Atoderm Intensive	44
Figura18. Solgar [®] Niacina Sem Rubor, forma especial de niacina (vitamina B3) composta por seis moléculas de ácido nicotínico ligadas a uma de inositol.....	44
Figura19. Solgar [®] , suplemento de vitaminas do complexo B.....	45
Figura20. Nivea [®] creme contorno de olhos, enriquecido com extrato natural de Soja.....	48

Figura21. Sensibio Bioderma [®] H ₂ O AR, enriquecida com genisteína de soja.....	49
Figura22. Solgar [®] Lecitina de Soja, obtida através do óleo extraído das sementes de soja..	49
Figura23. Suplemento composto por 76,3% de extracto de Soja (rico em Isoflavona).....	50
Figura24. Bioderma [®] Sensibio AR BB creme é indicado para a rosácea, com ação antioxidante devido à presença de chá verde.....	52
Figura25. Arkcápsulas [®] , (chá verde).....	53
Figura26. Novity [®] , (chá verde).....	53

Índice de Tabelas

Tabela1. Principais diferenças entre cosmeceuticos, nutracêuticos e nutricosméticos.....	20
Tabela2. Diferenças nas alterações provocadas pelo envelhecimento intrínseco e extrínseco.....	27
Tabela3. Efeitos agudos e crônicos da radiação UVA e UVB na pele.....	28

Lista de Siglas e Abreviaturas

13-HODE.Ácido 13-hidroxiocadecadienóico

ADN.Ácido desoxirribonucleico

AH.Ácido hialurónico

AHAs. α -hidroxiácidos

BBI.Bowman-Birk

CP450.Citocromo P450

DEM.Eritematoze Mínima

EC.Epicatequina

ECG.Epicatequina-3-galato

EGCG.Epigalocatequina-3-galato

ERS- α .Recetores de estrogénio alfa

ERS- β .Recetores de estrogénio beta

FPS.Fator de proteção

GAG.Glicosaminoglicano

HPLC.Cromatografia líquida de alta eficiência

INFARMED.Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

MPM.Metaloproteínases da Matriz

PAR-2.Recetor ativador do tipo II

PGE2.Prostaglandina E2

RAR.Receptores ácido retinoico

ROS.Espécies reativas de Oxigénio

STI.Inibidores de proteases- tripsina de soja

TGF- β .*Transforming growth factor beta*

UV.Ultravioleta

UVA.UltravioletaA

UVB. UltravioletaB

UVC.UltravioletaC

I. Introdução

Sabe-se que o processo de envelhecimento da pele acompanha as mudanças fisiológicas progressivas e geneticamente determinadas, que ocorrem no nosso corpo. Mas, o envelhecimento da pele é, também, resultante da acumulação de danos ambientais, como fotoenvelhecimento, maus hábitos tabágicos e alimentares, falta de exercício físico e poluição ambiental.^(1,2) Pode afirmar-se que a pele sofre dois tipos de envelhecimento, o envelhecimento intrínseco e o envelhecimento extrínseco. O envelhecimento intrínseco é causado pela deterioração dos sistemas orgânicos, afetando todos os seres humanos e teoricamente inevitável, sendo a ação do tempo o principal responsável. Já o envelhecimento extrínseco decorre da exposição a fatores ambientais, nomeadamente ao estilo de vida de cada pessoa (diferentes dietas, saúde emocional, exposição solar). Sabe-se que a exposição solar crónica tem um papel principal no envelhecimento precoce da pele e a este junta-se a procura pela eterna juventude.⁽²⁾

A indústria de cosméticos é dividida em seis categorias principais. A *Skincare*, ou seja, os cosméticos para o cuidado da pele, é a mais representativa de todas elas, com 33,8% do mercado global em 2012.^(3,4) Contudo, é possível perceber que entre 2011 e 2013 ocorreu um decréscimo mundial ao nível do consumo de cosméticos em geral, embora a categoria que não apresentou essa diminuição foi, precisamente, a dos cuidados com a pele (Figura 1).⁽⁴⁾

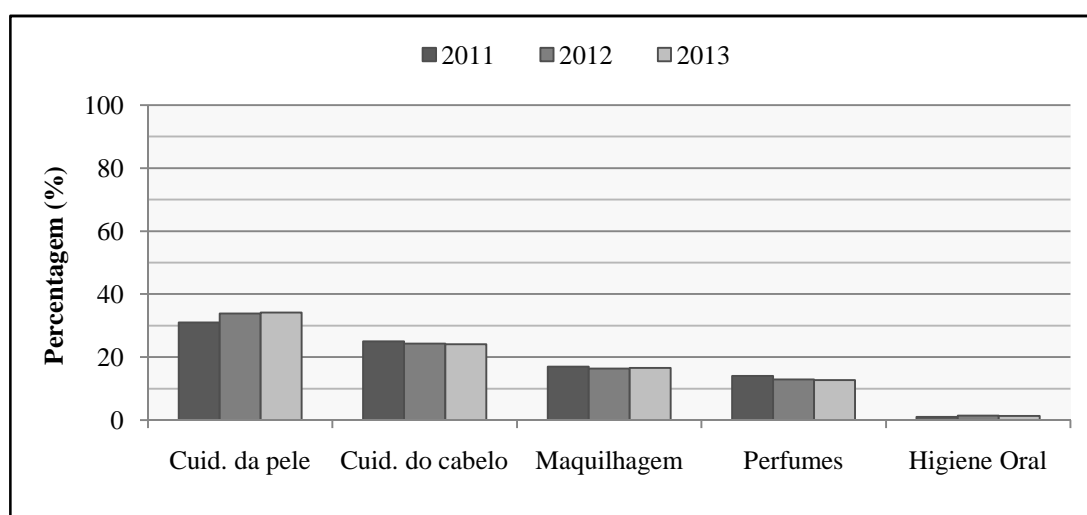


Figura 1. Representação gráfica em percentagem(%) da quebra cosmética a nível mundial.⁽⁴⁾

A receita do mercado global de produtos para os cuidados pessoais é de 344 biliões de dólares⁽⁵⁾. Na sociedade ocidental, dados de 2010, mostraram que o consumo *per capita* de

produtos cosméticos na Europa foi de 90 euros, em comparação com 11 euros nos países emergentes.⁽⁶⁾ Neste contexto, as indústrias de cosméticos, alimentares e farmacêuticas assumem um papel cada vez mais preponderante com o objetivo principal de retardar visivelmente os efeitos do envelhecimento extrínseco. A procura do produto “certo” ou do “mais indicado” acontece de forma apressada e dinâmica, fazendo assim, surgir novos conceitos como os cosmecêuticos, os nutracêuticos e mais recentemente os nutricosméticos.⁽⁷⁾

Em Portugal, a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. (INFARMED) não classifica ou regista nenhum produto como nutracêutico ou nutricosmético. Existe sim, a indicação que os suplementos alimentares são fiscalizados pelo Ministério da Agricultura, Desenvolvimento Rural e Pescas. O decreto de Lei n.º.136/2003 providencia o enquadramento normativo para os suplementos alimentares, englobando nestes, as vitaminas, os minerais, os ácidos gordos essenciais, as fibras e ainda, plantas e extratos de ervas.⁽⁸⁾ Apesar da não classificação/registo por parte do INFARMED, o termo nutricosmético será discutido neste trabalho, pois existe já, alguma bibliografia científica que os enquadra como uma área da cosmética.

1. Cosmecêuticos

A palavra cosmecêutico nasce em 1984 com o Professor Albert Kligman, e foi admitido no "National Scientific Meeting of the Society of Cosmetic Chemists", referindo-se a produtos aplicados topicamente que não são meramente cosméticos, pois têm a capacidade de alterar o estado fisiológico da pele, não sendo porém considerados medicamentos; "é algo mais que uma substância para embelezar e menos que um fármaco com efeito terapêutico".⁽⁹⁾

A *US Food and Drug Administration* (FDA), em 2014, não reconheceu o termo cosmecêutico, dizendo que "um produto pode ser um fármaco, um cosmético ou a combinação de ambos, mas o termo cosmecêutico não tem qualquer significado perante a lei".⁽¹⁰⁾ Contudo, prevê-se um crescimento gradual do mercado cosmecêutico, em cerca de 3%, entre 2012 e 2017, com uma consequente perda no mercado cosmético (Figura2).⁽¹¹⁾

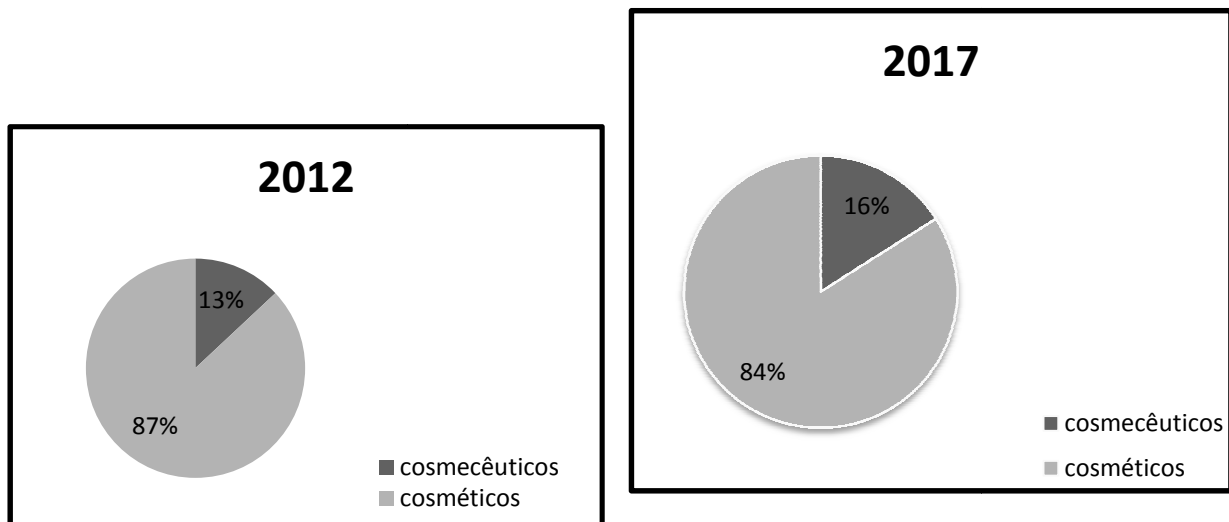


Figura2. Expansão do mercado cosmecêutico relativamente ao cosmético.⁽¹¹⁾

Sem o *marketing*, o profissional de saúde e o próprio consumidor passariam por decisões difíceis, pois o *marketing* permite que os laboratórios eduquem os consumidores e/ou os profissionais de saúde sobre os produtos produzidos e os seus benefícios. Um produto menos seguro ou menos eficaz não terá sucesso apenas por um mau *marketing*, porém um bom produto pode não ter o sucesso esperado pela falta de um excelente *marketing*. O *marketing* terá que se apoiar em três categorias: segurança, eficácia e aceitação. Seja ele um produto para a pele ou um produto para a saúde em geral. O laboratório que produz, deve ter a responsabilidade nas três categorias acima mencionadas.⁽¹¹⁾

Uma das preocupações com os cosmecêuticos colocados no mercado passa precisamente pelos estudos clínicos envolvidos ou a falta deles. É necessário ter a consciência

que “nem sempre o novo é o melhor”. Ser eficaz, vende-se lado a lado com o produto, bem como a segurança dos produtos colocados no mercado, ou a falta dela. É importante realçar que os cosmeceuticos reduzem, abrandam e até mesmo resolvem alguns dos danos de uma fotoexposição prolongada e desaconselhada, mas poderão, por vezes, ocorrer certos efeitos adversos da sua utilização.⁽¹²⁾

Os princípios ativos dos cosmeceuticos podem se enquadrar em variadíssimas classes, como: vitaminas, lípidos, protetores ultravioleta (UV), antioxidantes, reparadores de colagénio, despigmentantes, esfoliantes, hidratantes e efeito *anti-aging*.⁽¹³⁾

2. Nutraceuticos

Hipócrates (460-370DC) disse “*Let food be your medicine and medicine be your food*”, portanto ao longo do tempo os produtos naturais obtidos, principalmente, a partir de plantas têm sido usados como uma fonte importante na prevenção e tratamento de doenças em seres humanos e animais.⁽¹⁴⁾

O termo nutraceutico em si foi definido como “*um alimento ou partes de alimento que fornecem benefícios médicos ou benefícios para a saúde, incluindo a prevenção e/ou tratamento de doenças*”. Um produto considerado nutraceutico pode variar entre nutrientes isolados, suplementos dietéticos e dietas, a alimentos geneticamente modificados, produtos à base de plantas e alimentos processados, como cereais, sopas e bebidas.⁽¹⁵⁾

DeFelice, em 1995, referiu que nos anos 80, devido às pesquisas e consequentes publicações em jornais médicos, iniciou-se a revolução do nutraceutico. Essas pesquisas comprovaram de fato os benefícios clínicos da ingestão oral do cálcio, de fibras e de óleo de peixe, dando, então, passagem livre para novos estudos que foram conduzidos para relatar benefícios de outros supostos compostos, como por exemplo: o β -caroteno na prevenção de cancro, da piridoxina para ajudar na depressão e do *cranberry* para as infecções urinárias.⁽¹⁵⁾

Como se verifica, na figura 2, o número de pesquisas na área dos nutraceuticos, tem vindo a crescer de forma progressiva, principalmente na última década.⁽¹⁶⁾

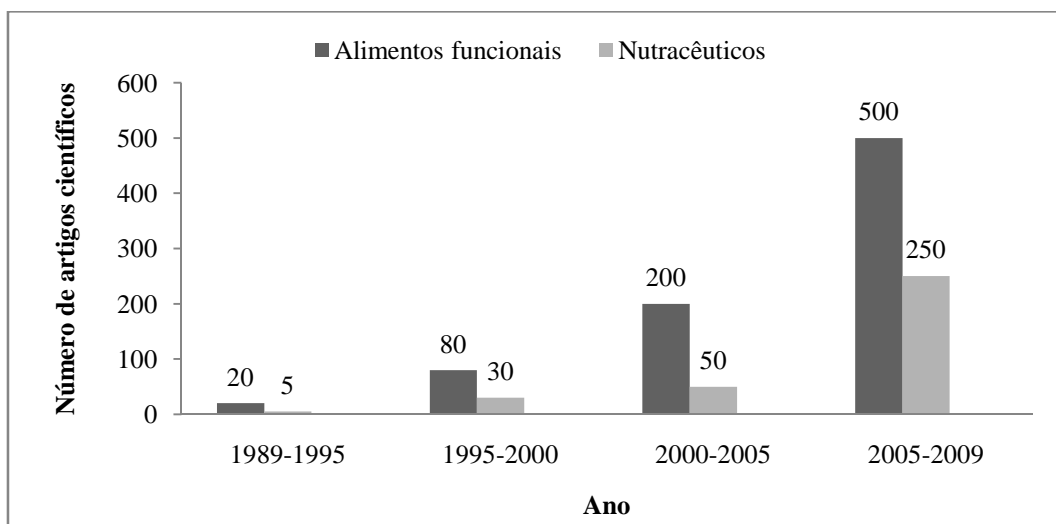


Figura3. Aumento do número de pesquisas na área dos nutraceuticos.⁽¹⁶⁾

2.1- Nutricosméticos

O termo nutricosmético nasce da junção do conceito de alimento, fármaco e cosmético, sendo os nutricosméticos formulados e comercializados para tratar a pele de dentro para fora, sem abordagens invasivas, como *peelings químicos*, procedimentos laser, preenchimento de rugas, entre outros procedimentos.^(17,18) São produtos administrados por via oral, quer na forma sólida quer líquida, contendo princípios ativos, que oferecem uma ligação importantíssima entre a saúde e as propriedades cosméticas de elementos nutricionais.^(19,20)

A via tópica e a via sistêmica atuam em concordância no tratamento da pele. A nível tópico, uma forma farmacêutica é aplicada localmente, onde o problema efetivamente ocorre e a nível sistêmico, existindo as condições ideais para uma correta ingestão de nutrientes e princípios ativos, estes, sistemicamente, irão melhorar as defesas que o nosso próprio organismo possui. A pele necessita de nutrientes e metabolitos que um produto tópico não consegue fornecer, daí o sinergismo entre a aplicação tópica de cosméticos e a utilização de nutricosméticos (via sistêmica).⁽¹⁸⁾

Este conceito de nutricosmético está a ganhar uma imensa reputação a nível mundial devido ao desejo crescente de uma beleza que advém de um corpo saudável. A combinação de fatores como, as pressões ambientais, sociais e o desejo de um corpo perfeito, associadas ao fotoenvelhecimento precoce do organismo, nomeadamente a pele, faz acelerar a indústria farmacêutica, a alimentar e a de cosméticos.⁽²¹⁾ Estudos epidemiológicos sugerem que existe uma estreita relação entre exposição solar e a prática de uma dieta específica, fazendo assim com que os nutricosméticos ganhem uma maior relevância na prevenção e retardamento do fotoenvelhecimento.⁽²²⁾

Mellage, localiza os nutricosméticos na inclusão das indústrias de cosmética e alimentar. Outras áreas de interseção são apresentadas, como os cosmecêuticos, formados pelas indústrias de cosméticos e farmacêuticas, e os nutracêuticos, resultado da convergência das indústrias farmacêuticas e alimentar (Figura4).⁽²³⁾

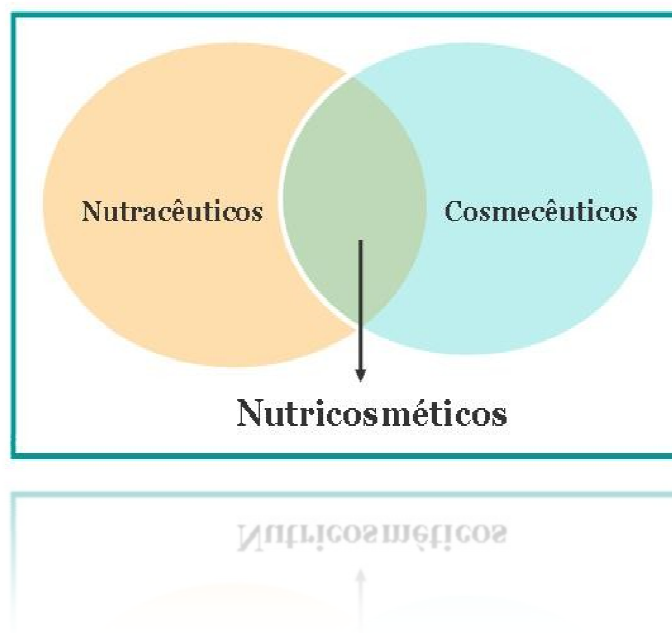


Figura4.Inclusão do conceito nutricosmético entre nutracêuticos e cosmeçêuticos.

Para Morganti, muitas experiências estão a ir ao encontro do uso estratégico de cosmeçêuticos e nutricosméticos na prevenção dos efeitos da radiação UV e nos métodos biológicos envolvendo o envelhecimento e cancro cutâneo, visto que o envelhecimento cutâneo, especialmente nas regiões da pele fotoexpostas, é combatido em duas frentes: externamente com o auxílio tópico de fotoprotetores e internamente, através de suplementos orais. Assim, os nutricosméticos representam o escape perfeito para os cuidados da pele. ⁽²⁴⁾

Dada a dificuldade em integrar concretamente todos os conceitos, mesmo na literatura disponível, decidiu-se integrar o conceito de nutricosmético dentro dos nutracêuticos, uma vez que a sua principal diferença está no local do efeito benéfico para o organismo, ou seja, os nutracêuticos são um conceito mais global, apresentado benefícios em qualquer parte do organismo, enquanto os nutricosméticos apresentam como objetivo melhorias ao nível da pele e seus anexos (Tabela 2).

Tabela1. Principais diferenças entre cosmecêuticos, nutracêuticos e nutricosméticos.

	Cosmecêutico	Nutracêutico	Nutricosmético
Forma farmacêutica	Cremes, loções, emulsões	Cápsulas ou alimento isolado	Cápsulas ou alimento isolado
Objetivos	Beleza (antirrugas, anticelulítico, entre outros)	Saúde em geral (cardioprotetores, neuroprotetores, Osteoprotetores)	Beleza (antirrugas, anticelulítico, entre outros)
Via de administração	Tópica	Oral	Oral

A indústria alimentar trata os nutricosméticos a partir de um conceito/valor nutricional enquanto a indústria farmacêutica considera-os no âmbito farmacológico. Essas diferentes posições reflete-se em questões de *marketing*, pois a indústria alimentar considera os supermercados tradicionais o principal ponto de venda, já para indústria farmacêutica as farmácias são os primeiros pontos de vendas destes produtos.⁽²⁵⁾

II. Objetivo

Objetivo principal:

O presente trabalho pretende, através de uma revisão bibliográfica, explorar novos conceitos como, cosmecêuticos, nutracêuticos:nutricosméticos e avaliar a influência de possíveis matérias-primas que possam prevenir e retardar o fotoenvelhecimento, enquanto principal responsável pelo envelhecimento precoce.

Objetivos secundários:

- Caracterização da indústria cosmecêutica e nutracêutica/nutricosmética.
- Caracterizar a pele como o órgão mais exposto e portanto sujeito ao fotoenvelhecimento.
- Conhecer quimicamente algumas matérias-primas utilizadas como ativos em cosmecêuticos e nutracêuticos/nutricosméticos, avaliando a sua eficácia e segurança, em humanos, sempre que possível.
- Mostrar exemplos de produtos cosmecêuticos ou nutricosméticos comercializados em Portugal.

III. Métodos

Para a realização deste trabalho, houve a necessidade de começar por realizar primeiramente uma pesquisa em livros e artigos científicos generalizados, através da pesquisa de palavras-chave definidas, como: cosmecêuticos, nutracêuticos, nutricosméticos, nutrição, pele, fotoenvelhecimento, eficácia e segurança. A pesquisa foi feita em três idiomas: o Português, o Inglês, e o Espanhol, sendo possível obter uma perspectiva do tema bem como as variantes envolvidas nesta temática.

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica em que a pesquisa executada foi realizada de forma sistemática, selecionando artigos, conceitos e fontes a partir do ano 1995, de acordo com um plano que consistiu nos seguintes passos:

- Pesquisa das fontes primárias
- Avaliação das fontes
- Notas de pesquisa
- Redação do texto

As fontes consultadas para a elaboração deste trabalho consistiram particularmente, em livros, revistas, artigos científicos, páginas de internet de carácter científico e motores de pesquisa. Toda a utilização da informação consultada nestas fontes foi definida consoante a objetividade, rigor e atualidade das mesmas.

Foram também realizadas pesquisas por nomes de autores, com auxílio à opção “related articles”, bem como a terminologia MeSH e a possibilidade de limitar a pesquisa de artigos por critérios como as datas de publicação e tipos de artigos, disponibilizados pela plataforma PubMed.

Recorreu-se também ao motor de busca Google para mais fácil acesso a *sites* de organizações relacionadas com o tema.

IV. Desenvolvimento

1. Pele e o envelhecimento cutâneo

1.1- Anatomia da pele humana

A pele recobre toda a superfície do corpo humano, formando uma fronteira anatômica entre o meio interno e externo, essencial ao equilíbrio fisiológico. A barreira que cria entre o meio interno e o meio externo permite-lhe proteger o corpo das agressões externas e influenciar a regulação corporal, assumindo também funções sensoriais, imunológicas e bioquímicas.⁽²⁶⁾

Este órgão é constituído por uma porção epitelial de origem ectodérmica, a epiderme e uma porção conjuntiva de origem mesodérmica, a derme e em continuidade com a derme encontra-se a hipoderme que apenas serve de contacto com os órgãos subjacentes, não fazendo parte da pele. Estes tecidos juntamente com estruturas adjacentes, como glândulas, pelos e unhas, desenvolvem o sistema tegumentar. A pele apresenta-se com 16% do peso corporal ⁽²⁶⁻²⁸⁾ (Figura 5).

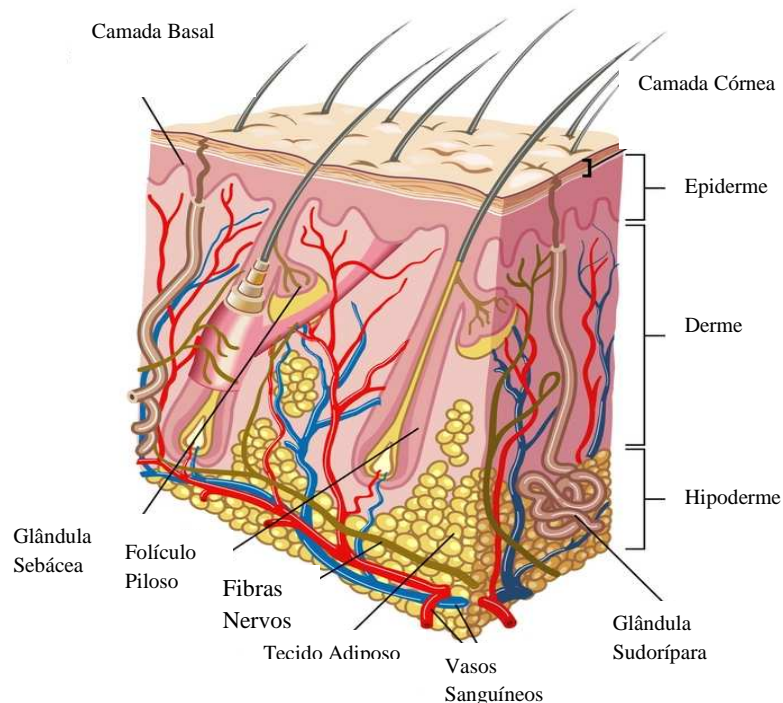


Figura5: Anatomia da pele humana.⁽²⁹⁾

A **epiderme** é constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado cuja principal função é produzir queratina. Este tecido tegumentar possui quatro tipos de células ao nível da epiderme: ^(26,27)

- a) Melanócitos;
- b) Células de Langerhans;
- c) Células de Merkel;
- d) Queratinócitos. (que existem em maior quantidade).

Dependendo da região do corpo humano, como por exemplo a palma das mãos e planta dos pés, a pele apresenta-se mais espessa, visto que nesses locais a epiderme apresenta-se com cinco camadas bem definidas: camada basal/camada germinativa, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea: ^(26,27)

- Camada basal/germinativa: é a mais profunda, onde as células se apresentam de forma cúbica, encontrando-se sobre a membrana basal que separa a derme da epiderme. Nesta camada basal a atividade mitótica é muito elevada, havendo, por isso, uma renovação celular a cada 15-30 dias (valores que podem variar dependendo do local e idade do indivíduo). Nesta camada podemos encontrar os queratinócitos que têm como função a produção de queratina que atua como impermeabilizante e protege o organismo contra a desidratação. Também encontramos os melanócitos que sintetizam a melanina, que é a grande responsável pela cor da pele e minimiza os danos teciduais causados pela radiação ultravioleta;

- Camada espinhosa: camada com células morfologicamente achatadas, provenientes da camada basal. Estas mesmas células são unidas por junções celulares conhecidas como desmossomas dando, então, o aspeto espinhoso. Tanto os filamentos de queratina como os desmossomas desempenham um papel importante na manutenção na coesão e resistência ao atrito. Aqui, também, ocorre atividade mitótica mas em menor quantidade;

- Camada granulosa: apresentam grânulos de queratina. Estes grânulos formam-se devido à perda do núcleo e achatamento dos próprios queratinócitos, formando, assim, placas de queratina. É uma camada abastada em lípidos, fazendo com que se forme uma camada lipídica impedindo a entrada de substâncias estranhas, bem como a não desidratação da pele;

- Camada lúcida: é formada por uma camada de células achatadas, ricas em grânulos proteicos, normalmente está presente numa pele ausente de folículos pilosos, que é o caso das palmas das mãos e das plantas dos pés;

- Camada córnea: é a mais superficial da epiderme e atua como barreira. É constituída por células escamosas, achatadas e mortas, com citoplasma cheio de queratina, que correspondem ao estágio final de diferenciação celular das células da camada basal.

A **derme** é a camada cutânea mais profunda, está presente entre a epiderme e o tecido subcutâneo-hipoderme, e é rica em fibroblastos. Os fibroblastos produzem fibras de colagénio e fibras de elastina. A derme é capaz de fomentar a sustentação da epiderme, e tem uma importante participação nos processos fisiológicos e patológicos do órgão cutâneo.^(26,27,30) É dividida, estruturalmente, em duas camadas, a camada papilar e a camada reticular:

- Camada papilar: é a mais superficial e apresenta uma organização irregular com menos fibras de colagénio e elastina que a camada reticular. As papilas dérmicas encontram-se nesta camada e pretendem aumentar a superfície de contato entre a derme e a epiderme.⁽²⁶⁾

- Camada reticular: é organizada por bandas largas de colagénio intercaladas com as longas fibras de elastina.^(27,31) O colagénio é o componente mais abundante da matriz extracelular que acaba por promover a resistência da pele. Numa pele adulta existe cerca 90% de colagénio tipo I e 10% colagénio tipo III. Presume-se que haja uma redução da síntese e da quantidade total de colagénio em cerca de 1% ao ano a partir da vida adulta por área de superfície da pele. A formação e deposição desta fibra exercem um papel importante na resposta de cicatrização, uma vez que a modulação da migração e proliferação celular garantem a eficácia do processo de reparo.^(32,33) A elastina é uma outra proteína presente na derme, que durante o envelhecimento torna-se amorfa e aumentada em quantidade, sinal que o envelhecimento cutâneo está a acontecer.⁽³⁴⁾

Na derme estão ainda presentes várias estruturas derivadas da epiderme, como é o caso dos folículos pilosos e das glândulas sebáceas e sudoríparas.^(26,27)

O conhecimento das camadas da pele e seus componentes imunológicos tornam-se importantes para a prevenção do envelhecimento cutâneo, através de vários fatores nutricionais, ambientais e mecânicos.⁽³⁵⁾

1.2- Envelhecimento cutâneo

O processo de envelhecimento desenvolve-se por todo o corpo, contudo é, maioritariamente visível na pele, sendo este órgão o principal alvo das atenções quando se fala em envelhecimento.⁽³⁵⁾

A pele envelhecida pode dever-se a fatores intrínsecos como a genética, alterações emocionais e hormonais ou fatores extrínsecos, como estilo de vida, hábitos alimentares e excessiva exposição solar.^(36,37)

- Envelhecimento intrínseco: acredita-se que o marcador do envelhecimento intrínseco seja o comprimento dos telómeros. Os telómeros são sequências de repetições nucleopeptídicas que se encontram no final dos cromossomas. Estes diminuem de tamanho a cada divisão celular, o que pode eventualmente promover a apoptose celular.⁽³⁸⁾ Existe uma outra hipótese para o envelhecimento intrínseco que passa pela teoria dos radicais livres que propõe que tanto o envelhecimento cutâneo intrínseco como o extrínseco derivam da acumulação de danos oxidativos ao longo da vida resultando do excesso de espécies reativas de oxigénio (ROS), que provêm do metabolismo aeróbio.⁽³⁷⁾

As duas hipóteses acima descritas estão ligadas ao aumento do stress oxidativo. O dano oxidativo representa um papel principal no envelhecimento celular.⁽³⁸⁾

Acredita-se que a partir dos 30 anos de idade começa-se a notar uma diminuição de 20% de espessura da pele, pois as fibras de elastina e de colagénio vão perdendo a suas funções e os melanócitos, por sua vez, vão atrofiando, aparecendo os sinais notórios do tempo, como pele áspera e amarelada, manchas pigmentosas, vasodilatação, perda de elasticidade e as rugas.⁽³⁰⁾

As rugas podem ser de 4 tipos:

- a) rugas dinâmicas ou **rugos de expressão**;
- b) **rugos estáticas**, que aparecem ou persistem sem qualquer movimento muscular;
- c) **rugos profundas** que resultam da exposição solar;
- d) **rugos superficiais** derivadas da perda de elastina na derme.

- Envelhecimento Extrínseco - fotoenvelhecimento: a radiação solar, o tabagismo, a poluição ambiental e estilos de vida pouco saudáveis são a condicionante chave para esse tipo de envelhecimento.⁽³⁹⁾

A deposição de material amorfo, nomeadamente elastina na derme papilar, no espaço do tecido conjuntivo, é o que diferencia o envelhecimento intrínseco do extrínseco ou fotoenvelhecimento. No envelhecimento extrínseco todos os sinais do envelhecimento intrínseco estão presentes mas de forma mais acentuada e visível: as rugas são mais profundas, as manchas são mais escuras e de maiores dimensões, pele mais áspera e com menos elasticidade⁽³⁹⁾ (Tabela3).

Tabela2. Diferenças nas alterações provocadas pelo envelhecimento intrínseco e extrínseco.⁽³⁹⁾

Alterações cutâneas	Envelhecimento Intrínseco	Envelhecimento Extrínseco
Rugas	Finas	Profundas
Camada Córnea	Inalterada	Afilada
Fibras de Colagénio	Pequena alteração no tamanho e organização	Grande alteração no tamanho e organização
Fibras de Elastina	Reorganizadas	Menor produção
Melanócitos	Normal	Menor número

1.2.1- Fotoenvelhecimento

O termo fotoenvelhecimento, aparece pela primeira vez em 1986, onde são descritos os efeitos que a pele sofre a uma exposição solar descuidada/crónica.⁽⁴⁰⁾

As radiações UV, energias electromagnéticas emitidas pelo sol, possuem diferentes comprimentos de onda. Diferentes comprimentos de onda que penetram na pele de forma diferenciada, por se tratar exatamente, de camadas celulares completamente distintas umas das outras.^(41,42)

A radiação ultravioleta A (UVA- 320-400nm) penetra profundamente atingindo os queratinócitos na epiderme e os fibroblastos na derme. Cerca de 95% desta radiação é que atinge a crosta terrestre. A radiação ultravioleta B (UVB- 290-320 nm), por sua vez atinge a crosta terrestre em cerca de 5% e é a mais absorvida pela epiderme, afetando, sobretudo, os queratinócitos. Enquanto, a radiação ultravioleta C (UVC- 200-280nm), absorvida na totalidade pela camada de ozono presente na atmosfera, é muitíssimo mutagénica, danificando as moléculas do ácido desoxirribonucleico (ADN)^(41,42) (Figura6).

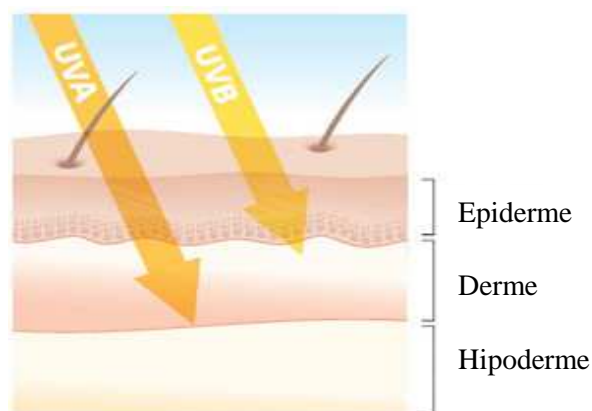


Figura6. Penetração dos raios ultravioleta na pele.⁽⁴³⁾

A tabela seguinte demonstra resumidamente os efeitos agudos e crônicos da radiação UVA E UVB na pele.⁽⁴⁴⁾

Tabela3. Efeitos agudos e crônicos da radiação UVA e UVB na pele.

Radiação	Efeito Agudo	Efeito Crônico
UVA	Aumento da tonalidade do pigmento que desaparece dentro de 2h; eritema; edema; síntese da vitamina D.	Fotocarcinogênese; Imunossupressão; Fotoenvelhecimento.
UVB	Aumento da tonalidade do pigmento; bronzeado tardio; aumento da espessura da epiderme e derme.	Fotoenvelhecimento; Fotocarcinogênese; Imunossupressão.

Para prevenir o fotoenvelhecimento há que evitar a exposição direta aos raios UV, e para tal o uso de proteção solar, chapéu-de-sol, vestuário correto, entre outros, pode ajudar, efetivamente, nessa tarefa, pois uma exposição solar prolongada e recorrente compromete a pele de forma irreversível. É neste campo da fotoproteção que entram tanto os cosmeceúticos como os nutricosméticos.⁽⁴⁰⁾ Os cosmeceúticos e os nutricosméticos têm vindo, também, a desempenhar um papel muito importante, não só na área de fotoproteção, como também, e principalmente, na área do envelhecimento cutâneo.^(10,15,40)

2. Eficácia/segurança das matérias-primas

Os termos "cosmecêutico", "nutracêutico" e "nutricosmético" têm sido fortemente criticados porque atraíam os estudos de eficácia/segurança, pois não têm sido realizados de forma rigorosa e consistente tal como o medicamento é sujeito, por exemplo. A verdade é que nunca um cosmecêutico/nutracêutico/nutricosmético e um fármaco estiveram tão próximos, contudo a regularização do fármaco continua a ser muito mais rigorosa do que a de um simples cosmecêutico, por exemplo.⁽⁴⁵⁾

Todos os dias, na prática clínica, aos profissionais de saúde é lhes perguntado se os novos produtos intitulados como cosmecêuticos, nutracêuticos e nutricosméticos são, realmente, benéficos e seguros.⁽⁴⁶⁾

De acordo com o Dr. Albert Kligman, quando solicitados a avaliar um novo produto cosmecêutico que reivindica um efeito fisiológico benéfico, é importante ter em conta três perguntas:⁽⁴⁶⁾

-O princípio ativo consegue penetrar a camada córnea e ser entregue em concentrações suficientes ao seu alvo de acordo com o seu mecanismo de ação?

-É conhecido o mecanismo de ação do princípio ativo na célula alvo ou tecido?

-Há referências bibliográficas e/ou ensaios clínicos estatisticamente significativas que possam para comprovar a eficácia invocada?

A primeira pergunta aborda se o princípio ativo penetra a camada córnea. Esta camada é uma barreira eficaz contra a perda de água e à penetração de agentes externos. As substâncias que não podem penetrar facilmente esta barreira são as proteínas, os açúcares, os péptidos e ácidos nucleicos com pesos moleculares maiores do que 1000kDa e moléculas altamente carregadas.⁽⁴⁶⁾

Segue-se a segunda pergunta. O mecanismo de ação envolvido é conhecido de modo a alegar uma campanha de *marketing* à volta do princípio ativo? Farmacologicamente há princípios ativos que possuem mecanismos de ação que regulam as funções fisiológicas celulares, isto é, inibição ou ativação de enzimas envolvidas na transdução de sinal ou a expressão de genes. Se o mecanismo bioquímico ou farmacológico de ação existe, e o produto

consegue chegar ao seu destino em concentrações suficientes para um período suficientemente longo, o produto merecerá, então, maior pesquisa clínica.⁽⁴⁷⁾

Os ensaios clínicos são um ponto obrigatório para qualquer produto tópico ou sistêmico e devem incluir procedimentos não invasivos, como: análise de imagens e fotografia padronizada; a avaliação por toque (firmeza e elasticidade); e a avaliação por meios fisiológicos (fluxo sanguíneo, perda de água transdérmica, hidratação cutânea-corneometria, níveis de toxicidade, coloração da pele, citologia esfoliativa, amostras de sebo). A preocupação dos ensaios clínicos publicados até o momento é que muitos foram realizados em pequenos grupos de pacientes com pouca significância estatística.⁽⁴⁸⁾

2.1- Matérias-Primas

A escolha das matérias-primas propostas neste trabalho deveu-se pelo fato de serem aquelas com mais pesquisas apresentadas, com mais teor científico e, ainda, por serem possíveis de administrar tanto por via oral como tópica. Os nutricosméticos são equivalentes orais de muitos cosmecêuticos.

2.1.1- Retinóides

Os retinóides são derivados naturais ou sintéticos da vitamina A. Na pele, o retinol é oxidado a retinaldeído, que por sua vez é oxidado em ácido retinóico, a forma biologicamente ativa da vitamina A. O ácido retinóico é capaz de ligar-se a recetores presentes no núcleo da célula (recetor do ácido retinóide) e interagir com sequências do ADN específicas, regulando, assim, a produção de proteínas e enzimas específicas. O resultado dessa ação é traduzido pela redução dos sinais da idade. Posto isto, não só o perfil de absorção transdérmica do retinol e retinaldeído são importantes, como o próprio metabolismo do retinol, retinaldeído e ácido retinóico são tão ou mais importantes.^(49,50)

O ácido retinóico tem sido amplamente estudado e utilizado como um tratamento tópico eficaz para o fotoenvelhecimento, acne, bem como outro tipo de patologias, embora possa ser irritante para a pele, o que limita a sua utilização em alguns pacientes. O retinol e o retinaldeído pela sua eficácia contra o fotoenvelhecimento e pouca irritabilidade, podem ser a alternativa ao ácido retinóico.^(51,52)

➤ **Absorção Cutânea**

Pela lipofilidade e consequente penetração na epiderme, estudos *in vivo* demonstraram as características exclusivas de penetração do retinol e retinaldeído na pele humana através da expressão da enzima citocromo P450 (CP450). O CP450 por ser induzido na presença do ácido retinóico, o que poderá ser um indicador de presença de retinol e retinaldeído bem como um indicador do próprio metabolismo do ácido retinóico^(53,54), pois após a aplicação tópica *in vivo* do retinol e retinaldeído a 0,025% ocorreu uma indução significativa do CP450. Passadas as 48 horas de oclusão, tanto o retinol como o retinaldeído parecem aumentar a atividade enzimática significativamente, enquanto em concentrações inferiores a 0,025% o mesmo não aconteceu. Curiosamente, a indução da enzima não foi linear, ou seja, doses superiores a 0,025% não causaram um aumento de atividade enzimática como era de esperar e por outro lado, concentrações inferiores a 0,01% e 0,025% foi o retinaldeído a demonstrar um pouco mais de poder indutor do que o retinol.^(53,54)

Um estudo realizado *in vitro* utilizou pele humana e fibroblastos em suspensão como objeto de análise para avaliar o metabolismo do retinol, ácido retinóico e retinaldeído. O retinaldeído radiomarcado e retinaldeído livre foram ambos aplicados topicamente na pele humana e introduzidos no meio de cultura (fibroblastos em suspensão). Os metabolitos foram identificados por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC), após 24 horas de incubação. A pele humana demonstrou um gradiente de distribuição dos retinóides: 75% da atividade foi absorvida na epiderme e 20% na derme. Na epiderme, 60% do retinol permaneceu não metabolizado e os principais metabolitos foram ésteres de retinil (18,5%), ácido retinóico (2%), retinaldeído (1,6%), ácido 13-cis-retinóico (1%), e, ainda, compostos polares. Já a derme produziu metabolitos semelhantes, mas com uma percentagem mais elevada relativamente aos compostos polares. No meio de cultura a atividade foi de 2 a 6% para os três retinóides testados.⁽⁵⁵⁾

➤ **Mecanismos de ação**

Retinol e retinaldeído são metabolizados em ácido retinóico na pele, portanto, irão apresentar os mesmos mecanismos e efeitos clínicos que o ácido retinóico.⁽⁵⁶⁾

Sendo eles:

- Hiperpigmentação: o ácido retinóico promove a redução a hiperpigmentação através da renovação celular epidérmica. O tempo de contacto entre queratinócitos e melanócitos é

reduzido, promovendo uma rápida perda de pigmento pelo processo epidermopoiése (proliferação epidérmica).⁽⁵⁷⁾

- Linhas finas e rugas: ácido retinóico poderá reduzir linhas finas e rugas, aumentando a capacidade da epiderme para acumular água através da estimulação da síntese de glicosaminoglicano (GAG) e estimulação da síntese de colagénio através do *transforming growth factor beta* (TGF- β , proteína que controla a proliferação e diferenciação celular).⁽⁵⁶⁻⁵⁹⁾ Acredita-se que o ácido retinóico também pode retardar ou prevenir uma maior degradação matriz dérmica inibindo as enzimas que quebram o colagénio e que provocam o stress oxidativo.^(58,60-64)

-Aspereza da pele: o ácido retinóico liga-se aos seus recetores (RAR) que por sua vez se ligam a genes específicos na diferenciação e proliferação celular, afetando a transcrição dos genes que promovem o retorno da célula epidérmica, ocorrendo, por isso, uma renovação celular.^(65,66)

➤ **Dados científicos relevantes (Segurança)**

O ácido retinóico é considerado como um dos compostos mais eficazes e mais bem fundamentados para tratar os sinais e os sintomas de fotoenvelhecimento, como linhas finas, rugas, hiperpigmentação e aspereza da pele. No entanto, poucos artigos científicos têm sido publicados sobre os retinóides.^(57,67,61)

Com o objetivo de avaliar a redução de sinais de fotoenvelhecimento, foi realizado um estudo por 44 semanas em que uma formulação galénica em creme (0,05% de retinaldeído) foi comparado com outros dois cremes, em que um teria 0,05% de ácido retinóico e o outro seria apenas placebo. Foram integradas 40 pessoas no grupo ácido retinóico, 40 pessoas no grupo retinaldeído, e 45 pessoas no grupo placebo. Na semana 18, uma redução significativa de rugosidade foi observada em ambos os grupos retinaldeído e ácido retinóico. Na semana 44, ocorreu uma ligeira diminuição na redução na rugosidade por surpresa de todos. Em semana nenhuma foi registado qualquer aspeto satisfatório no grupo placebo. O retinaldeído foi o mais bem tolerado durante o estudo inteiro, em comparação com o ácido retinóico que provocou irritação local.⁽⁶⁹⁾

Um outro estudo aleatório e controlado contou com 36 idosos (com idade média de 87 anos) e teve como objetivo avaliar a eficácia tópica do retinol. O retinol foi aplicado no braço esquerdo, naturalmente envelhecido, e o placebo foi aplicado no braço direito., até 3 vezes por

semana durante 24 semanas. As biopsias coletadas demonstraram que o tratamento com retinol aumentou significativamente a expressão de GAG ($p=0,02$ [$n=6$]) e pró-colagénio I ($p=0,049$ [$n=4$]), em comparação com o braço esquerdo-placebo. Estes dados vêm apoiar que o retinol tópico melhora as rugas finas, através do seu metabolismo e aumentos subsequentes na GAGs e produção de colagénio.^(57,70)

Das figuras seguintes as figuras 6 e 7 são exemplos de produtos cosmeceúticos e as figuras 8 e 9 são exemplos de nutricosméticos. Todos eles são atualmente comercializados em Portugal e todos têm indicação de melhorar os sinais de envelhecimento cutâneo, bem como estados de saúde (afrontamentos, bem estar e estados emocionais) associados ao envelhecimento.



Figura7. Roche Posay®-Redermic R, creme intensivo anti-rugas, que associa retinol puro e retinol de libertação progressiva.⁽⁷¹⁾



Figura8. Sérum intensivo anti-rugas, Roc®- Retin-Ox Correxion, enriquecido com retinol..⁽⁷²⁾



Figura9. Suplemento oral energético, Pharmaton Vitalidade®, associa retinol com outras vitaminas essenciais.⁽⁷³⁾

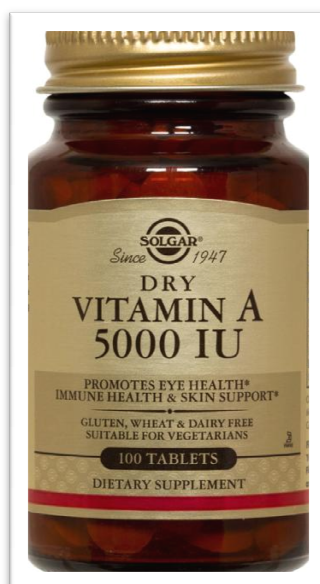


Figura10. Suplemento oral, Solgar®.⁽⁷⁴⁾

2.1.2- Carotenóides

Os carotenóides, precursores de síntese de vitaminaA, são sintetizados usualmente por plantas. O organismo humano converte os carotenóides presentes nos alimentos em retinol e seus metabolitos.⁽⁷⁵⁾

De entre os cerca de 600 carotenóides existentes na natureza, apenas um pequeno número se encontra nos alimentos e é biodisponível, nomeadamente: α -caroteno, β -caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina e β -criptoxantina (Figura7). Estes estão habitualmente presentes na epiderme (segregados pelas glândulas sebáceas) e na derme.⁽⁷⁶⁾

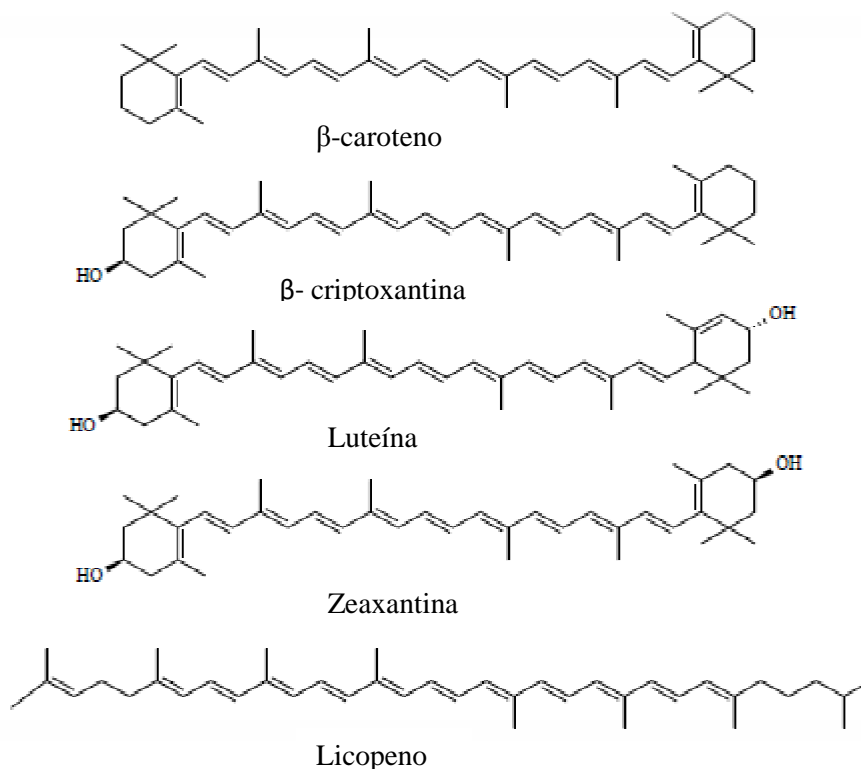


Figura 11. Estruturas químicas dos principais carotenóides.⁽⁷⁶⁾

➤ Absorção Cutânea

Após a absorção no intestino, os carotenóides são transportados pela corrente sanguínea por lipoproteínas até atingirem os seus tecidos alvos. O β -caroteno acumula-se na pele e a luteína e a zeaxantina acumulam-se na mácula. A eficácia dos carotenóides como antioxidantes está relacionada com a sua polaridade e ao número de ligações duplas conjugadas. Aqueles que contêm grupos polares nos seus anéis terminais são efetivos na prevenção da lipoperoxidação, ficando posicionados nas membranas celulares de maneira a ter mais contato com a fase aquosa, reagindo com os radicais livres que penetram, bloqueando ROS.^(75,77,78)

Lin et al, coletaram biopsias dérmicas e amostras sanguíneas de 27 voluntários escolhidos aleatoriamente. Os resultados mostraram, através de HLPC, que o licopeno e o β -caroteno estão em maiores concentrações na pele (76%) do que no plasma (64%). Para a luteína e a zeaxantina encontraram-se concentrações mínimas.⁽⁷⁹⁾

O β -caroteno pelas suas propriedades antioxidantes descritas acima tem sido proposto como o protetor solar oral. O consumo deste carotenóide em grandes quantidades aumenta as propriedades refletoras da pele. O β -caroteno pode ter uma ação fotoprotetora direta devido à sua capacidade física de absorver luz, apesar de a quantidade de carotenóides existente na pele não ser suficiente para atuar como protetor solar físico. Quantidades elevadas deste tipo de caroteno estão, igualmente, associadas a uma maior resistência à imunossupressão, após exposição à radiação UV, que se sabe estar associada ao desenvolvimento de fotocarcinogénese.^(77,78,80)

➤ Mecanismo de ação

O mecanismo de ação envolvido não está totalmente esclarecido, contudo como a radiação UV é a responsável pela formação de ROS, tem sido apontado que a fotoproteção seja devido ao poder oxidante.⁽⁸¹⁾

Os carotenóides estão entre os mais efetivos supressores do oxigénio singlete. Esta supressão pode ocorrer por vias físicas ou químicas, sendo a via física a mais predominante. A via física envolve a transferência de energia de excitação do oxigénio singlete para o carotenóide resultando em um estado estável de oxigénio e estado triplete do carotenóide. Em seguida a energia do carotenóide é dissipada no meio através de interações rotacionais e vibracionais retornando para a sua fase estável, podendo já inativar outro oxigénio, ou seja, o carotenóide é reutilizado noutros ciclos. Já o processo químico resulta na destruição do cromóforo (substância que absorve radiação eletromagnética) e na formação de produtos de oxidação com a possibilidade de reações de adição.⁽⁸²⁾

➤ Dados científicos relevantes (Segurança)

Com o objetivo de avaliar o eritema solar aquando expostos à luz solar, 22 voluntários receberam uma mistura de carotenóides (30mg/ dia, durante 24 semanas). A cada 8 semanas a dose era aumentada em 30mg, atingindo 90mg na totalidade. O eritema solar foi pronunciado mas de forma muito controlada ao longo de 24 semanas.⁽⁸³⁾

Em 2006, foi publicado um estudo com 39 pessoas divididas por 3 grupos diferentes. Esses três grupos receberam uma mistura de carotenóides com diferentes dosagens, durante

12 semanas. O primeiro grupo recebeu um tratamento com: licopeno 3mg; β -caroteno 3mg, α -tocoferol 10mg e selênio 75 μ g; o segundo grupo recebeu licopeno 6mg; β -caroteno 4.8 mg, α -tocoferol 10mg e selênio 75 μ g e o terceiro grupo foi o grupo placebo. Com a apresentação dos resultados conclui-se que houve um aumento dos níveis séricos de carotenóides nos grupos 1 e 2, a densidade e espessura cutânea também foi medida, por ultra-sons, demonstrado também um aumento. Como conclusão apontamos o efeito positivo dos carotenóides em parâmetros cutâneos.⁽⁸⁴⁾

Das figuras seguintes as figuras 11 e 12 são exemplos de produtos cosmecêuticos e as figuras 13,14 e 15 são exemplos de nutricosméticos. Todos eles são atualmente comercializados em Portugal e todos têm indicação de melhorar os sinais de envelhecimento cutâneo, bem como estados de saúde (afrontamentos, bem estar e estados emocionais) associados ao envelhecimento.



Figura12. Ativador de bronzeado Lierac ® (α -caroteno, β -caroteno, licopeno, luteína, zeaxantina).⁽⁸⁵⁾



Figura13. Cápsulas Lierac®-Sunific ativadoras de bronzado (β -caroteno, licopeno, luteína).⁽⁸⁶⁾



Figura14. Innéov[®] solar, ativador de bronzado (β -caroteno).⁽⁸⁷⁾



Figura15. Heliocare Ultra D, o protetor solar oral (β -caroteno, licopeno e luteína).⁽⁸⁸⁾



Figura16. Photoderm Oral-Bioderma[®], ativador de bronzeado (β -caroteno).⁽⁸⁹⁾

2.1.3- Niacinamida/Nicotinamida e Ácido Nicotínico

Niacina (vitamina B3) tem duas formas possíveis que podem ser usadas em cosmecêuticos e nutracêuticos: niacinamida e ácido nicotínico. Alguns estudos afirmam que

niacinamida e ácido nicotínico são imediatamente convertidos um no outro *in vivo*⁽⁹⁰⁾, enquanto outros estudos especulam que niacinamida e o ácido nicotínico podem ter diferentes atividades farmacêuticas, apesar de terem atividade vitamínica idêntica.⁽⁹¹⁾ A desvantagem de utilizar ácido nicotínico como um cosmeceútico tópico é o seu efeito de vasodilatação colateral resultando em rubor. Não é um efeito prejudicial embora seja pouco apelativo ao nível cosmético (visual) e cómodo.^(92,93) Em contrapartida a niacinamida não causa rubor da pele nem provoca alterações na pressão arterial, pulso, ou temperatura corporal.⁽⁹⁴⁾ Devido aos poucos efeitos secundários da niacinamida esta acabou por ter mais pesquisas até ao momento. A niacinamida e os seus derivados (NAD⁺, NADH, NADP⁺, NADPH) participam em mais de 40 reações de oxidação-redução. Assim, a niacinamida tem o potencial para exercer efeitos múltiplos sobre a pele.

➤ **Absorção Cutânea**

Feldmann et al destacou as possibilidades para a aplicação tópica de niacinamida, pois várias pesquisas têm utilizado NAD⁺ como indicador de penetração do princípio ativo niacinamida.⁽⁹⁵⁾

➤ **Mecanismos de ação**

Há artigos científicos que têm demonstrado que niacinamida tem potencial para atuar como um antioxidante, melhorando consequentemente a função de barreira epidérmica, diminuindo a hiperpigmentação da pele, reduzindo as linhas finas e rugas, diminuindo a vermelhidão, diminuindo a palidez e melhorando a elasticidade da pele.^(96,97)

Os mecanismos pelos quais a niacinamida atua não estão totalmente esclarecidos, mas o papel da niacinamida como um precursor da família NADP⁺ pode ser o ponto-chave para todos esses benefícios.⁽⁹⁸⁾

Este ativo apresenta assim as seguintes propriedades:

- Efeito antioxidante: após a aplicação tópica de niacinamida parece existir aumento do poder antioxidante, pois as formas reduzidas (NADPH) encontram-se aumentadas.⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾ Este é, provavelmente, o efeito anti-envelhecimento mais bem estudado da niacinamida.

- Reforço da barreira epidérmica: niacinamida pode melhorar a função de barreira da pele de duas maneiras: primeiramente, pela sua capacidade de regular positivamente a síntese de ceramidas, bem como outros lípidos da camada córnea e em segundo lugar, através da

estimulação de queratinócitos.^(102,103) O mecanismo responsável pelo aumento da síntese da ceramida em presença da niacinamida foi baseado na regulação positiva da serina palmitoil transferase, a enzima chave da síntese das esfingosinas e das ceramidas. O aumento da síntese de ceramida foi confirmada *in vivo* após a aplicação tópica de niacinamida a 2% durante 4 semanas e 2 vezes ao dia, em que ocorreu uma redução de perda de água cutânea e uma resistência aos agentes externos cutâneos pelo aumento de síntese das ceramidas.⁽¹⁰²⁾ A segunda maneira passa pela estimulação e diferenciação dos queratinócitos, fato comprovado *in vivo* e *in vitro* por Tanno et al.^(102,103), pois foi possível determinar uma influência sobre a queratina tipo I. Este autor também demonstrou *in vivo* uma barreira epidérmica mais resistente devido à diferenciação dos queratinócitos após a aplicação de niacinamida tópica. Mais uma vez, pouca perda de água transdérmica e aumento de teor de humidade na camada córnea levou a uma barreira mais resistente e conseqüente redução do envelhecimento celular. Resultados semelhantes também foram obtidos por Ertel et al.⁽¹⁰³⁾ Ao que parece a aplicação tópica de niacinamida faz aumentar os níveis de NADP⁺, que por sua vez estimula a diferenciação dos queratinócitos. Sendo também por isso uma matéria-prima utilizada em produtos cosméticos para peles secas/muito secas a atópicas.⁽¹⁰⁴⁾

- Eritema e vermelhidão: esta característica não foi comprovada mas pode-se supor que uma barreira reparada e mais espessa poderá causar menos irritação e vermelhidão num contato com agentes externos.^(98,105,106)

- Pele amarelada: a palidez da pele que acompanha o envelhecimento pode ser um resultado de glicação de proteínas da pele, conhecida como reação de Maillard. A reação de Maillard é uma reação oxidativa espontânea entre uma proteína e um açúcar que resultam em proteínas reticuladas (produtos de Amadori) que conferem uma cor castanho-amarelado.⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁹⁾ Estas proteínas podem acumular-se nos componentes da matriz da pele, como o colagénio em resposta ao *stress* oxidativo e à medida que envelhecemos. Uma vez que NADH e NADPH são antioxidantes e os seus níveis podem ser aumentados com a niacinamida, um possível efeito de niacinamida tópica é a inibição de processos oxidativos, tais como a oxidação de proteínas, glicação e a reação de Maillard.⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾

- Linhas finas e rugas: vários mecanismos podem estar envolvidos na capacidade de niacinamida em reduzir o aparecimento de linhas finas e rugas. A niacinamida tem um poder considerável no que toca a aumentar o colagénio bem como outras proteínas fulcrais à barreira da pele, como a filagrina, queratina e involucrina. Uma deficiência de queratina

provoca um efeito na estrutura celular da epiderme e na sua capacidade de ligação à água. A filagrina é um antecedente do fator de hidratação natural, logo afeta a hidratação da pele. A involucrina é vista como importante constituinte na estrutura da camada córnea. Os efeitos de redução da síntese das proteínas acima descritas levam a uma pele deficiente: reduzida de elasticidade, reduzida de camada córnea, reduzida de poder de hidratação e reduzida de poder de proteção. Oblong et al, e as suas pesquisas com culturas de células descobriu que, em células envelhecidas, seria possível provar que a niacinamida, como um precursor do NAD^+ / NADP^+ , estimulava a síntese de colagénio, queratina, filagrina, e involucrina.^(96,113) Um segundo mecanismo que pode ser útil para diminuir o aparecimento de rugas, é a capacidade de niacinamida em reduzir o excesso de de GAGs. Esta é uma teoria que gera alguma confusão, porque uma pele fotodanificada possui na sua característica um aumento de GAGs, mas também possui uma diminuição de GAGs.^(97,114) O que se sabe é que a presença de GAGs é necessária para a estrutura normal e função da matriz da derme e aumentando os níveis de GAGs aumenta o teor de água na pele. As pesquisas indicaram que niacinamida reduz o excesso de produção de GAGs em fibroblastos humanos “velhos”, apoiando assim o potencial envolvimento deste mecanismo em reduzir a aparência de linhas finas e rugas.^(96,115) Parece mais provável que a síntese de colagénio, queratina, filagrina, e involucrina desempenhe um papel mais confiável na redução de linhas finas e rugas do que o mecanismo que envolve os GAGs.

-Hiperpigmentação: niacinamida tópica pode ser eficaz na redução da hiperpigmentação, mas não tem ação direta neste processo, ou seja, Hakozaiki et al, mostrou que a niacinamida reduz a transferência de melanosomas para os queratinócitos circundantes. Esta teoria foi suportada por um estudo utilizando 5% niacinamida hidratante, o que proporcionou 35-68% de inibição de transferências de melanosomas.⁽¹¹⁶⁾

➤ **Dados científicos relevantes (Segurança)**

Pesquisas realizadas em 56 indivíduos mostraram uma redução na pigmentação como resultado de niacinamida. Dezoito mulheres japonesas com hiperpigmentação foram tratadas de um lado da face com 5% de niacinamida e no outro lado com placebo. A mudança de pigmentação foi avaliada quantitativamente e qualitativamente, utilizando imagens digitais de alta resolução e avaliações por parte dos profissionais experientes. Em ambas as formas de avaliação, verificou-se que após 8 semanas de tratamento era significativa a redução de

hiperpigmentação no lado tratado com niacinamida quando comparado com o efeito placebo ($p < 0,05$).⁽¹⁰²⁾

Num outro estudo, também realizado por Tanno et al, com 120 mulheres japonesas, foram alvo de estudo para 3 cremes: um com 2% niacinamida e fator de proteção (FPS) 15; o outro creme também com 2% de niacinamida mas sem fator de proteção e o terceiro creme teria somente veículo-placebo. Como um resultado do tratamento após 4 a 6 semanas, houve um melhor clareamento da pele com o creme 2% de niacinamida com FPS15.⁽¹⁰²⁾

Está comprovado que a niacinamida pode melhorar a textura da pele através de uma aceleração da renovação celular, acabando por funcionar como um suave esfoliante.⁽¹¹⁷⁾ Com o auxílio do espectrofotómetro num ensaio *in vivo* e utilizando a parte de trás da mão como objeto de estudo, Matts e Solenick estudaram a superfície da pele após aplicação tópica e a longo prazo de 2,5% de niacinamida em comparação com o placebo. Os resultados demonstraram que a longo prazo pode corrigir, efetivamente, os danos da superfície da pele.⁽¹¹⁸⁾ Outro ensaio clínico usando 3,5% (em creme) de niacinamida foi comparado com placebo durante 4 semanas e demonstrou uma redução de 14,8% em rugosidade ($p = 0,05$).^(100,119,120)

Um dos melhores ensaios clínicos realizados sobre o antienvelhecimento e a niacinamida tópica foi de Bissett et al⁽⁹⁶⁾, ensaio onde a 50 mulheres brancas com sinais clínicos de fotoenvelhecimento foi aplicada 5% niacinamida (creme) na metade da face e na outra metade placebo, 2 vezes por dia durante 12 semanas. A análise dos dados revelou uma variedade de efeitos relacionados com a melhoria da aparência da pele para niacinamida tópica incluindo reduções de linhas finas e rugas, manchas hiperpigmentadas, vermelhidão, palidez da pele e melhoramento da elasticidade.⁽⁹⁶⁾ Matts e Solenick mais tarde confirmou os resultados de Bissett et al, demonstraram que os efeitos antienvelhecimento de niacinamida foram dependentes da dose.⁽¹⁰⁴⁾

Das figuras seguintes as figuras 16 e 17 são exemplos de produtos cosmeceúticos e as figuras 18 e 19 são exemplos de nutricosméticos. Todos eles são atualmente comercializados em Portugal e todos têm indicação de melhorar os sinais de envelhecimento cutâneo, bem como estados de saúde (afrontamentos, bem estar e estados emocionais) associados ao envelhecimento.



Figura17. La Roche Posay®-Lipikar Surgas para peles atópicas apresenta niacianamida na sua constituição, bem como Bioderma®-Atoderm Intensive. ^(121,122)



Figura18. Solgar® Niacina Sem Rubor, forma especial de niacina (vitamina B3) composta por seis moléculas de ácido nicotínico ligadas a uma de inositol. ⁽¹²³⁾

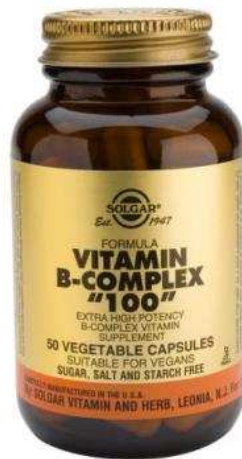


Figura19. Solgar[®], suplemento de vitaminas do complexo B.⁽¹²⁴⁾

2.1.4- Soja

A soja é conhecida por conter muitos componentes com atividade biológica na pele.⁽¹²⁵⁾ Os principais componentes da soja são os fosfolípidos (45-60%) e os óleos gordos essenciais (30-35%), mas compostos que são os verdadeiros princípios ativos são os que estão em menor quantidade, como: isoflavonas e os inibidores de proteases- tripsina de soja (STI) e Bowman-Birk (BBI).⁽¹²⁶⁻¹²⁸⁾

➤ Absorção cutânea

As isoflavonas mais abundantes na soja são a genisteína e daidzeína. São poucos os estudos que falam sobre a permeabilização deste antioxidante através da barreira da pele, contudo existe bibliografia que refere que há compostos que passam a epiderme chegando até à derme. De um modo geral a forma ionizada de um composto tem uma absorção mais baixa em comparação com a forma não-ionizada. Assim devido à natureza lipofílica da camada córnea, a genisteína, por ter um pH à volta dos 6, é completamente absorvida em comparação com a forma ionizada (pH 10,8). O mesmo resultado foi observado para a daidzeína.^(129,130)

➤ Mecanismos de ação

A soja tem alguns mecanismos associados ao tratamento tópico do fotoenvelhecimento.

Sendo eles:

- Efeitos antioxidantes: a formação de radicais livres desempenha um papel crucial no envelhecimento da pele.⁽¹³¹⁾ Um estudo clínico descobriu que as isoflavonas de soja (genisteína e daidzeína) têm um mecanismo de quatro vezes maior de ação de combate ao processo oxidativo na pele, visto que as isoflavonas de soja promovem o aumento da glutatona celular (GSH ($p < 0,05$); previnem a eliminação da enzima antioxidante; diminuem a formação de Peróxido de Hidrogénio (H_2O_2) ($p < 0,05$); evitam a ornitina-descarboxilase (ODC) bem como a indução de degradação de ADN ($p < 0,01$).⁽¹³²⁾ Dada esta grande variedade de efeitos antioxidantes, os autores especularam que as isoflavonas de soja não deverão agir como antioxidantes por si só, poderão, talvez, induzir os processos de sinalização celular que aumentam as próprias capacidades de defesa da pele, mas há uma falta de provas como as isoflavonas de soja sejam moléculas de sinalização celular.

Num estudo efetuado, a genisteína foi capaz de diminuir o aumento de peróxido de hidrogénio (H_2O_2), em 71%, nos queratinócitos humanos causado pelos raios UVB, enquanto que daidzeína quase que inibiu por completo a produção de H_2O_2 induzido por UVB.⁽¹³³⁾

- Eficácia de fitoestrógenios: a genisteína e a daidzeína foram identificadas em vários estudos e em meios de culturas de células humanas como fitoestrogénios.

Na soja, a genisteína e a daidzeína estão presentes como glicosídeos, que não têm atividade estrogénica e só após a sua conversão para as suas formas livres é que demonstraram ter alguma atividade fitoestrogénica.⁽¹³⁴⁾ Fitoestrogénios, assim como os estrogénios, atuam por acoplamento com recetores de estrogénio (ERS) no núcleo da célula. Os recetores de estrogénio alfa e beta foram identificados na pele e mostraram ter alguma afinidade para com a genisteína, mais precisamente o ERS- β . Contudo um outro estudo demonstrou uma maior afinidade de genisteína para ERS- α com atividade agonista.⁽¹³⁵⁻¹³⁸⁾ Mostrando, claramente, a necessidade de mais rigor científico.

Várias observações têm mostrado que as mulheres na pós-menopausa ficam com uma pele mais sensível ainda.^(139,140) O estrogénio tópico e sistémico pode retardar e ajudar no afinamento da pele e conseqüentemente a perda de colagénio, porque os níveis de recetores de estrogénio são mais elevados na camada granular da pele. Portanto, os fitoestrógenos - genisteína e daidzeína -, terão um papel fundamental neste processo.⁽¹⁴¹⁾

- Efeitos síntese de colagénio: as isoflavonas de soja foram identificadas como fortes estimuladores de síntese de colagénio.^(142,143) Um estudo *in vitro* demonstrou que a genisteína foi capaz de aumentar a expressão do gene colagénio (COL1A2) em fibroblastos humanos.⁽¹⁴⁴⁾

- Efeitos glucosaminoglicano (GAG): demonstrou-se que as isoflavonas de soja podem aumentar os níveis de GAG, nomeadamente do ácido hialurónico (AH), aquando do envelhecimento da pele, embora o mecanismo exato de ação, tanto quanto sabemos, não foi descoberto. O AH é importante para a reparação de tecidos e hidratação da pele.⁽¹⁴²⁾ É amplamente aceite que o teor de AH na pele, bem como todo o conteúdo GAG, diminui com a idade.^(144,145) Dada a importância do AH e o declínio comprovada deste numa pele envelhecida, parece haver uma necessidade de compostos que estimulam a sua produção no envelhecimento da pele. Portanto será de extrema importância que a comunidade científica trabalhe nesse campo, principalmente, no que toca ao mecanismo envolvido entre as isoflavonas e síntese de AH.

- Hiperpigmentação: os inibidores de proteases- tripsina de soja (STI) e Bowman-Birk (BBI) em leite de soja mostraram uma atividade de despigmentação e evitaram a pigmentação induzida por UV *in vitro* e *in vivo*. Tem sido demonstrado que o STI e o BBI inibem o recetor ativador do tipo II (PAR-2) dos queratinócitos, recetor este que está envolvido na regulação da pigmentação. PAR-2 é expresso em queratinócitos e tem sido reconhecido por aumentar a fagocitose dos queratinócitos.^(146,147) Ensaio *in vitro* têm demonstrado que a modulação da ativação de PAR-2 facilita o contacto queratinócito-melanócito, logo melhora a transferência de melanossomas nos queratinócitos.^(141,148-150)

➤ **Dados científicos relevantes (Segurança)**

Recentemente, uma formulação tópica de soja foi desenvolvida contendo STI e BBI desnaturados.⁽¹⁵¹⁾ Isto é importante porque a STI, em especial, é inativada pelo calor e o processamento da soja e do leite de soja podem destruir seus efeitos terapêuticos, incluindo a atividade despigmentante.⁽¹⁵²⁾

Wallo et al, investigou a eficácia de um hidratante de soja contendo STI e BBI desnaturados a fim de melhorar o tom de pele, pigmentação e outras características do fotoenvelhecimento.⁽¹²⁵⁾ Sessenta e cinco mulheres, com foto danos faciais moderados foram

paralelamente equiparadas com outro grupo placebo, durante 12 semanas. A eficácia clínica foi medida por colorimetria, fotografia digital e de auto-avaliação. Após a segunda semana os resultados foram: melhoria do tom de pele, redução na hiperpigmentação e vermelhidão, aumento na luminosidade da pele e melhoria da textura da pele (redução da rugosidade da superfície). Os resultados mostraram que o novo hidratante de soja foi significativamente mais eficaz em comparação com o grupo placebo.⁽¹²⁵⁾

Das figuras seguintes as figuras 20 e 21 são exemplos de produtos cosmeceúticos e as figuras 22 e 23 são exemplos de nutricosméticos. Todos eles são atualmente comercializados em Portugal e todos têm indicação de melhorar os sinais de envelhecimento cutâneo, bem como estados de saúde (afrontamentos, bem estar e estados emocionais) associados ao envelhecimento.



Figura20. Nivea[®] creme contorno de olhos, enriquecido com extrato natural de Soja.⁽¹⁵³⁾



Figura21. Sensibio Bioderma[®] H₂O AR, enriquecida com genisteína de soja.⁽¹⁵⁴⁾



Figura22. Solgar[®] Lecitina de Soja, obtida através do óleo extraído das sementes de soja.⁽¹⁵⁵⁾



Figura23. Suplemento composto por 76,3% de extracto de Soja (rico em Isoflavonas).⁽¹⁵⁶⁾

2.1.5- Extrato de chá verde

O chá verde é o chá menos processado. Os principais ativos no chá verde são os polifenóis, também conhecidos como catequinas, que incluem epicatequina (EC), epicatequina-3-galato (ECG) e epigallocatequina-3-galato (EGCG).^(157,158) O maior e mais antioxidante ativo em qualquer chá é EGCG, e é o chá verde aquele que tem a mais alta concentração desta catequina.⁽¹⁵⁹⁾

Acredita-se que estes polifenóis têm efeitos anti-envelhecimento por agir contra a inflamação e contra os radicais livres. Nesta revisão bibliográfica, será o foco os atributos antioxidantes e anti-inflamatórios, uma vez que estes são os fatores que mais contribuem para o potencial do chá verde como um cosmeceutico/nutricosmeutico anti-envelhecimento.

➤ Absorção Cutânea

Os polifenóis são muitíssimo instáveis e facilmente oxidados no meio ambiente. Igualmente difícil é assegurar que o principio ativo penetra a pele e que permanece nela tempo suficiente para exercer o seu efeito desejado. Por exemplo, o EGCG é inteiramente hidrófilo, o que limita a sua penetração na pele humana.⁽¹⁶⁰⁾

Há pouca sensibilização em relação à concentração mínima de extrato de chá verde em cosmeceuticos. Alguns autores acham que 5% de extrato de chá verde é uma concentração

segura. Há falta de estudo em relação às quantidades mínimas não existe um consenso em termos de valores percentuais, portanto recomenda-se os produtos que contêm polifenóis na faixa de 90%.⁽¹⁶⁰⁾

➤ **Mecanismos de ação**

Os polifenóis do chá têm sido apontados como antioxidantes e anti-inflamatórios.

Sendo eles:

- Atividade antioxidante: os polifenóis do chá são antioxidants fortes, pois demonstraram ter capacidade para destruir as ROS.⁽¹⁶¹⁻¹⁶⁶⁾ Além disso, os polifenóis do chá verde, *in vitro* e induzidos por luz UV têm mostrado uma peroxidação de lípidos e uma redução da oxidação de proteínas muito controladas e equilibradas.^(167,168)

- Efeito fotoprotetor: extratos de chá verde podem melhorar o envelhecimento da pele através da sua capacidade antioxidante e anti-inflamatórios. Estas duas teorias foram postas à prova num estudo publicado por Elmetts et al⁽¹⁶⁹⁾ onde a pele humana foi pré-tratada com extrato de chá verde para de seguida ser exposta à luz solar. A aplicação de extrato de chá verde resultou numa inibição de eritema induzido por UV. O EGCG e ECG foram posteriormente testados individualmente, e foram os componentes mais eficientes em suprimir o eritema. Revelou-se, também, que o extrato de chá verde pode reduzir um suposto dano no ADN após a radiação UV.^(107,160) Assim, verifica-se que a aplicação tópica de extrato de chá verde e de alguns dos seus componentes podem ser úteis para abrandar os efeitos adversos da luz solar na pele humana, tal como o fotoenvelhecimento.

Uma outra pesquisa, mostrou que topicamente o chá verde poderia fornecer uma fotoprotecção em qualquer lugar a partir das primeiras 24 horas e até às 72 horas. O número de células queimadas pelo sol teve apenas um valor percentual de 66%.^(169,170)

➤ **Dados científicos relevantes (Segurança)**

Até o momento, só existe um estudo aleatório e controlado, realizado com cosmeceúticos e nutricosméticos. Este estudo consistiu em reunir 40 mulheres com fotoenvelhecimento moderado. Dezoito mulheres tomaram suplementos de chá verde (300mg duas vezes ao dia) e aplicaram creme tópico de extrato de chá verde. Enquanto as outras 18

mulheres usaram um creme placebo e um suplemento placebo duas vezes ao dia. Todas as mulheres utilizaram o mesmo protetor solar. As mulheres foram sujeitas à classificação com base em rugas, aspereza, flacidez da pele, pigmentação e outros estigmas associados com fotoenvelhecimento no início do estudo e após as 8 semanas. No final de estudo, dados satisfatórios não foram conseguidos. O autor alegou que seriam necessários mais do que 8 semanas para avaliar com mais rigor científico, No entanto, uma melhoria no teor de tecido elástico de amostras tratadas ($p < 0,5$) foi observada após o exame histológico da pele.⁽¹⁷¹⁾

Das figuras seguintes as figuras 24 são exemplos de produtos cosmeceuticos e as figuras 25 e 26 são exemplos de nutricosméticos. Todos eles são atualmente comercializados em Portugal e todos têm indicação de melhorar os sinais de envelhecimento cutâneo, bem como estados de saúde (afrontamentos, bem estar e estados emocionais) associados ao envelhecimento.



Figura24. Bioderma[®] Sensibio AR BB creme é indicado para a rosácea, com ação antioxidante anti-inflamatória devido à presença de chá verde.⁽¹⁷²⁾



Figura25. Arkocapsulas®, (chá verde).⁽¹⁷³⁾



Figura26. Novity®, (chá verde).⁽¹⁷⁴⁾

V. Conclusão

Os médicos e farmacêuticos ainda não conseguiram parar o processo de envelhecimento cutâneo, embora seja seguro afirmar que não envelheceremos tanto e tão depressa se tivermos cuidados extras, nomeadamente com a alimentação e se evitarmos uma exposição aos raios UV acentuada e desprotegida. Em parceria, as indústrias cosméticas, alimentares e farmacêuticas desenvolvem pesquisas clínicas, com o propósito de chegar a um produto que tenha como principal objetivo a prevenção do fotoenvelhecimento precoce como, também colmatar as deficiências nutricionais básicas para a saúde e beleza. Esta sinergia entre as indústrias levou ao desenvolvimento de novos conceitos como os cosmecêuticos, e os nutracêuticos/nutricosméticos

Os cosmecêuticos foram criados para aplicação tópica, pois têm a capacidade de alterar o estado da pele, não sendo porém considerados medicamento nem dito cosméticos. As matérias-primas promissoras de cosmecêuticos são imensas, mas os estudos realizados com estas mesmas matérias-primas ainda são estudos não controlados ou *in vitro*, contudo há uma classe de matérias-primas que estão confirmadas como sendo seguras e eficazes. É importante realçar que os cosmecêuticos reduzem, abrandam e até mesmo resolvem os danos de uma fotoexposição prolongada e desaconselhada, mas poderá, por vezes, ocorrer alguns efeitos adversos, sendo os mais comuns a irritabilidade da pele, as dermatites, foto sensibilidade e comedogenicidade.

Muitos autores acreditam que depois dos protetores solares, os retinoides, são a classe de ativos que consegue reverter os sinais de envelhecimento. Há imensas certezas de que o uso do retinóide contínuo e duradouro resulta numa melhor textura de pele, rugas e pigmentação. O retinaldeído parece ter uma maior eficácia e segurança, portanto, um cosmecêutico ou nutracêutico contendo retinaldeído será sempre melhor opção. Existem também dados positivos na literatura sobre a penetração cutânea, o mecanismo de ação destes ativos, bem como relativamente ao efeito antienvelhecimento proposto pelo retinol e retinaldeído.

Apesar do apelo positivo ao consumo de vitamina A e carotenóides é essencial fazê-lo em quantidades moderadas, pois excesso de vitamina A pode tornar-se tóxico, e o consumo excessivo de carotenóides pode tornar a pele amarelada/alaranjada. Contudo, também este ativo parece apresentar resultados significativos no envelhecimento cutâneo.

O uso tópico de niacinamida para antienvelhecimento tem provado ser eficaz. A niacinamida é um dos ingredientes cosmecêuticos melhor estudados para anti-

envelhecimento. No entanto, é necessária mais investigação para descobrir os mecanismos específicos de niacinamida na pele e para otimizar a sua concentração em formulações cosmeceúticas.

Quanto à soja, sabe-se que existem dois princípios ativos nas isoflavonas de soja e ainda os inibidores da protease, devendo por isso existir o registo dos componentes utilizados e das suas quantidades nos produtos de aplicação tópica.

Finalmente o chá verde, que embora tenha sido demonstrado que é capaz de influenciar os mecanismos de pele que são benéficos para o antienvelhecimento através de suas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, os ensaios clínicos ficaram muito aquém da teoria. Ainda assim, os produtos de chá verde são amplamente utilizados pelos consumidores, apesar da falta de evidências científicas.

Quando se trata da melhor abordagem para a prevenção do envelhecimento cutâneo, a abordagem múltipla (proteção solar, creme anti-rugas e nutricosméticos) parece ser a mais efetiva, mostrando que existe um interesse em relação a produtos de ingestão oral como auxílio. Isto provoca uma alteração no mundo cosmético, que era tradicionalmente tópica e agora caminha com os nutricosméticos. É importante referir que, efetivamente, o número de pesquisas envolvendo os nutricosméticos têm crescido, mas, ainda é necessário uma maior contribuição por parte da comunidade científica para assim avaliar que doses e períodos de tratamento a aplicar para os diferentes componentes dos suplementos para assim poder-se regularizar o mercado tanto a nível nacional como europeu.

O profissional de saúde é parte integrante na prevenção e retardamento do fotoenvelhecimento, pois é através dele que se pode chegar a um aconselhamento qualificado e correto.

VI. Bibliografia

1. Rabe J., Mamelak A., McElgunn P., Morrison W., Sauder D. Photoaging: Mechanisms and repair. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 55(1), p. 1-19, 2006
2. Strutzel B., Cabello H., Queiroz L., Falcão M. Análise dos factores de risco para o envelhecimento da pele: aspectos gerais e nutricionais. *Rev. Bras. Nutr. Clin.*, v.22(2), p. 139-45, 2007
3. Statista – The Statistics Portal, 2014
<http://www.statista.com/topics/1008/cosmetics-industry/> , Consultado em 1/05/2014
4. Statista – The Statistics Portal, 2014
<http://www.statista.com/statistics/243967/breakdown-of-the-cosmetic-market-worldwide-by-product-category/> , Consultado em 1/05/2014
5. McFarland, YQ. The Nutricosmetics Market: A Global Health & Wellness Megatrends, 2011
<http://www.slideshare.net/FrostandSullivan/the-nutricosmetics-market-a-global-health-wellness-megatrend> , Consultado em 06/05/2014.
6. Statista – The Statistics Portal, 2014
<http://www.statista.com/statistics/180077/per-capita-expenditure-on-cosmetic-products/> , Consultado em 1/05/2014
7. Dederen, J.C. Future trends in personal care, *Chimica. Oggi*, Milão v. 24, n. AVR, SUP, p.10-16, 2006
8. Governo de Portugal- Ministério da Saúde, 2003
http://www.inem.pt/PageGen.aspx?WMCM_PaginaId=42014 , Consultado em 01/08/14
9. Kligman, A.M. The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD. Interview by Zoe Diana Draelos. *Dermatology Surgery*, v. 31, p. 890-891, 2005
10. FDA- Food and Drug Administration, 2014
<http://www.fda.gov/cosmetics/guidanceregulation/lawsregulations/ucm074201.htm#Cosmeceutical> , Consultado em 10/08/2014.
11. Shushmul M. The Cosmeceutical Market- Current and Future Outlook. CEO RNCOS, 2013
<http://www.slideshare.net/ShushmulMaheshwari/the-cosmeceutical-market-current-and-future-outlook-27960372> , Consultado em 3/2/2014
12. Millikan, L.E. Cosmetology, cosmetics, cosmeceuticals: definitions and regulations. *Clin. Dermatol.*, v.19(4),p. 371-374, 2001
13. Dureja, H., Kanshik, D. et al. Cosmeceuticals: an emerging concept, *Indian Jour. of Pharmacology*, Mumbai, v.37, n.3, p.155-159, 2005

- 14.Boelsma, E., Hendriks, H.F., Roza, L. Nutritional skin care: health effects of micronutrients and fatty acids. *Am. Jour. of Clinical Nutr.*, v.73(5), p. 853-864,2003
- 15.Defelice, S.L. The nutraceutical revolution, its impact on food industry research and development. *Trends in Food Science & Technology*, v.6, p. 59–61,1995
- 16.Bernal, J., Mendiola, J.A. et al. Review: Advanced analysis of nutraceuticals. *Jour. of Pharma. and Biomedical Anal.*, Oxford, v.55, n.4,p.758-774, 2011
- 17.Grammenou, E. Nutricosmetics: a new way to beauty,2008
<http://www.gcimagazine.com/marketstrends/segments/nutricosmetics/27921464.html>, Consultado em 11/05/2014.
- 18.Rona, C., Berardesca, E. Aging skin and food supplements: the myth and the truth. *Clinics in Dermatology*, v.26(6), p. 641-647,2008
- 19.Draelos, Z.D. Nutrition and enhancing youthful - appearing skin. *Clin. in Dermatology*, v.28(4), p. 400-408,2010
- 20.Frost & Sullivan. Nutricosmetics - Health and Beauty Within and Without!, 2007
<http://www.frost.com/sublib/display-market-insight-top.do?id=99171683>, Consultado em 06/03/2014
- 21.King, M. Nutricosmetics: A Global Strategic Business Report ,2011
<http://www.companiesandmarkets.com/News/Consumer-Goods/Nutricosmetics-A-Global-Strategic-Business-Report/NI2548>, Consultado em 11/05/2014
- 22.Block G., Patterson B. Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: a review of the epidemiological evidence. *Nutr. Cancer*, v.18. p.1-29,1992
23. Mellage C. Nutricosmetics—decoding the convergence of beauty and healthcare. Presented at: In-Cosmetics , 2008
<http://www.klinegroup.com/news/speeches/Nutricosmetics-apr08.pdf>, Consultado em 01/01/14
- 24.Morganti, P. The photoprotective activity of nutraceuticals. *Clinics in Dermatology*, Nova Iorque, v.27,n.2,p.166-174,2009
- 25.Kwak,N., Jukes,D.J. Functional foods. Part 2: the impact on current regulatory terminology. *Food Control*, Kidlington, v. 12, n.2, p. 109-117, 2001.
- 26.Junqueira,L.C., Carneiro,J. *Histologia Básica*. 8ª Edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, p. 359-370, 1995
- 27.Seeley, R.R., Stephens, T.D., Tate, P. *Anatomia e fisiologia*. 6º edição. Loures, Editora Lusociência, 2003
- 28.Spence, A.P. *Anatomia Humana Básica*. 2º edição . São Paulo, Editora. Manole, p.77-84,1991.
- 29.Live ScienceSkin: Facts, Diseases & Conditions , 2013

<http://www.livescience.com/27115-skin-facts-diseases-conditions.html>, Consultado em 01/08/14

30. Teston A.P, Nardino D, Pivato L. Envelhecimento cutâneo: teoria os radicais livres e tratamentos visando a prevenção e o rejuvenescimento. *Rev. Uninga, Maringá – PR*, v.24, p. 71-92, 2010
31. Sousa, M.A. e tal. Anatomia, fisiologia e histologia da pele. In: kedede, M.P. V.; Sabatovich, O. *Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu, cap. 1, 2004.
32. Cuttle L., Nataatmadja M., et al. Collagen in the scarless fetal skin wound: detection with picrosirius-polarization. *Wound repair regen.* v. 12(3), p.374-83,2004
33. Brink H.E, Stalling S.S., Nicoll S.B. Influence of serum on adult and fetal dermal fibroblast migration, adhesion, and collagen expression. *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* p.252-57,2005
34. Kono T., Tanii T., Furukawa M. *et al.* Correlation between ageing and collagen gel contractility of human fibroblasts. *Acta. Derm. Venereol.*, v .70(3), p.241-244,1990
35. Souto L.R.M., Redher J. et al. Model for human skin reconstructed *in vitro* composed of associated dermis and epidermis. *Med. J. São Paulo* , v.124(2),p. 71-76,2006
36. Buckingham, E., Klingelutz, A. The role of telomeres in the ageing of human skin. *Experimental Dermatology*, v.20(4), p. 297-302,2011
37. Hensley, K., Floyd, R.A. Reactive oxygen species and protein oxidation in aging: a look back, a look ahead. *Archives of Bio. and Biophysics*, v.397(2), p. 377-383,2002
38. Meyner, J., Ratcliff, R., Moyzis, R. Conservation of the human telomere sequence (TTAGGG)_n among vertebrates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.*v.86, p. 7049-7053,1989
39. Landau, M. Exogenous factors in skin aging. *Current Problems in Dermatology*, v.35, pp. 1-13,2007
40. Kligman, L.H., Kligman, A.M. The nature of photoaging: its prevention and repair. *Photodermatology*, v.3(4), p. 215-227,1986
41. Flor, J., DAVolos, M.R., Correa, M. Protetores Solares. *Ed. Quim. Nova*, Araraquara, v.30(1), p. 153-158, 2007
42. Krutmann, J. The role of UVA rays in skin aging. *European Journal of Dermatology*, v.11(2), p. 170-1,2001
43. Skin Cancer Foundation , 2014
<http://www.skincancer.org/prevention/uva-and-uvb/understanding-uva-and-uvb>, Consultado em 06/08/14
44. Lautenschlager, S., Wulf, H.C., Pittelkow, M.R. *Photoprotection*. *Lancet*, Nova Iorque, v.370, n.9586, p.528-537,2007
45. Thornfeldt C.,R. Cosmeceuticals: separating fact from voodoo science. *Skinmed.* v.4(4), p. 214-220, 2005

46. Bigby M. Snake oil for the 21st century. *Arch. Dermatol.*, v.134, p.1512–1514, 1998
47. Ross E., M. Pharmacodynamics: Mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G. (eds). *Goodman & Gilman's The Pharmacol. Basis of Therap.*, 9th ed. McGraw-Hill: New York, p. 29–41, 1996
48. Berardesca E., Elsner P., Wilhelm K., P. et al, Bioengineering of the skin: methods and instrumental. *Boca raton: CRC Press*, 1995
49. Ortonne J.P. Retinoid therapy of pigmentary disorders. *Dermatol. Ther.*, v.19, p.280-8, 2006
50. Gao X.H., Chen H.D., Kligman A.M., Topical tretinoin for photoaging: the China experience. *J. Appl. Cosmetol.*, v.15, p.77-82, 1997
51. Green C, Orchard G, Cerio R, et al. A clinicopathological study of the effects of topical retinyl propionate cream in skin photo aging. *Clin Exp Dermatol.*, v.23, p.162–167, 1998
52. Lupo M. Antioxidants and vitamins in cosmetics. *Clin. Dermatol.* v.19. p.467–473, 2001
53. Chew A. L, Bashir S.J, Maibach H.I., Topical retinoids. In: Elsner P, Maibach HI, editors. *Cosmeceuticals: Drugs vs Cosmetics. New York: Marcel Decker*; p. 107–122, 2000
54. Duell E.A, Derguini F., Kang S., Elder J.T, Voorhees J.J. Extraction of human epidermis treated with retinol yields retro-retinoids in addition to free retinol and retinyl-esters. *J. Invest. Dermatol.* v.107(2), p.178–182, 1996
55. Baily J., Cretaz M., Sciffers M.H., Marty J.P. *In vitro* metabolism by human skin and fibroblasts of retinol, retinal and retinoic acid. *Exp. Dermatol.* v.7, p. 27–34, 1998
56. Kang S., Fisher G.J., Voorhees J.J., Photoaging and topical tretinoin: therapy, pathogenesis, and prevention. *Arch. Dermatol.* v.133(10), p.1280–1284, 1997
57. Sorg O., Antille C., Kaya G., Saurat J.H. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatol. Ther.* v.19, p.289–296, 2006
58. Berman P.E. Aging skin: causes, treatments, and prevention. *Nurs. Clin N . Am.* v.42, p.485–500, 2007
59. Ligade V.S., Sreedhar D., Manthan J., Udupa N. Cosmeceuticals: Are they truly worth the cost? *Indian J .Dermatol. Venereol. Leprol.* v.75(1), p.8–9, 2009
60. Singh D.K., Lippman S.M. Cancer chemoprevention. Part 1: Retinoids and carotenoids and other classic antioxidants. *Oncology (Williston Park).* v.12, p.1643–1653, 1998
61. Tsuchiya M., Scita G., Freisleben H.J., et al. Antioxidant radical scavenging activity of carotenoids and retinoids compared to alpha tocopherols. *Meth Enzymol.* v.213, p.460–472, 1992

62. Tesoriere L., D'Arpa D., Re R., Livrea M.A. Antioxidant reactions of all trans retinol in phospholipid bilayers: effect of oxygen partial pressure, radical fluxes, and retinol concentrations. *Arch. Biochem. Biophys.* v.343 p.13–18, 1997
63. Sorg O., Tran C., Saurat J.H. Cutaneous vitamins A and E in the context of UV or chemically induced oxidative stress. *Skin Pharmacol.* V.14, p.363–372, 2001
64. Sorg O., Kuenzli S., Kaya G., et al. Proposed mechanisms of action for retinoids derivatives in the treatment of skin. *J. Cosmet. Dermatol.* v.4, p.237–244, 2005
65. Serri R., Iorizzo M. Cosmeceuticals: focus on topical in photoaging. *Clin. Dermatol.* v.26, p.633–635, 2008
66. Sefton J., Kligman A.M., Kopper S.C., Lue J.C, Gibson J.R. Photodamage pilot study: a double-blind, vehicle-controlled study to assess the efficacy and safety of tazarotene 0.1% gel. *J. Am. Acad Dermatol.* v.43(4), p.656–663, 2000
67. Oblong J.E., Bissett D.L. Retinoids. In: Draeos ZD, editor. *Cosmeceuticals. Philadelphia: Elsevier Saunders*; p. 36–42, 2005
68. Mukherjee D., Date A., Patravale V., et al. Retinoids in the treatment of aging skin: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin. Interv. Aging.* v.1(4), p.327–348, 2006
69. Creidi P., Vienne M.P., Ochonisky S., et al. Profilometric evaluation of photodamage after topical retinaldehyde and retinoic acid treatment. *J. Am. Acad. Dermatol.* v.39, p.960–965, 1998
70. Rivers J.K.. The role of cosmeceuticals in antiaging therapy. *Skin Therapy Lett.* V.13, p.1–9, 2008
71. La Roche Posay, 2015
<http://www.laroche-posay.pt/Internacional/beleza/in%C3%ADcio-h.aspx>, Consultado em 01/05/2015
72. Roc, 2015
<https://www.roc.pt/gama/retin-ox-correxion/creme-antirrugas-intensivo>, Consultado a 01/05/2015
73. Pharmaton- Vitalidade, 2015
https://www.pharmaton.pt/produto/para_adultos/vitalidade.html, Consultado em 01/05/2015
74. Solgar, 2015
<http://www.solgar.com/SolgarProducts/Dry-Vitamin-A-5000-IU-Tablets.htm>, Consultado em 01/05/2015
75. Keller K., Fenske N. Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology: A review. *J. Am. Acad Dermatol.*, p.611-25, 1998

76.Wojcik, M., Burzynska-Pedziwiatr, I., Wozniak, L. A. A review of Natural and Synthetic Antioxidants Important for Health and Longevity. *Current Medicinal Chemistry*, v.17, p. 3262-3288,2010

77.Gomes F. Carotenóides: uma possível proteção contra o desenvolvimento de câncer. *Rev Nutr.*, v. 20(5), p. 537-48,2007

78.Richelle M., Sabatier M., Steiling H., Williamson G. Skin bioavailability of dietary vitamin E, carotenoids, polyphenols, vitamin C, zinc and selenium. *Br. J. Nutr.* , v. 96(1), p.227-38, 2006

79.Lin S., Quaroni L., White WS., Cotton T., Chumanov G. Localization of carotenoids in plasma low-density lipoproteins studied by surface-enhanced resonance Raman spectroscopy, *Biopolymers*, v.57,p.249–256,2000

80.Black, H.S., Rhodes, L.E. Systemic photo protection: dietary intervention and therapy. in: *P.U. Giacomoni (Ed.) Sun protection in man*. Elsevier, New York; 2001:579–580

Black H.S.,Rhodes L. E. Systemic photoprotection; dietary intervention and therapy. In *P.U Giacomoni (Ed.), Sun protection in man*. Elsevier, New York, p.573-991

81.Kopcke W., Krutmann J., Kopcke W., Krutmann J. Protection from sunburn with beta-Carotene--a meta-analysis. *Photochem Photobiol.*, v.84, p.284–288, 2008

82.Conn P.,F., Shalch W., Truscott T., G. The singlet oxygen carotenoid interaction *J. Photochem. Photobiol., B .Biol.*, v.11,p. 41–47, 1991

83. Lee J., Jiang S., Levine N., Watson R.R. Carotenoid supplementation reduces erythema in human skin after simulated solar radiation exposure. *Proc. Soc, Exp. Biol. Med.* V:223, p.170-4, 2000

84. Heinrich U., Gartner C., Wiebusch M., Eichler O., Sies H., Tronnier H., et al. Supplementation with beta-carotene or a similar amount of mixed carotenoids protects humans from UV-induced erythema. *J. Nutr.* v.1, p.98–101, 2003

85.Lierac, 2015

<http://www.lierac.pt/index.php/serum-preparador-bronzeado.html> , Consultado em 01/05/2015

86.Lierac,2015

<http://www.lierac.pt/index.php/sol/cuidados/preparadores-do-bronzeado/solaire-capsules.html> , Consultado em 01/05/2015

87.Innéov,2015

<http://www.inneov.pt/Inneov/Solares/Sensibilidade-Solar-p156.aspx>, Consultado em 01/05/2015

88. Heliocare,2015

<http://www.heliocare.es/productos/ultra-d>, Consultado em 01/05/2015

89.Bioderma,2015

<http://www.bioderma.com/pt/nc/produtos/novidades/product/advice/2533.html>, Consultado a 01/05/15

90. Burgess C. Topical vitamins. *J. Drugs Dermatol.* v.7(7), p.2–6. 2008
91. Niacinamide (Monograph). *Altern. Med. Rev.* v.7(6), p.525, 2002
92. Morrow J.D., Awad J.A., Oates J.A., Roberts L.J., Jr Identification of skin as a major site of prostaglandin D2 release following oral administration of niacin in humans. *J. Invest. Dermatol.* v.98, p.812–815, 1992
93. Carlson L.A. Nicotinic acid: the broad spectrum lipid drug. A 50th Anniversary review. *J. Intern. Med.* v.258, p.94–114, 2005
94. Namazi M.R. Nicotinamide as a potential addition to the anti-atopic dermatitis armamentarium. *Int Immunopharmacol.* v.4, p.709–712, 2004
95. Feldmann R.J., Maibach H.I. Absorption of some organic compounds through the skin in man. *J. Invest. Dermatol.* v.54, p.399–404, 1970
96. Bissett D.L., Miyamoto K, Sun P., et al. Topical nicotinamide reduces yellowing, wrinkling, red blotchiness, and hyperpigmented spots in aging facial skin. *Int. J. Cosmet. Sci.* v.26, p.231–238, 2004
97. Bissett D.L., Oblong J.E., Berge C.A. Niacinamide: a B vitamin that improves aging facial skin appearance. *J. Dermatol. Surg.* v.31(7 Pt 2), p.860–865, 2004
98. Bissett D.L., Oblong J.E., Saud A., et al. Topical niacinamide provides skin aging appearance benefits while enhancing barrier function. *J. Clin. Dermatol.* v.32S, p.9–18, 2003
99. Baumann L. Less known botanical cosmeceuticals. *Dermatol. Ther.* v.20, p.330–342, 2007
100. Wozniacka A., Sysa-Jedrzejowska A., Adamus J., Gebicki J. Topical application of NADH for the treatment of rosacea and contact dermatitis. *Clin. Exp. Dermatol.* v.28, p.61–63, 2003
101. Shindo Y., Witt E., Han D., Epstein W., Packer L. Enzymatic and non-enzymatic antioxidants in epidermis and dermis of human skin. *J. Invest. Dermatol.* v.102, p.122–124, 1994
102. Tanno O., Ota Y., Kitamura N., Katsube T., Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability. *Br J. Dermatol.* v.143, p.524–531, 2000
103. Ertel K.D., Berge C.A., Mercurio M.G., Fowler T.J., Amburgey M.S. New facial moisturizer technology increases exfoliation without compromising barrier function. *Presented at: The 58th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology, San Francisco*, 2000

104. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *J. Cosmet Dermatol.* v.3, p.88–93, 2004
105. Bissett D.L. Topical niacinamide and barrier enhancement. *Cutis.* v.70S, p.8–12, 2002
106. Gonzalez S., Moran M., Kochevar I.E. Chronic photodamage in skin of mast cell-deficient mice. *Photochem. Photobiol.* v.70, p.248–253, 1999
107. Vlassara H. Recent progress on the biologic and clinical significance of advanced glycosylation end products. *J Lab Clin Med.* v.124, p.19–30, 1994
108. Wolff S.P, Jiang Z.Y, Hunt J.V. Protein glycation and oxidative stress in diabetes mellitus and aging. *Free Rad. Biol. Med.* v.10, p.339–352, 1991
109. Wu J.T. Advanced glycosylation end products: a new disease marker for diabetes and aging. *J. Clin. Lab. Nat.* v.7, p.252–255, 1993
110. Matts P.J, Oblong J.E, Bissett D.L. A review of the range of effects of niacinamide in human skin. *Intl. Fed. Soc. Cosmet. Chem. Mag.* v.5, p.285–289, 2002
111. Griffiths C.E, Voorhees J.J.T. Topical retinoic acid for photoaging: clinical response and underlying mechanisms. *Skin Pharmacol.* v.6S, p.70–77, 1993
112. Weiss J.S, Ellis C.N, Headington J.T, Voorhees J.J. Topical tretinoin in the treatment of aging skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* v.19, p.169–175, 1988
113. Oblong J.E, Bissett D.L, Ritter J.L, Kurtz K.K, Schnicker M.S. Effect of niacinamide on collagen synthesis and markers of keratinocyte differentiation. *Presented at: The 60th Annual Meeting of the American Academy of Dermatology.* New Orleans, 2002
114. Schwartz E, Kligman L.H. Topical tretinoin increases the tropoelastin and fibronectin content of photoaged hairless mouse skin. *J. Invest. Dermatol.* v.104, p.518–522, 1995
115. Kang S, Duell E.A, Fisher G.J, et al. Application of retinol to human skin *in vivo* induces epidermal hyperplasia and cellular retinoid binding proteins characteristic of retinoic acid but without measurable retinoic acid levels or irritation. *J. Invest. Dermatol.* v.105, p.549–556, 1995
116. Hakozaiki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of niacinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer II. *Br. J. Dermatol.* v.305, p.260–268, 2002
117. Draelos Z.D. Cosmeceuticals: the first step in resurfacing. *Cosmet. Dermatol.* v.18, p.373–375, 2005
118. Matts P.J, Solenick N.D. Predicting visual perception of human skin surface texture multiple-angle reflectance. *Presented at: The 59th Annual meeting of the American Academy of Dermatology,* Washington, 2001

- 119.Hakozaki T, Minwalla L, Zhuang J, et al. The effect of nicotinamide on reducing cutaneous pigmentation and suppression of melanosome transfer I. *Br. J. Dermatol.* v.147, p.20–31,2002
- 120.Shoechnick N. Topical niacinamide improves skin texture. *Poster 0465 presented at: The 20th World Congress of Dermatology*, Paris, France, July 1–5, 2002;
- 121.Bioderma,2015
- <http://skin.pt/bioderma-atoderm-intensive-creme-pele-atopica-500ml>, Consultado em 01/05/2015
- 122.La Roche Posay,2015
- http://farmaciarodriguesrocha.com/online/product_info.php/products_id/1618, Consultado em 01/05/2015
123. Solgar,2015
- <http://www.solgar.pt/SolgarProducts/Niacina-500-mg-Capsulas-Vegetais-Vitamin-B3.htm>, Consultado em 01/05/2015
- 124.Solgar,2015
- <http://www.solgar.pt/SolgarProducts/Complexo-Vitamina-B-100-Capsulas-Vegetais.htm>, Consultado em 01/05/2015
- 125.Wallo W, Nebus J, Leyden J.J. Efficacy of soy moisturizer in photoaging: a double blind, vehicle controlled, 12-week study. *J. Drugs Dermatol.* v.6(9), p.917–927,2007
- 126.PDR for Herbal Medicines Second Edition. Montvale, NJ: *Thompson Medical Economics*; 2000.
- 127.Jellin J.M, Gregory P, Butz F, et al. Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter Natural Medicines Comprehensive Database. *3rd ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty*, 2000.
- 128.Weil H, Spencer J.M, Gelfand J, et al. The soy isoflavone genistein: a new agent in dermatology. *Cosmet Dermatol.* v.14(2), p.13–19,2001
- 129.Cole L, Heard C.M. Skin permeation enhancement potential of aloe vera and a proposed mechanism based of action based upon size exclusion and pull effect. *Int. J. Pharm.* V.333, p.10–16,2007
- 130.Arct J, Oborska A. Common cosmetic hydrophilic ingredients as penetration modifiers of flavonoids. *Int. J. Cosmet. Sci.* v.24, p.357–366,2002
- 131.Sun Y. Free radicals, antioxidants enzymes, and carcinogenesis. *Free Radic. Biol. Med.* v.8, p.583–599,1990

- 132.Sharma S, Sultana S. Modulatory effect of soy isoflavones on biochemical alterations mediated by TPA in mouse skin model. *Food Chem. Toxicol.* v.42, p.1669–1675,2004
- 133.Wei H, Saladi R, Lu Y, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J. Nutr.* v.133, p.3811–3819,2003
- 134.Bingham Sa, Atkinson C, Liggins J, Bluck L, Coward A. Phyto-estrogens-where are we now? *Br. J. Nutr.* v.79, p.393–406,1998
- 135.Brandenberger A.W, Tee M.K, Lee J.Y, Chao V, Jaffe R.B. Tissue distribution of estrogens receptors alpha (er-alpha) and beta (er-beta) mRNA in the midgestational human fetus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* v.82, p.3509–3512,1997
- 136.Kuiper G.G, Carlsson B, Grandien K, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* v.138, p.863–870,1997
- 137.Barhen T, Carlsson B, Nilsson Y, et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol. Pharmacol.* v.54, p.105–112,1998
- 138.Pinnell S. Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *J. Am. Acad. Dermatol.* v.48(1), p.1–19,2003
- 139.Brincat M, Versi E, O'Dowd T, et al. Skin collagen changes in post-menopausal women receiving osteradiol gel. *Maturitas.* v.9, p.1–5,1987
- 140.Varila E, Rantala I, Oikarinen A, et al. The effect of topical oestradiol on skin collagen of postmenopausal women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* v.102, p.985–989, 1995
- 141.Seiberg M, Paine C, Sharlow E, et al. Inhibition of melanosome transfer results in skin lightening. *J. Invest. Dermatol.* v.115, p.162–167,2000
- 142.Südel K.M, Venzke K, Mielke H, et al. Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract. *Photochem Photobiol.* v.81, p.581–587,2005
- 143.Greenwel P, Hu W, Kohanski R.A, Ramirez F. Tyrosine dephosphorylation of nuclear proteins mimics transforming growth factor beta-1 stimulation of alpha-2 (I) collagen gene expression. *Mol. Cell. Biol.* v.15, p.6813–6819, 1995
- 144.Ghersetich I, Lotti T, Campanile G, Grappone C, Dini G. Hyaluronic acid in cutaneous intrinsic aging. *Int. J. Dermatol.* v.33(2), p.119–122, 1994
- 145.Schachtschabel D, Freudenstein G. Decreased stimulation of hyaluronic acid synthesis by PDGF, IGF-I or serum in the aging process of skin fibroblasts *in vitro*. *Z. Gerontol.* v.27(3), p.177–181, 1994
- 146.Seibeg M, Paine C, Sharlow E, et al. The protease-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *Exp. Cell. Res.* v.254, p.25–32, 2000

147. Sharlow E.R, Paine C.S, Babiarz L, et al. The protease-activated receptor-2 upregulates keratinocyte phagocytosis. *J. Cell Sci.* v.113, p.3093–3101, 2000
148. Boissy R.E. Melanosome transfer to and translocation in the keratinocyte. *Exp. Dermatol.* v.12(S2), p.5–12, 2003
149. Babiarz-Magee L, Chen N, Seiberg M, Lin CB. The expression and activation of protease activated receptor 2 correlate with skin color. *Pigment Cell Res.* v.17, p.241–251, 2004
150. Scott G, Deng A, Rodriguez-Burford C, et al. Protease-activated receptor 2, a receptor involved in a melanosome transfer, is upregulated in human skin by UV irradiation. *J. Invest. Dermatol.* v.117, p.1412–1420, 2001
151. Liu J.C, Seiberg M, Miller J, et al. Soy: potential applications in skin care. *Poster presented at: The 59th American Academy of Dermatology Meeting: Washington, DC, March 2–7, 2001*
152. Wallace G.M, Bannatyne W.R, Khaleque A. Studies on the processing and properties of soymilk. II. Effect of processing conditions on trypsin inhibitor activity and the digestibility in vitro of proteins in various soymilk preparations. *J. Sci. Food Agric.* v.22, p.526–531, 1971
153. Nivea, 2015
- <http://www.nivea.pt/Produtos/Cuidado-do-Rosto/Vital>, Consultado 02/05/2015
154. Farmácia Marques Braga, 2015
- <https://www.farmaciamarquesbraga.pt/6923763-sensibio-bioderma-h20-ar-250ml.html>, Consultado em 02/05/2015
155. Solgar, 2015
- <http://www.solgar.pt/SolgarProducts/Lecitina-1360-mg-Capsulas-Moles.htm>, Consultado em 02/05/2015
156. Arkocápsulas, 2015
- <http://arkocapsulas.pt/produtos-arko/arkocapsulas-isoflavonas-de-soja>, Consultado em 02/05/2015
157. Camouse M.M, Hanneman K.K, Conrad E.P, Baron E.D. Protective effects of tea polyphenols and caffeine. *Expert Rev. Anticancer Ther.* v.5, p.1061–1068, 2005
158. Katiyar S, Elmets C.A, Katiyar S.K. Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis, and DNA repair. *J. Nutr. Biochem.* v.18, p.287–296, 2007
159. Spencer J.M. Chemoprevention of skin cancer and photoaging. *Cosmet. Dermatol.* v.14(6), p.25–28, 2001

- 160.Farris P. Idebenone, green tea, and coffeeberry extract: new and innovative antioxidants. *Dermatol. Ther.* v.20, p.322–329, 2007
- 161.Jovanovic S.V, Simic M.G. Antioxidants in nutrition. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* v.899, p.326–334, 2000
- 162.Unno T, Yayabe F, Hayakawa T, Tsurge H. Electron spin resonance spectroscopic evaluation of scavenging activity of tea catechins on superoxide radicals generated by phenazine methosulfate and NADH system. *Food Chem.* v.76, p.259–265, 2002
- 163.Ueda J.I, Saito N, Shimazu Y, Ozawa T. A comparison of scavenging abilities of antioxidants against hydroxyl radicals. *Arch. Biochem. Biophys.* v.333, p.377–384, 1996
- 164.Shi X.L, YE J.P, Leonard S.S, et al. Antioxidant properties of epicatechin-3-galate and its inhibition of Cr (VI)-induced DNA damage and CR (IV) or TPA-Stimulated NF-kappa B activation. *Mol. Cell. Biochem.* v.206, p.125–132, 2000
- 165.Grinberg L.N, Newmark H, Kitrossky N, et al. Protective effects of tea polyphenols against oxidative damage to red cells. *Boichem. Pharmacol.* v.54, p.973–978, 1997
- 166.Liu Z.Q, Ma L.P, Zhou B, Yang L, Liu Z.L. Antioxidative effects of green tea polyphenols on free radical initiated and photosensitized peroxidation of human low density lipoprotein. *Chem. Phys. Lipids.* v.106, p.53–63, 2000
- 167.Kim J, Hwang J.S, Cho Y.K, et al. Protective effects of epigallocatechin-3-gallate on UVA and UVB induced skin damage. *Skin Pharmacol. Appl. Skin Physiol.* v.14, p.11–19, 2001
- 168.Nakagawa T, Yokozawa T, Terasawa K, Shu S, Juneja L.R. Protective activity of green tea against free radical and glucose medicated protein damage. *J. Argic. Food Chem.* v.50, p.2418–2422, 2002
- 169.Elmets C, Singh D, Tubesing K, et al. Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *J. Am. Acad. Dermatol.* v.44, p.425–432, 2001
- 170.Zhao F, Zhang Y.J, Jinx H, et al. Green tea products against psoralen plus UVA induced photochemical damage to skin. *J. Invest. Dermatol.* p.637–644, 1999
- 171.Chiu A.E, Chan J.L, Kern D.G, et al. Double-blinded, placebo-controlled trial of green tea extracts in the clinical and histologic appearance of photoaging skin. *Dermatol. Surg.* v.31, p.855–860, 2005
- 172.Bioderma,2015
<http://www.cosmetis.pt/bioderma-sensibio-ar-bb-creme-40ml-2437.html>, Consultado em 01/05/2015
- 173.Arkocápsulas,2015
<http://skin.pt/arkocapsulas-comprimidos-cha-verde-50unid>, Consultado em 01/05/2015

174.Novity,2015

<http://clinicabiologica.com/297-novity-suplementos>, Consultado em 01/02/2015