

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS - ICF
CURSO DE FARMÁCIA – BACHARELADO

SHIRLEY RIBEIRO DA SILVA

**FITOCOSMÉTICOS: PRODUTOS NATURAIS NA PREVENÇÃO DO
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

MACEIÓ
2020

SHIRLEY RIBEIRO DA SILVA

**FITOCOSMÉTICOS: PRODUTOS NATURAIS NA PREVENÇÃO DO
ENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Círia Vieira Barbosa

MACEIÓ
2020

Catlogação na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

S586f Silva, Shirley Ribeiro da.
Fitocosméticos : produtos naturais na prevenção do envelhecimento cutâneo /
Shirley Ribeiro da Silva. – 2020.
54 f. : il. color.

Orientadora: Círia Vieira Barbosa.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2020.

Bibliografia: f. 47-54.

1. Fitocosméticos. 2. Antioxidantes. 3. Envelhecimento - Prevenção. 4. Produtos
naturais. I. Título.

CDU: 615.1

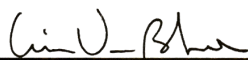
Folha de Aprovação

SHIRLEY RIBEIRO DA SILVA

Fitocosméticos: produtos naturais na prevenção do envelhecimento cutâneo

Trabalho de conclusão de curso submetido ao Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Alagoas como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em 30 / 01 / 2020



Professora Dra. Ciria Vieira Barbosa – ICF/UFAL (Orientadora)

Banca Examinadora:



Professora Dra. Maria Aline Barros Fidelis de Moura



Professora Ma. Priscilla Fonseca

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar e iluminar meu caminho durante a graduação. Por estar me capacitando para alcançar mais um objetivo.

Aos meus pais, Williams Ribeiro e Sandra Cristina, por estarem sempre presentes na minha vida, por todo apoio e incentivo.

À minha família, em especial, a minha prima Maria Walkirya, por estar sempre ao meu lado, pela dedicação e amizade.

A minha orientadora, Profa. Dra. Círia Vieira Barbosa pela oportunidade, respeito e confiança.

Aos meus amigos da universidade Gabriela Ferreira, Ane Barros, Elis Dias e Jefferson Alexandre, pelos conselhos e torcida para que tudo desse certo.

As professoras Dra. Aline Fidelis e Ma. Priscilla Fonseca, por aceitarem o convite para compor a presente banca.

RESUMO

A pele é um órgão indispensável à vida, que protege todo o corpo humano contra as agressões externas e consegue expressar a ação do processo de envelhecimento, no qual os fatores intrínsecos e extrínsecos, como o estado de estresse oxidativo, levam a alterações estruturais. Entretanto, a aplicação de filtros solares e cosméticos antioxidantes são consideradas alternativas para a prevenção do envelhecimento. Os cosméticos à base de plantas têm sido desenvolvidos, pois além de serem capazes de retardar ou inibir a ação dos radicais livres, são considerados menos agressivos que os formulados com substâncias químicas sintéticas. No entanto, reações adversas a produtos cosméticos contendo extratos botânicos foram relatadas na literatura. Desse modo, o objetivo geral desse trabalho foi estudar sobre a eficácia e segurança dos produtos naturais encontrados em fitocosméticos destinados a prevenção do envelhecimento da pele. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados: Pubmed, Scopus e Capes. Foram selecionados artigos e capítulos de livros publicados entre os anos de 2013 e 2019, nos idiomas português e inglês. Como resultado, verificou-se que as espécies *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Coffea arabica*, *Gingko biloba*, *Glycine max* e *Vitis vinifera* indicam atividade na prevenção do envelhecimento cutâneo. As espécies *C. officinalis*, *G. biloba* e *V. vinifera* apresentam propriedades antioxidantes e fotoprotetoras. A espécie *C. sinensis* possui atividade antioxidante e foi capaz de regular positivamente a expressão de TIMP3 em queratinócitos irradiados com UV. Os produtos de *C. asiatica* exibiram atividade anti-glicante, anti-inflamatória e inibiram as enzimas elastase, hialuronidase e metaloproteinase-1. As espécies *C. arabica* e *G. max* têm atividade antioxidante, sendo que essa última, também conhecida como soja, apresenta ação inibitória sobre a enzima tirosinase. Os produtos naturais das espécies citadas anteriormente, são de baixa toxicidade, sendo raros os relatos de reações adversas. Além disso, com exceção das espécies *C. officinalis* e *C. arabica*, estudos *in vivo* evidenciaram a eficácia de formulações contendo os produtos naturais das demais espécies estudadas nos parâmetros de hidratação, viscosidade e elasticidade da pele. Portanto, a incorporação dos produtos naturais em cosméticos apresenta como benefícios as propriedades biológicas, o baixo potencial tóxico, assim como o menor impacto ambiental, pois são biodegradáveis e permitem a utilização dos resíduos industriais com potencial cosmético, como os gerados pelas indústrias cafeeira e vinícola.

Palavras-chave: Fitocosméticos, antienvhecimento, antioxidantes.

ABSTRACT

The skin is an essential organ for life, which protects the entire human body against external aggressions and is able to express the action of the aging process, in which intrinsic and extrinsic factors, such as oxidative stress, lead to structural changes. However, the application of sunscreens and antioxidant cosmetics are considered alternatives for the prevention of aging. Herbal cosmetics have been developed, because in addition to being able to slow or inhibit the action of free radicals, they are considered less aggressive than those formulated with synthetic chemicals. However, adverse reactions to cosmetic products containing botanical extracts have been reported in the literature. Thus, the general objective of this work was to study the efficacy and safety of natural products found in phytocosmetics aimed at preventing skin aging. For this, a bibliographic review was carried out in the databases: Pubmed, Scopus and Capes. Articles and book chapters published between 2013 and 2019 in Portuguese and English were selected. As a result, it was found that the species *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Coffea arabica*, *Gingko biloba*, *Glycine max* and *Vitis vinifera* indicate activity in the prevention of skin aging. The species *C. officinalis*, *G. biloba* and *V. vinifera* have antioxidant and photoprotective properties. The species *C. sinensis* has antioxidant activity and was able to positively regulate TIMP3 expression in UV-irradiated keratinocytes. *C. asiatica* products exhibited anti-glycant, anti-inflammatory activity and inhibited the enzymes elastase, hyaluronidase and metalloproteinase-1. The species *C. arabica* and *G. max* have antioxidant activity, the latter, also known as soy, has an inhibitory action on the enzyme tyrosinase. The natural products of the species mentioned above are of low toxicity, and reports of adverse reactions are rare. In addition, with the exception of the species *C. officinalis* and *C. arabica*, in vivo studies have shown the effectiveness of formulations containing the natural products of the other species studied in the parameters of hydration, viscosity and elasticity of the skin. Therefore, the incorporation of natural products in cosmetics has the benefits of biological properties, low toxic potential, as well as less environmental impact, as they are biodegradable and allow the use of industrial waste with cosmetic potential, such as those generated by the coffee and wine industries.

Keywords: Phytocosmetics, anti-aging, antioxidants.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|-----------|
| Figura 1 - Fluxograma da primeira etapa do processo de seleção da literatura | 16 |
| Figura 2 - Estrutura da pele | 18 |
| Figura 3 - <i>Calendula officinalis</i>..... | 28 |
| Figura 4 - <i>Camellia sinensis</i> | 30 |
| Figura 5 - <i>Centella asiatica</i>..... | 32 |
| Figura 6 - <i>Coffea arabica</i>..... | 34 |
| Figura 7 - <i>Ginkgo biloba</i>..... | 36 |
| Figura 8 - <i>Glycine max</i> | 37 |
| Figura 9 - <i>Vitis vinifera</i> | 40 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|-----------|
| Quadro 1 - Abordagens preventivas/terapêuticas no envelhecimento da pele | 25 |
| Quadro 2 - Extratos comumente implicados na causa de dermatite por cosméticos | 26 |
| Quadro 3 - Produtos naturais e os potenciais mecanismos de ação: estudos <i>in vivo</i> | 43 |
| Quadro 4 - Produtos naturais: estudos <i>in vivo</i> | 44 |
| Quadro 5 - Dados toxicológicos | 45 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|-----------|
| Tabela 1 - Número de artigos selecionados durante a segunda etapa..... | 17 |
| Tabela 2 - Efeitos adversos relatados pelos participantes do estudo..... | 27 |
| Tabela 3 - Componentes identificados em estudos fitoquímicos. | 29 |
| Tabela 4 - Exames e testes laboratoriais descritos no relato de caso..... | 39 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------|--|
| Akt | Proteína quinase B |
| CME | Componentes da matriz extracelular |
| CREB | Proteína de ligação do elemento responsivo ao cAMP |
| CRH | Hormônio liberador de corticotrofina |
| CTE | Cadeia transportadora de elétrons |
| EC | Epicatequina |
| ECG | Epicatequina galato |
| EGC | Epigallocatequina |
| EGCG | Epigallocatequina galato |
| EROs | Espécies reativas de oxigênio |
| FAK | Quinase de adesão focal |
| FPS | Fator de Proteção Solar |
| LDH | Do inglês lactate dehydrogenase |
| MMPs | Metaloproteinases da matriz |
| MMP-1 | Metaloproteinase-1 |
| MMP-3 | Metaloproteinase-3 |
| mtDNA | DNA mitocondrial |
| MTS | 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazólio |
| MTT | Do inglês 3-(4,5 dimethyl thiazole-2yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide |
| NRU | Do inglês neutral red uptake |
| PI3K | Fosfatidilinositol 3- quinase |
| PKA | Proteína quinase A |
| UV | Ultravioleta |
| UVA | Ultravioleta A |
| UVB | Ultravioleta B |
| UVC | Ultravioleta C |
| TIMP3 | Inibidor tecidual de metaloproteinase 3 |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|----|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 | Geral | 15 |
| 2.2 | Específicos | 15 |
| 3 | METODOLOGIA | 16 |
| 4 | REVISÃO DE LITERATURA | 18 |
| 4.1 | CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DA PELE | 18 |
| 4.2 | ENVELHECIMENTO CUTÂNEO | 19 |
| 4.2.1 | Envelhecimento intrínseco | 19 |
| 4.2.2 | Envelhecimento extrínseco | 20 |
| 4.3 | MECANISMOS DO ENVELHECIMENTO | 21 |
| 4.3.1 | Estresse oxidativo | 21 |
| 4.3.2 | Mutações do mtDNA | 22 |
| 4.3.3 | Encurtamento dos telômeros | 22 |
| 4.3.4 | Alterações hormonais..... | 23 |
| 4.4 | PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO | 24 |
| 4.5 | FITOCOSMÉTICOS | 25 |
| 4.6 | PLANTAS NA PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO | 27 |
| 4.6.1 | <i>Calendula officinalis</i> L..... | 28 |
| 4.6.2 | <i>Camellia sinensis</i> (T.) Kuntze | 30 |
| 4.6.3 | <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. | 31 |
| 4.6.4 | <i>Coffea arabica</i> L..... | 33 |
| 4.6.5 | <i>Ginkgo biloba</i> L..... | 35 |
| 4.6.6 | <i>Glycine max</i> (L.) Merrill | 37 |
| 4.6.7 | <i>Vitis vinifera</i> L..... | 39 |
| 5 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 42 |
| 6 | CONCLUSÃO | 47 |
| | REFERÊNCIAS | 48 |

1 INTRODUÇÃO

A pele é formada por três camadas distintas: a epiderme, a derme e a hipoderme. Com o passar dos anos, os fatores intrínsecos e extrínsecos influenciam o início, a taxa e o grau das alterações estruturais e funcionais características do processo de envelhecimento cutâneo. Desse modo, produtos para o cuidado da pele têm sido aplicados por milênios, a fim de preservar a beleza da juventude e disfarçar o avanço da idade (TRUSWELL, 2019).

Na antiguidade, os egípcios usavam o kohl, uma pasta obtida a partir da mistura de galena, um mineral à base de chumbo, com ervas medicinais (açafraão, erva-doce e nim) e óleos, como adorno cosmético e para proteger os olhos contra infecções. Nesse contexto, destacava-se também, na época do faraó Tutmés III, a incorporação do kohl em produtos egípcios para atenuar rugas. No entanto, a exploração de matérias-primas, como o mercúrio, o arsênico e o chumbo para fins cosméticos constituía uma ameaça à saúde humana (DRAELOS, 2015).

Atualmente, observa-se uma crescente demanda do mercado consumidor por produtos cosméticos rejuvenescedores e procedimentos específicos que restauram a textura da pele e amenizam a aparência de rugas e linhas de expressão (VERSCHOORE; NIELSEN, 2017). Em conjunto, há maior interesse, por parte dos consumidores, em informações sobre a segurança e os impactos ambientais dos ingredientes ativos utilizados em cosméticos. Dessa forma, a pesquisa de produtos naturais que atuem na prevenção do envelhecimento da pele é considerada a mais recente tendência global em cosméticos (AMBERG; FOGARASSY, 2019).

Os produtos naturais das plantas são importantes na prevenção do envelhecimento cutâneo, pois são capazes de retardar os processos intrínsecos e, ao mesmo tempo, protegem a pele das alterações decorrentes dos fatores extrínsecos. Assim, diferentes compostos bioativos com propriedades antioxidantes, obtidos a partir de extratos vegetais, são combinados em formulações cosméticas visando a melhora dos sinais de envelhecimento da pele (p.ex., redução de rugas) e a reversão dos danos solares como a hiperpigmentação (SAHU et al., 2013).

Os fitocosméticos são produtos de origem natural ou que contêm princípios ativos naturais obtidos de plantas ou algas, incorporados à formulação por meio de extratos, óleos essenciais e resinas (HETTA, 2016). Os produtos naturais estão associados a menos efeitos tóxicos e são geralmente mais seguros comparado aos produtos sintéticos (VALLE, 2018). Entretanto, há uma errônea interpretação pública, incitada pela indústria cosmética, de que “se

o produto é natural, é seguro”. Embora raras, reações adversas a cosméticos contendo extratos botânicos foram relatadas na literatura (CORAZZA et al., 2013).

Consequentemente, os mecanismos de ação, a eficácia, assim como os fatores que afetam a toxicidade dos fitoingredientes utilizados em cosméticos devem ser estudados por meio de modelos adequados, revisados e levados em consideração para a obtenção dos benefícios esperados, evitando a ocorrência de reações adversas (VALLE, 2018). Portanto, é relevante o desenvolvimento de uma revisão bibliográfica abordando a eficácia e a toxicidade dos produtos naturais encontrados nos fitocosméticos utilizados para a prevenção do envelhecimento da pele.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Realizar revisão bibliográfica sobre a eficácia e a segurança dos produtos naturais encontrados em fitocosméticos destinados a prevenção do envelhecimento da pele.

2.2 Específicos

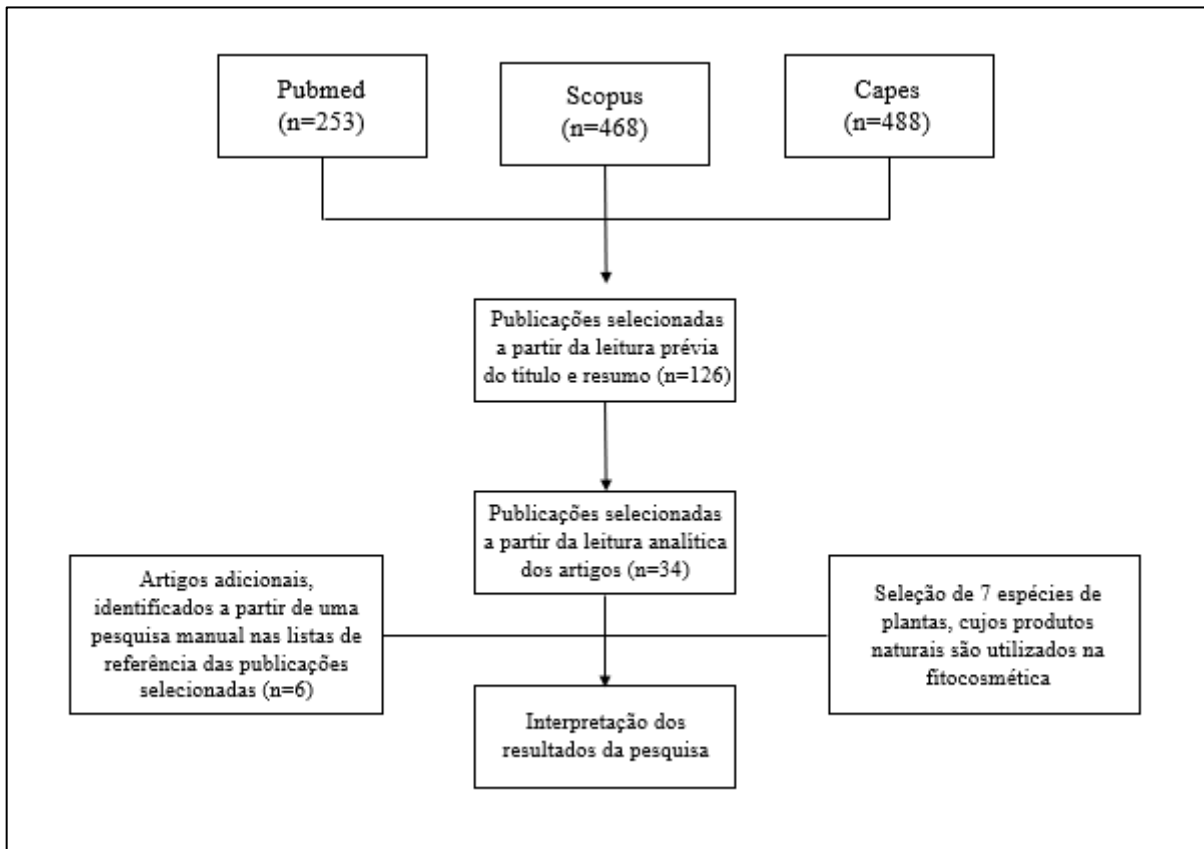
- Descrever o processo de envelhecimento da pele;
- Identificar os benefícios da incorporação dos produtos naturais em cosméticos para a prevenção do envelhecimento da pele;
- Descrever os mecanismos de ação dos produtos naturais de interesse na prevenção do envelhecimento da pele;
- Abordar os aspectos toxicológicos dos produtos naturais de interesse na prevenção do envelhecimento da pele.

3 METODOLOGIA

O presente estudo abordou os principais produtos naturais de interesse dermatológico presentes em fitocosméticos destinados a prevenção do envelhecimento da pele. Trata-se de uma revisão de literatura narrativa, realizada no período de agosto a dezembro de 2019, por meio da abordagem metodológica proposta por FERRARI (2015) que inclui características da metodologia de revisão sistemática. As bases de dados acessadas foram: Pubmed, Scopus e Capes. Além disso, o processo levantamento bibliográfico foi dividido em duas etapas.

Inicialmente, as palavras-chaves utilizadas foram: *skin anatomy* **or** *skin aging* (título), *phytocosmetics*, *herbal cosmetics* **and** *antiaging*. Como critério de inclusão buscou-se artigos e capítulos de livros publicados entre os anos de 2013 e 2019, nos idiomas português e inglês. Já os critérios de exclusão foram: artigos que não associavam o uso de produtos naturais em cosméticos e estudos sobre nutricosméticos. Foram empregadas as técnicas de leitura prévia e leitura analítica, proporcionando a seleção de 40 publicações, conforme ilustra a figura 1.

Figura 1 - Fluxograma da primeira etapa do processo de seleção da literatura.



Fonte: Autora (2020).

Durante a primeira etapa também foram selecionadas 7 espécies de plantas utilizadas pela fitocosmética, utilizando-se como critério o uso na prevenção do envelhecimento cutâneo. As plantas selecionadas foram: *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Coffea arabica*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max* e *Vitis vinifera*. Em seguida, os nomes científicos das espécies **and cosmetic** foram aplicados como descritores durante a segunda etapa de buscas nas bases de dados e, a partir dos mesmos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 62 artigos (Tabela 1).

Tabela 1 - Número de artigos selecionados durante a segunda etapa.

| Palavras-chaves | Pubmed | Scopus | Capes | Total | Selecionados |
|---|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------------|
| <i>Calendula officinalis and cosmetic</i> | 13 | 22 | 142 | 177 | 9 |
| <i>Camellia sinensis and cosmetic</i> | 36 | 43 | 296 | 375 | 9 |
| <i>Centella asiatica and cosmetic</i> | 20 | 33 | 196 | 249 | 6 |
| <i>Coffea arabica and cosmetic</i> | 14 | 19 | 127 | 160 | 10 |
| <i>Ginkgo biloba and cosmetic</i> | 20 | 34 | 240 | 294 | 7 |
| <i>Glycine max and cosmetic</i> | 46 | 25 | 391 | 462 | 11 |
| <i>Vitis vinifera and cosmetic</i> | 56 | 44 | 352 | 452 | 10 |

Fonte: Autora (2020).

4 REVISÃO DE LITERATURA

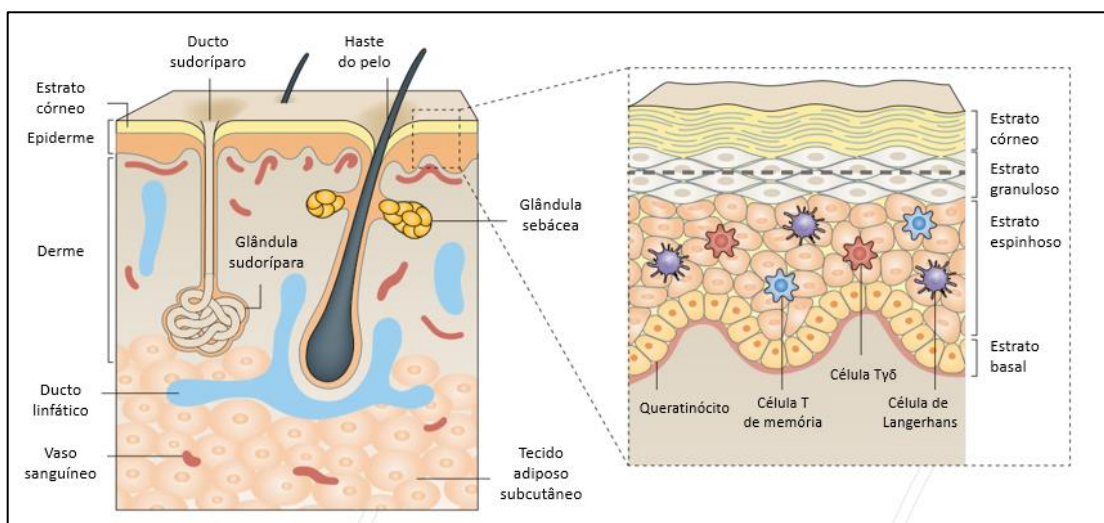
4.1 CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DA PELE

A pele é o maior órgão do corpo humano, representando aproximadamente 20% do peso corporal total de um adulto (BRAGAZZI et al., 2019). A pele é composta por três camadas com diferentes funções, conforme ilustrado na Figura 2: a mais externa e principal barreira de proteção é a epiderme; a intermediária e vascularizada é denominada derme; e a mais profunda constituída de tecido gorduroso, a camada subcutânea (WONG et al., 2016).

Na epiderme, destaca-se a presença de quatro camadas que se diferenciam de acordo com o estágio de desenvolvimento dos queratinócitos: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo. Os queratinócitos da epiderme migram do estrato basal, onde estão presentes os melanócitos, e, por fim, chegam anucleados ao estrato córneo, que consiste em uma barreira semipermeável de corneócitos empilhados e lipídeos intercelulares (KABASHIMA et al., 2019; WONG et al., 2016).

A junção dermoepidérmica conecta o estrato basal da epiderme a derme. Na derme, as principais células são os fibroblastos, que sintetizam colágeno e elastina que mantêm a sustentação, elasticidade e a resistência da pele. Os colágenos tipo I e III são as moléculas encontradas em maior proporção, cerca de 80% e 15%, respectivamente. Já a camada subcutânea proporciona proteção mecânica e o isolamento térmico, além do depósito de energia na forma de lipídeo (LOSQUADRO, 2017; WONG et al., 2016).

Figura 2 - Estrutura da pele.



Fonte: Adaptado de KABASHIMA et al. (2019).

Em conjunto, as camadas da pele efetuam um importante papel na execução das funções diárias da pele. Entre as quais estão funções de barreira física e imunológica, produção de melanina, síntese de vitamina D, excreção de substâncias tóxicas, órgão sensorial e regulação da temperatura corporal (GILABERTE et al., 2016). Logo, a formulação de produtos cosméticos deve adequar-se às condições anatomofisiológicas da pele, em suas variações individuais, de modo a proporcionar uma intervenção eficaz.

4.2 ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

O envelhecimento da pele é um processo biológico inevitável que está relacionado a alterações estruturais e bioquímicas que resultam em mudanças na percepção sensorial, na capacidade de reparar danos e na suscetibilidade ao desenvolvimento de doenças da pele (FANG et al., 2016; WÖLFLE et al., 2014).

O envelhecimento cutâneo está sujeito a uma combinação complexa de fatores intrínsecos e extrínsecos que ocasionam déficits nas funções exercidas pela pele (TOBIN, 2017). No entanto, embora apresentem características celulares e bioquímicas similares, o envelhecimento intrínseco e o extrínseco da pele são clinicamente diferentes (RITTIÉ; FISHER, 2015).

Além disso, ainda que permaneça consideravelmente impenetrável a agentes externos, a pele sofre mudanças ao longo da vida, tornando-se gradualmente comprometida (FARAGE et al., 2013). Em vista disso, o conhecimento dos mecanismos de envelhecimento cutâneo é fundamental para amenizar os aspectos inestéticos da pele envelhecida, porque possibilita a utilização de produtos e procedimentos mais eficientes e seguros (RAMOS-E-SILVA et al., 2013).

4.2.1 Envelhecimento intrínseco

O envelhecimento intrínseco é um processo de mudança fisiológica que não pode ser modificado, resultante de fatores metabólicos e da genética do indivíduo (MANCINI et al., 2014). As alterações que determinam o envelhecimento intrínseco estão relacionadas a etnia do

indivíduo, variações anatômicas, mudanças hormonais e a exposição aos fatores extrínsecos (RAMOS-E-SILVA et al., 2013).

O processo de envelhecimento intrínseco da pele é mediado pela redução da proliferação de células na camada basal da epiderme, que por sua vez leva a diminuição da espessura da junção dermoepidérmica. Conseqüentemente, ocorre redução do suprimento nutricional à epiderme, incluindo o aporte de lipídeos ao estrato córneo, deixando-o mais suscetível a danos físicos e à entrada de agentes químicos prejudiciais (FERNANDEZ-FLORES; SAEB-LIMA, 2019).

Outras conseqüências observadas são a fragmentação de fibras colágenas e elásticas, que resultam no aparecimento de rugas discretas; a redução dos melanócitos que aumenta a suscetibilidade à radiação solar; a diminuição da resposta inflamatória tornando a pele vulnerável a infecções; e a redução da função das glândulas sebáceas que causa o decréscimo dos lipídios epidérmicos e o ressecamento da pele (WIEGAND; RASCHKE; ELSNER, 2017).

4.2.2 Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco é conseqüente de condições provenientes do exterior, como o tabagismo, a poluição ambiental, e principalmente, a exposição demasiada e desprotegida à luz do sol. Por este motivo, a ação do sol sobre o envelhecimento intrínseco, agravando-o, é denominada fotoenvelhecimento (KRUTMANN et al., 2017; RINNERTHALER et al., 2015).

A luz solar é composta por um espectro de radiações eletromagnéticas com diferentes comprimentos de onda. No entanto, a mais relevante fisiologicamente é a radiação ultravioleta (UV) que é dividida em três bandas de comprimento de onda: UVA (320-400 nm), UVB (290-320 nm) e UVC (200-290 nm). Essa última é altamente nociva ao homem, porém é quase inteiramente absorvida pela camada de ozônio na atmosfera (KRUTMANN et al., 2017; KAMMEYER; LUITEN, 2015).

A radiação UV tem capacidade de causar inflamação, imunossupressão, alterações físicas e carcinogênese, especialmente nos indivíduos com fototipos mais claros (AMARO-ORTIZ; YAN; D'ORAZIO, 2014; ADDOR, 2018). Os raios UVA são responsáveis pelos danos

ao longo da epiderme e derme, enquanto os raios UVB atingem apenas a epiderme. Entretanto, ambos colaboram com a formação de radicais livres que alteram morfológicamente os componentes extracelulares teciduais, como o colágeno (KAMMEYER, LUITEN, 2015).

Como resultado, a apresentação clínica do fotoenvelhecimento inclui rugas grosseiras, ressecamento da pele e redução da elasticidade devido à perda de componentes da matriz extracelular (MEC); discromia decorrente da agregação de melanócitos; e elastose solar ocasionada pelo acúmulo de fibras elásticas não funcionais (LEE, 2016).

4.3 MECANISMOS DO ENVELHECIMENTO

Segundo Tobin (2017, p. 37), “o processo de envelhecimento da pele é desencadeado por mecanismos que englobam as ações das espécies reativas de oxigênio (EROs), mutações do DNA mitocondrial (mtDNA) e encurtamento dos telômeros, assim como as alterações hormonais”.

4.3.1 Estresse oxidativo

As EROs desempenham um papel crítico nas alterações da matriz extracelular dérmica decorrentes tanto do envelhecimento intrínseco como do fotoenvelhecimento. O metabolismo aeróbio, assim como a exposição à radiação UV induzem a formação de EROs que têm potencial lesivo para as células. Desse modo, os mecanismos de defesa antioxidante do organismo buscam neutralizar os danos ocasionados pela ação dessas espécies (DAVINELLI et al., 2018; RINNERTHALER et al., 2015).

O sistema de defesa antioxidante é constituído por antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase) e não enzimáticos (vitaminas, glutathione). No entanto, se houver o aumento de EROs ou diminuição da velocidade de eliminação destas espécies, é observada uma condição de desequilíbrio/sobrecarga que favorece a instalação do processo de estresse oxidativo (RINNERTHALER et al., 2015; SILVEIRA; PEDROSO, 2014).

As EROs reagem com a cisteína no sítio catalítico da proteína tirosinase-fosfatase, impedindo-a de remover grupos fosfatos de resíduos fosfotirosinas. Assim, o receptor tirosina-quinase permanece ativo, dando início a uma série de cascatas de sinalização intracelular, que engloba a fosforilação da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK) e a ativação do fator de transcrição proteína ativadora 1 (AP-1). Por fim, a AP-1 ativa estimula a transcrição dos genes das metaloproteinases da matriz (MMPs) (RITTIÉ; FISHER, 2015).

As MMPs são endopeptidases que se ligam a membrana celular, causando destruição das fibras de elastina e colágeno. No processo de envelhecimento, a metaloproteinase-1 (MMP-1) decompõe os colágenos I e II, já a metaloproteinase-3 (MMP-3) degrada o colágeno tipo IV. Os fragmentos de colágeno resultantes da atividade proteolítica das MMPs inibem a neossíntese de colágeno em fibrócitos, o que resulta em um maior comprometimento da matriz extracelular, tornando a pele mais propensa aos sinais do envelhecimento (WÖLFLE et al., 2014).

4.3.2 Mutações do mtDNA

Na mitocôndria, o mtDNA está localizado próximo da cadeia transportadora de elétrons (CTE). A molécula de mtDNA possui mecanismos de reparo limitados, tornando-se extremamente sujeita aos efeitos do estresse oxidativo. Nos fibroblastos humanos, o aumento das EROs, parece estar associado a uma redução da disseminação celular, característica da derme envelhecida, em um processo que induz a deleção do segmento 4977pb do mtDNA (QUAN et al. 2015).

As deleções são mutações que envolvem a perda de um segmento cromossômico, gerando um desbalanço cromossômico. Logo, com a perda da integridade do mtDNA as funções da CTE são alteradas, favorecendo uma maior produção de EROs. Esses eventos causam mais danos oxidativos às mitocôndrias, resultando em um ciclo vicioso contribuinte para o envelhecimento (TULAH; BIRCH-MACHIN, 2013).

4.3.3 Encurtamento dos telômeros

Os telômeros são estruturas localizadas nas extremidades dos cromossomos eucarióticos, constituídas por fileiras de proteínas e DNA que asseguram a manutenção da

integridade do genoma. No entanto, cada processo de divisão celular acarreta o encurtamento dos telômeros, restringindo as células a um número limitado de replicações (KAMMEYER; LUITEN, 2015).

A enzima telomerase atua prevenindo a perda da função do DNA, reconstituindo a cadeia telomérica nas células da linhagem germinativa por meio da adição de nucleotídeos. Contudo, nas células somáticas o número de divisões é limitado. Desse modo, os telômeros vão sendo encurtados e ao atingir seu estado crítico resultam em cromossomos disfuncionais. Conseqüentemente, as células entram em senescência celular (KAMMEYER; LUITEN, 2015; GILCHREST et al., 2015).

Em estudo que avaliou os mecanismos moleculares envolvidos no fotoenvelhecimento, a radiação UVA mostrou-se capaz de inibir a proliferação de fibroblastos dérmicos humanos em doses acima de 10 J/cm². Destaca-se, ainda, que houve aumento na expressão de β -galactosidase nos fibroblastos irradiados com doses de 15 e 20 J/cm². Além disso, foi demonstrada redução significativa no comprimento dos telômeros nos fibroblastos expostos à radiação UVA nas doses de 10, 15 e 20 J/cm² (YIN; JIANG, 2013).

4.3.4 Alterações hormonais

O estrogênio tem papel benéfico e protetor na fisiologia da pele. Esse hormônio modula consideravelmente a fisiologia da pele, mediando a proliferação dos fibroblastos, melhorando a angiogênese, aumentando a taxa da cicatrização de feridas e atuando como antioxidante natural (THORNTON, 2013). Dessa forma, a perda de estrogênio com o envelhecimento contribui para a diminuição da integridade dérmica (LEPHART, 2018).

A liberação de hormônios relacionados com a resposta biológica ao estresse, como o hormônio liberador de corticotrofina (CRH), glicocorticoides e epinefrina acaba interferindo na homeostasia celular, gerando danos ao DNA, que irão acelerar o processo de envelhecimento, além de contribuírem para o surgimento de doenças da pele (CARAFFA et al., 2016).

Pesquisadores mostraram o impacto do estresse psicológico na pele de camundongos. No estudo, os camundongos Swiss machos foram submetidos diariamente ao estresse rotacional, por 28 dias, até a eutanásia. Na avaliação macroscópica, a pele dos camundongos

estressados apresentou mais rugas comparada à de camundongos não estressados. Em adição, foi demonstrado que o estresse crônico, na pele dos camundongos, aumentou a peroxidação lipídica, o teor de proteínas carboniladas, os níveis de nitrotirosinas, a infiltração de neutrófilos, a elastase dos neutrófilos e a expressão do inibidor tecidual de metaloproteinase 1 (TIMP-1) e da metaloproteinase 8 (MMP-8) (ROMANA-SOUZA; LIMA-CEZAR; COSTA, 2015).

4.4 PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Atualmente, estão disponíveis diferentes abordagens preventivas e terapêuticas que aliam os conhecimentos referentes as alterações bioquímicas observadas nos mecanismos do envelhecimento cutâneo para gerar uma intervenção eficaz no processo (Quadro 1). Os procedimentos estéticos não invasivos incluem a utilização de produtos cosméticos, que assim como os produtos de higiene pessoal e perfumaria são definidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) na Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) n° 07/2015 conforme o seguinte:

São preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2015, p. 6).

Em 2018, o Brasil ocupou o quarto lugar no ranking mundial em consumo de produtos de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, representando 6,2% do consumo mundial (ABIPHEC, 2019). Deve-se considerar que a preocupação com o autocuidado aliada ao uso de ativos da biodiversidade brasileira tem motivado a pesquisa e o desenvolvimento de produtos cosméticos que apresentem resultados aceitáveis nos parâmetros avaliados durante o controle de qualidade (FIQUEIREDO; MARTINI; MICHELIN, 2014).

Na cosmetologia, a principal estratégia para prevenção do envelhecimento cutâneo é a utilização de protetores solares e ativos tópicos como os antioxidantes (vitaminas, polifenóis e flavonoides) e reguladores do envelhecimento celular (retinóis, peptídeos, hormônios e botânicos). Os antioxidantes ao reduzirem a concentração de EROs nos tecidos promovem a diminuição da degradação do colágeno. E os reguladores celulares agem diretamente no

metabolismo do colágeno, estimulando a produção de fibras colágenas e elásticas (ZOUBOULIS et al. 2019).

Quadro 1 - Abordagens preventivas/terapêuticas no envelhecimento da pele

| Abordagem | Exemplos |
|---|--|
| Cuidados cosmetológicos | Cuidados diários com a pele Proteção solar adequada Procedimentos cosméticos não invasivos |
| Agentes tópicos | Antioxidantes Reguladores celulares |
| Procedimentos invasivos | Peelings químicos Luz intensa pulsada Radiofrequência Correção de rugas estáticas |
| Agentes sistêmicos | Terapia de reposição hormonal Antioxidantes |
| Medicina preventiva (evitando fatores extrínsecos de envelhecimento, mudança de estilo de vida e hábitos) | Tabagismo Poluição Irradiação solar Estresse Nutrição Atividade física |

Fonte: Adaptado de ZOUBOULIS et al. (2019).

No entanto, tendo em vista os possíveis riscos que tais produtos podem acarretar à saúde, a ANVISA, na RDC nº 07/2015 em seu anexo II, classifica os cosméticos para rugas e protetores solares como produtos de grau 2, que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso.

4.5 FITOCOSMÉTICOS

Os cosméticos são amplamente utilizados em todo o mundo, de modo que a indústria cosmética é considerada um segmento de negócios altamente lucrativo. Entretanto, é observado

como característica atual do comércio um maior rigor na escolha desses produtos pelos consumidores. Essa mudança comportamental do consumidor é consequência da crescente preocupação em relação a presença de compostos ativos sintéticos capazes de desencadear reações tóxicas (MAHOMOODALLY; RAMJUTTUN, 2016).

Diante disso, as empresas fabricantes de cosméticos, atentas ao mercado, centralizaram as suas atividades na produção de produtos à base de plantas. Portanto, vale ressaltar que os fitocosméticos são produtos que contêm ingredientes oriundos de plantas como componentes bioativos, incorporados na formulação com o objetivo de reduzir o uso de substâncias químicas sintéticas (CASTAÑO; CIFUENTES; RINCÓN, 2016). Contudo, apesar dos ingredientes naturais serem referidos como inofensivos, alguns extratos botânicos têm sido associados a dermatite alérgica de contato em pacientes suscetíveis (Quadro 2) (JACK; NORRIS; STORRS, 2013).

Quadro 2 - Extratos comumente implicados na causa de dermatite por cosméticos.

| Família botânica | Componente (s) sensibilizante (s) | Espécie (s) relevante (s) |
|------------------|---|--|
| Asteraceae | Lactonas sesquiterpênicas | <i>Calendula officinalis</i> (calêndula) e <i>Matriacaria recutica</i> (camomila) |
| Myrtaceae | Terpenos e hidrocarbonetos | <i>Melaleuca alternifolia</i> (tea tree) |
| Lamiaceae | Mentol, mentona, limoneno, carvona, linalol, acetato de linalil e cânfora | <i>Mentha piperita</i> (hortelã-pimenta) e <i>Lavandula angustifolia</i> (lavanda) |
| Lythraceae | Ácido hennotânico | <i>Lawsonia inermis</i> (henna) |

Fonte: Adaptado de JACK; NORRIS; STORRS (2013).

Um estudo realizado com 100 habitantes das Ilhas Maurício, buscou documentar quantitativamente as espécies, além de estudar a incidência de efeitos adversos e percepção associada ao uso de fitocosméticos. Após a aplicação de um questionário foram documentadas 25 espécies de plantas empregadas em formulações cosméticas e pertencentes a categorias distintas quanto à finalidade do uso. Além disso, a mídia e a família foram reportadas como as principais fontes de informação sobre esses produtos (MAHOMOODALLY; RAMJUTTUN, 2016).

Conforme se observa na Tabela 2, uma menor proporção de participantes relatou a ocorrência de efeitos adversos, com intensidade variando entre leve (36%), moderada (60%) e grave (4%). Por meio dos resultados obtidos, os autores concluíram que o uso de produtos

cosméticos à base de plantas é influenciado pelo gênero e os consumidores são, predominantemente, do sexo feminino. Ademais, foi revelado que a percepção de que esses produtos estão livres de efeitos adversos, além do custo e grau de pureza são fatores que motivam os indivíduos a utilizá-los (MAHOMOODALLY; RAMJUTTUN, 2016).

Tabela 2 - Efeitos adversos relatados pelos participantes do estudo.

| Efeito adverso | Porcentagem |
|-----------------------|--------------------|
| Prurido | 11% |
| Eritema | 11% |
| Espinhas | 5,9% |
| Ressecamento da pele | 5,9% |
| Queda de cabelo | 5% |
| Queimação | 5% |
| Escurecimento da pele | 1% |
| Oleosidade | 1% |

Fonte: Adaptado de MAHOMOODALLY; RAMJUTTUN (2016).

Em síntese, a incorporação de compostos naturais com propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, hidratantes e fotoprotetoras em formulações cosméticas visa à melhora a aparência da pele e a prevenção do envelhecimento cutâneo (TUNDIS et al., 2015). O potencial antioxidante dos produtos à base de plantas é conferido pelos compostos fenólicos, flavonoides e protoantocianidinas (BINIC et al., 2013). Além disso, os flavonoides têm sido usados como agentes de filtros solares devido a presença de anéis aromáticos em sua estrutura química que fornece a capacidade de absorver radiação UV entre 200 e 400 nm (CEFALI et al., 2016).

4.6 PLANTAS NA PREVENÇÃO DO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

No intuito de diminuir o uso de substâncias sintéticas observa-se um grande interesse na elaboração de cosméticos com base em recursos naturais. Segundo Cherubim et al. (2019, p. 33), “as plantas desempenham um papel relevante como fonte de produtos de produtos naturais biologicamente ativos com importância cosmética e dermatológica”. O atual cenário de ampla exploração das plantas para a formulação de cosméticos é atribuído a suposição de que esses produtos podem ser potencialmente mais seguros (CEFALI et al., 2016).

Nos cosméticos antienvhecimento, destaca-se a incorporação de extratos polifenólicos por possuírem atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana e de suporte na fotoproteção solar (CHERUBIM et al., 2019). Na literatura botânica, algumas espécies de plantas que indicam atividade na prevenção do envelhecimento cutâneo são, atualmente, incorporadas aos produtos cosméticos, tais como: *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Centella asiatica*, *Coffea arabica*, *Ginkgo biloba*, *Glycine max* e *Vitis vinifera* (TUNDIS et al., 2015; CEFALI et al., 2016; BINIC et al., 2013).

4.6.1 *Calendula officinalis* L.

Calendula officinalis é uma espécie pertencente à família Asteraceae, nativa da região do Mediterrâneo. As flores de *C. officinalis* são amarelas ou laranja-douradas e possuem grande importância medicinal devido aos numerosos fitoquímicos presentes e a existência de novas evidências científicas para a sua utilização (Figura 3) (DULF et al., 2013; ARORA; RANI; SHARMA, 2013). Diante disso, as suas flores são empregadas industrialmente na produção de cosméticos, alimentos e produtos farmacêuticos (RAAL et al., 2016).

Figura 3 - *Calendula officinalis*.



Fonte: MAY; QUIRIN (2014).

As folhas de *C. officinalis* apresentam polifenóis, flavonoides, taninos condensados e outros constituintes, exibindo importante atividade antioxidante (DEUSCHLE, 2015). Além disso, o extrato das folhas de *C. officinalis* apresentou maiores teores de fenólicos totais, flavonoides totais e, conseqüentemente, maior capacidade antioxidante quando comparado a outras espécies da mesma família (SYTAR et al., 2018). Contudo, é observado que as flores

dessa espécie possuem quantidade maior de flavonoides do que as folhas (RIGANE et al., 2013) (Tabela 3).

Tabela 3 - Componentes identificados em estudos fitoquímicos.

| Técnica de extração | Parte | Componentes | Referência |
|---------------------|-----------------|---|-------------------------------|
| Maceração | Flores | Rutina, quercetina-3- <i>O</i> -glicosídeo e isoharmnetina-3- <i>O</i> -glicosídeo e ácido gálico. | (RIGANE et al., 2013) |
| Maceração | Folhas | Quercetina-3- <i>O</i> -glicosídeo, glicosídeo de escopoletina e ácido gálico. | (RIGANE et al., 2013) |
| Hidrodestilação | Inflorescências | Majoritários: α -cadinol, δ -cadineno, γ -cadinol, τ -muurolol, γ -cadineno e germacreno D-4-ol. | (RAAL et al., 2016) |
| Hidrodestilação | Flores | Trans- β -ocimeno, dihidrotagetona, cis-tagetona, neoalocimeno, 1,8-cineol, α -pipeno e artemísia cetona. | (LOHANI; MISHRA; VERMA, 2018) |

Fonte: Autora (2020).

Em estudo *in vitro*, a tintura de *C. officinalis* foi capaz de promover a proliferação e a migração de fibroblastos em uma via de sinalização dependente de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), com a ativação da quinase de adesão focal (FAK) e proteína quinase B (Akt). Na tintura, os principais compostos identificados por meio de cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas com ionização por *electrospray* (HPLC-ESI-MS) foram os glicosídeos de flavonol, possíveis responsáveis pela ação cicatrizante da pele (DINDA et al., 2015).

Recentemente, o óleo essencial extraído das flores de *C. officinalis* apresentou fator de proteção solar (FPS) 8.36 em avaliação *in vitro*, considerado de baixa proteção. Entretanto, o óleo essencial de *C. officinalis* pode fornecer à formulação cosmética um efeito fotoprotetor sinérgico, além de uma atividade antioxidante para retardar o processo de envelhecimento da pele (LOHANI; MISHRA; VERMA, 2018).

Um estudo de toxicidade aguda e subcrônica por via dérmica foi realizado em ratos Wistar, com o objetivo de obter informações sobre a segurança no uso tópico do óleo essencial das flores de *C. officinalis*. O óleo essencial de *C. officinalis* foi aplicado nas doses de 2,5, 5, 10 e 20 mL/kg. Os resultados apontaram que, nos parâmetros clínicos e laboratoriais, o óleo essencial de *C. officinalis* não é tóxico e, portanto, foi considerado um produto seguro para aplicações cosméticas (MISHRA et al., 2018).

4.6.2 *Camellia sinensis* (T.) Kuntze

Camellia sinensis, uma espécie frequentemente utilizada em cosméticos, pertence à família Theaceae. Sua complexa composição química inclui polifenóis, cafeína, minerais, aminoácidos, vitaminas e carboidratos (Figura 4) (PRASANTH et al., 2019). As folhas frescas de *C. sinensis* são processadas de diferentes formas para a produção de distintos tipos de chás como, por exemplo, o chá verde (não oxidado e não fermentado) que possui altas concentrações de catequinas (CHEN et al., 2017; BAPTISTA et al., 2014).

Figura 4 - *Camellia sinensis*.



Fonte: AGARWAL et al. (2017).

Os derivados da catequina: epigalocatequina (EGC), epicatequina (EC), epigalocatequina galato (EGCG), epicatequina galato (ECG) são os componentes fenólicos majoritários do extrato aquoso dos frutos de *C. sinensis* (RANA; SINGH; GULATI, 2015). O composto EGCG metilado é um potente indutor de diferenciação dos queratinócitos epidérmicos humanos. Esse processo envolve a translocação da proteína quinase A (PKA), seguido por modulação da atividade da proteína de ligação do elemento responsivo ao cAMP (CREB) que induz a expressão do gene *klotho* (KIM et al., 2014).

Em estudo, um extrato fluido das folhas de *C. sinensis* preparado de acordo com a Farmacopeia Brasileira apresentou eficácia superior aos extratos comerciais de chá verde utilizados para enriquecer formulações cosméticas. O extrato fluido apresentou maior quantidade de EGCG, além disso foi o único que obteve significativa atividade antioxidante em células dérmicas irradiadas com UV. Evidenciando a interferência do método de preparo sobre os compostos fotoprotetores contidos no extrato de *C. sinensis* (SILVA et al., 2013).

Os extratos obtidos das folhas de *C. sinensis* têm demonstrado atividade na regulação da expressão do inibidor tecidual de metaloproteinase 3 (TIMP3), gene importante para a remodelação circadiana após exposição à radiação UVB. Queratinócitos epidérmicos humanos neonatais expostos à radiação UVB e tratados com extratos de chá verde apresentaram recuperação da expressão de TIMP3. Sugerindo os extratos de chá verde como um método alternativo para o cuidado diário da pele, minimizando os danos decorrentes de processos inflamatórios associados ao envelhecimento (PARK et al., 2019).

Em estudo clínico, a aplicação de uma formulação contendo 6% de extrato glicólico de *C. sinensis* na pele do antebraço de voluntários proporcionou o aumento da hidratação, além da melhora na textura e da propriedade viscoelástica/elástica da pele a longo prazo (GIANETI; MERCURIO; CAMPOS, 2013). Em outro estudo, uma formulação cosmética contendo extrato de chá verde e extrato de lótus a 2,5% cada, foi analisada em relação a sua aplicabilidade no tratamento de rugas faciais. Como resultado, a associação dos extratos em uma emulsão múltipla apresentou um efeito antienvhecimento sinérgico (MAHMOOD; AKHTAR, 2013).

Ademais, formulações com concentração de até 5% de extrato de chá verde não ocasionaram o aparecimento de sinais de irritação no antebraço e, portanto, foram consideradas seguras para utilização em produtos cosméticos (MAHMOOD; AKHTAR, 2013).

4.6.3 *Centella asiatica* (L.) Urb.

Centella asiatica, também conhecida como gotu kola ou centela, é uma espécie pertencente à família Apiaceae, usada na medicina no tratamento de feridas, queimaduras e cicatrizes hipertróficas (Figura 5). No setor de cosméticos, é comumente encontrada na composição dos produtos destinados ao tratamento do fotoenvelhecimento, celulite e estrias. Os triterpenos pentacíclicos são considerados os seus principais componentes ativos,

destacando-se a presença de asiaticosídeo, madecassosídeo, ácido asiático e ácido madecássico (NEMA et al., 2013; BYLKA et al., 2013).

Figura 5 - *Centella asiatica*.



Fonte: BIRADAR; RACHETTI; SURYAWANSHI (2013).

O extrato metanólico de *C. asiatica*, suas frações acetato de etila, n-butanol e aquosa, além do asiaticosídeo foram submetidos à avaliação da atividade inibitória sobre as enzimas elastase, hialuronidase e colagenase intersticial. Os resultados mostraram que o extrato metanólico, sua fração n-butanol e o asiaticosídeo apresentam uma potente ação inibitória sobre as enzimas elastase e hialuronidase, semelhante às obtidas com o ácido ursólico, utilizado como substância padrão nos ensaios. Contudo, apenas os dois últimos inibiram significativamente a MMP-1 quando comparados ao padrão de inibição do ácido oleanólico (NEMA et al., 2013).

O extrato de *C. asiatica* isolado, assim como a sua preparação com vitaminas e ácido glicólico têm efeito estimulante na síntese de colágeno e fibronectina em fibroblastos humanos (HASHIM, 2014). Assim, considerando o uso cosmético de ingredientes vegetais, dois cremes antienvhecimento contendo 1% de óleo de *C. asiatica*, 1% de óleo de *Spilanthes acmella*, 1% de extrato de *Zingiber officinale* e 1% de ácido ferúlico foram preparados e avaliados quanto as suas características físicas. Com agentes emulsificantes distintos, o primeiro creme foi elaborado com estearato de glicerila e Cetareth-25[®], enquanto no segundo foram utilizados estearato de glicerila e cetil fosfato de potássio (MOLDOVAN et al., 2017).

No que diz respeito à caracterização do comportamento reológico, as formulações exibiram comportamento tixotrópico. O primeiro creme apresentou maior viscosidade, consistência e firmeza, já o segundo apresentou maior tamanho de partículas, associado a um maior índice de polidispersibilidade, além de maior adesividade. Desse modo, o segundo creme foi selecionado para o estudo *in vivo* subsequente, que revelou um aumento na densidade

dérmica após a aplicação do produto na região zigomática durante 8 semanas. Sugerindo que os ingredientes ativos utilizados são eficientes na prevenção do envelhecimento cutâneo (MOLDOVAN et al., 2017).

Um extrato purificado de *C. asiatica* (contendo 75% de terpenóides e 7% de polifenóis) apresentou atividade anti-inflamatória e antiglicante em estudo *in vitro*. No estudo, o pré-tratamento com o extrato reduziu a fotodimerização de timinas e a expressão de interleucina-1 α em células humanas expostas à luz UV, quando comparado ao grupo controle. Também foram obtidos resultados positivos na inibição da formação de carboximetilisina. Além disso, a aplicação de um creme contendo o extrato purificado a 0,5% em 20 voluntários, durante 6 semanas, proporcionou um aumento da viscosidade e elasticidade da pele (MARAMALDI et al., 2014).

Um estudo de compatibilidade com apósitos oclusivos (*patch test*) foi realizado para avaliar a segurança de formulações cosméticas contendo o extrato de *C. asiatica* a 2,5 e 5% em humanos. Para isso, as formulações permaneceram em contato com a pele de 25 voluntários por 48 horas. Como resultado, não foi observada irritação aguda da pele ou sensibilização alérgica, sugerindo que as formulações possuem um baixo potencial irritante (RATZ-LYKO; ARCT, PYTKOWSKA, 2016).

Os efeitos colaterais decorrentes da aplicação tópica de *C. asiatica* são raros e, incluem reações alérgicas locais e queimação. Foram relatadas dermatites durante o uso de formulações que contêm o extrato de *C. asiatica*, tais como eczema das mãos após o uso tópico de Madecassol[®] por um período de 3 meses e reação vesicular com prurido após 20 dias de aplicação de Centelase[®] (BYLKA et al., 2013 apud GRUENWALD et al., 2004).

4.6.4 *Coffea arabica* L.

A *Coffea arabica* é uma espécie de café pertencente à família Rubiaceae (Figura 6) (JADOON et al., 2015). Na atualidade, o café é considerado um dos principais produtos no meio industrial, sendo cultivado em aproximadamente 80 países (GRANADOS-VALLEJO et al., 2019). Os compostos fenólicos presentes no café, inclusive, têm sido usados como ativos em preparações cosméticas, pois suas propriedades antioxidante e fotoprotetora são

particularmente úteis na prevenção do envelhecimento precoce da pele (HERMAN; HERMAN, 2013).

Figura 6 - *Coffea arabica*.



Fonte: WYK; WINK (2017).

Os grãos de café apresentam, além da cafeína, os ácidos clorogênico e cafeico, que exibem atividade antioxidante. Foi demonstrado que a atividade antioxidante, o conteúdo fenólico total e as quantidades de ácidos clorogênico e cafeico do café verde são aumentados após a sua fermentação durante 24h por *Aspergillus oryzae*. Conseqüentemente, esse processo bioquímico foi sugerido como uma estratégia promissora na produção de extratos enriquecidos, que são considerados produtos de interesse cosmético (PALMIERI et al., 2018).

Nos últimos anos, estudos acerca do potencial de aplicação dos resíduos da indústria cafeeira no setor de cosméticos têm sido realizados. Nesse contexto, foi revelado que a casca e a polpa de café apresentam em sua constituição química compostos fenólicos com ação antioxidante e, portanto, podem ser utilizados como substratos em bioprocessos (GARCÍA; DEL BIANCHI, 2015).

Outro resíduo industrial que merece destaque é a película prateada do café, um subproduto obtido durante o processo de torrefação dos grãos. Ensaios *in vitro* evidenciaram que o pré-tratamento de queratinócitos humanos com o extrato aquoso da película prateada do café na concentração de 1 mg/mL protege as células contra danos oxidativos (IRIONDO-

DEHOND et al., 2016). Além disso, a fração acetato de etila do extrato etanólico da película prateada do café exerce efeito citoprotetor e ação inibitória sobre a expressão da enzima MMP-1 em queratinócitos humanos expostos a luz UVB (XUAN et al., 2019).

RODRIGUES et al. (2015) desenvolveram e avaliaram a citotoxicidade, estabilidade e a atividade antioxidante de uma formulação tópica para as mãos contendo 2,5% de um extrato da película prateada do café. Com base nos resultados, concluiu-se que a formulação não foi citotóxica em culturas de queratinócitos e fibroblastos humanos. Em adição, a formulação se manteve fisicamente estável durante os 180 dias de análise. Contudo, houve redução da capacidade antioxidante.

O óleo de grãos de café verde também possui propriedade antioxidante, além de efeito protetor contra os raios UV. Em estudo, a incorporação do óleo de grãos de café verde produziu aumento da atividade fotoprotetora de uma formulação contendo o filtro etilhexil metoxicinamato. Ademais, no ensaio de viabilidade celular em linhagem de queratinócitos humanos, o óleo de grãos de café verde não mostrou citotoxicidade até a concentração de 10 mg/mL (CHIARI et al., 2014).

No entanto, um estudo revelou que a matéria insaponificável do óleo de grãos de café verde causa efeitos citotóxicos aos queratinócitos humanos em concentrações $\geq 25 \mu\text{g/mL}$ e, no bioensaio com microcrustáceos (*Artemia salina*), apresenta baixa viabilidade em concentrações $\geq 20 \mu\text{g/mL}$, com concentração letal média (CL50) de 24 $\mu\text{g/mL}$. Portanto, para evitar possíveis complicações cutâneas, seu uso como ingrediente cosmético deve ser avaliado, principalmente, em altas concentrações (WAGEMAKER et al., 2016).

4.6.5 *Ginkgo biloba* L.

Ginkgo biloba é uma árvore muito antiga, amplamente utilizada na medicina tradicional devido à presença de antioxidantes, fenólicos e flavonoides (Figura 7) (KATO-NOGUCHI et al., 2013; KANLAYAVATTANAKUL; LOURITH, 2015). Os extratos obtidos de suas folhas são considerados uns dos produtos naturais mais populares nas indústrias de produtos farmacêuticos e cosméticos. Contudo, há uma interferência dos ritmos circadianos no conteúdo de flavonoides nas folhas de *Ginkgo*, verificando-se uma quantidade inferior à meia-noite do que ao meio-dia (NI et al., 2018).

Figura 7 - *Ginkgo biloba*.



Fonte: ADAMS; CRAWLEY (2018).

EGb761, um extrato padronizado das folhas de *G. biloba* contendo, principalmente, glicosídeos flavonoides apresentou atividade antioxidante em teste *in vitro*. O extrato também demonstrou propriedade fotoprotetora em fibroblastos dérmicos humanos e na pele de camundongos irradiados com UVB. Nos fibroblastos humanos, o pré-tratamento com o produto inibiu a ativação induzida pela irradiação UVB das vias de sinalização MAPK e citocinas pró-inflamatórias por meio da supressão de EROs. Nos animais, a aplicação tópica do extrato reduziu os sinais de fotodano como a formação de rugas grosseiras, hiperplasia epidérmica e a degeneração das fibras elásticas comparado ao grupo controle (CHEN et al., 2014).

Um ensaio clínico avaliou o efeito fotoprotetor e antienvhecimento de uma formulação contendo como substâncias ativas o extrato de *G. biloba* 1,5%, extrato de *Plorphyra umbilicalis* 5%, vitamina A 0,4%, vitamina C 0,06% e vitamina E 0,4%, associado ao dióxido de titânio (TiO₂). Em longo prazo, houve melhora da função de barreira da pele, hidratação e redução da largura e número de rugas nos antebraços dos voluntários comparado ao grupo controle. No entanto, ao avaliar os possíveis benefícios da formulação multifuncional em relação à porcentagem de rugas e manchas faciais, não foram obtidos resultados significativos (GIANETI; CAMPOS, 2014).

Em estudo, uma formulação contendo 2% dos extratos combinados de frutos das espécies *G. biloba*, *Punica granatum*, *Ficus carica* e *Morus alba* apresentou maior atividade antioxidante comparado ao controle positivo (ácido ascórbico, hidroxianisol butilado e Trolox).

Os resultados também demonstraram uma atividade inibitória, dose dependente, sobre a enzima colagenase por ação da formulação. Além disso, a porcentagem de profundidade, comprimento e área das rugas localizadas ao redor dos olhos reduziu significativamente após 56 dias de tratamento com o creme (GHIMERAY et al., 2015).

CEFALI et al. (2019) avaliaram *in vitro* a atividade antioxidante, o FPS, assim como a viabilidade celular dos extratos de *Dirmophandra mollis*, *G. biloba*, *Ruta graveolens* e *Vitis vinífera*, isolados e em mistura. Dentre os extratos testados, o de *G. biloba* e o extrato misto apresentaram maiores concentrações de quercetina e rutina, além de atividade antioxidante e valores de FPS superiores. Ademais, os extratos nas concentrações de 2,5 a 200 µg/mL foram considerados não citotóxicos, pois diminuíram a viabilidade celular nas células HaCaT (linhagem de queratinócitos humanos), mas não atingiram o índice de citotoxicidade (IC50).

4.6.6 *Glycine max* (L.) Merril

Glycine max, também conhecida como soja, é uma espécie nativa do leste da Ásia. O extrato de sementes de soja é constituído por ácidos fenólicos, flavonoides, isoflavonoides (quercetina, genisteína e daidzeína) e pequenas proteínas como o inibidor Bowman Birk e as proteases inibidoras de tripsina de soja (Figura 8) (WAQAS et al., 2015). Estudos demonstraram que os componentes bioativos da soja possuem atividade anti-inflamatória, antimicrobiana, antioxidante e fotoprotetora (WANG et al., 2017; JHAN et al., 2016; PARK et al., 2013).

Figura 8 - *Glycine max*.



Fonte: KANCHANA; SANTHA; RAJA (2016).

Atualmente, formulações de nanoemulsão têm sido desenvolvidas visando a otimização da entrega dérmica de compostos naturais quimioterapêuticos/preventivos como, por exemplo, a isoflavona de soja. Com esse intuito, um protótipo de nanoemulsão com Tocomin[®], fração rica em tocotrienol do óleo de palma vermelho, incorporando a genisteína da soja, foi elaborado e avaliado em relação aos benefícios voltados à fotoproteção. O estudo *in vitro* concluiu que a formulação apresenta excelente biocompatibilidade, fornece um perfil de liberação lenta, assim como a fotoproteção UVB em fibroblastos L929 (BROWNLOW et al., 2015).

Recentemente, foi realizado um estudo *in vitro* da retenção/permeação cutânea de nanoemulsões contendo genisteína, ginistina, extratos hidrolisados e não hidrolisados da soja, avaliando-se a eficácia fotoprotetora dos produtos. Semelhantemente, observou-se que a nanoemulsão contendo o extrato de soja não hidrolisado proporcionou uma boa retenção cutânea de genistina e superior proteção aos raios UV, quando comparada com as outras formulações (BACK et al., 2018).

Em modelo animal, a aplicação de um sérum rejuvenescedor de soja uma vez ao dia, durante duas semanas, resultou no aumento da celularidade dérmica (BHATTACHARYYA et al., 2017). Adicionalmente, tem sido relatado o potencial antienvelhecimento do extrato de *G. max* em ensaios clínicos. Uma emulsão água em óleo (A/O) contendo 4% de extrato de soja concentrado promoveu uma melhora significativa na hidratação e elasticidade da pele ao ser aplicada nas bochechas de voluntários durante 12 semanas, quando comparada com a formulação base (WAQAS et al., 2014).

BARBA et al. (2017) avaliaram a eficácia de um sérum contendo 5% de Proteum 89+[®] (polissacarídeos de sementes de *G. max*) na prevenção do envelhecimento cutâneo. Demonstrou-se que o produto, *in vitro*, foi capaz de aumentar a produção de colágeno, além de versican e decorina, os principais proteoglicanos presentes na matriz extracelular dérmica, após 30 dias de aplicação. Em ensaio *in vivo*, não foram obtidos resultados significativos nos parâmetros de rugosidade da pele após a aplicação do produto duas vezes ao dia, durante 30 dias. Contudo, foi observado que o produto proporcionou a proteção do estrato córneo humano, por meio da redução da formação de peróxidos lipídicos.

Um relato de caso recente feito por YAGAMI et al. (2015) descreve uma esteticista de 30 anos que não tinha histórico de eczema nas mãos ou alergia a soja antes de exercer a

profissão. No entanto, apresentava-se com dermatite atópica e eczema grave na mão, sintomas anafiláticos, incluindo urticária, dispneia e hipotensão após ingerir alimento à base de soja. Aos 23 anos, a paciente começou a manipular frequentemente loções cosméticas contendo ingredientes à base de soja sem o uso de luvas. Após alguns meses, houve o aparecimento de eczema nos dedos e aos 28 anos o desenvolvimento de sintomas graves.

Posteriormente, a partir dos resultados de exames e testes laboratoriais (Tabela 4) foi considerado que a redução da função de barreira da pele devido ao quadro de dermatite atópica, caracterizado pela alteração da umidade local, tornou a paciente predisposta a sensibilização percutânea à proteína da soja. Sugerindo que a globulina 11S interage com a imunoglobulina E (IgE) causando sensibilização percutânea e mediando uma reação tipo eczema (YAGAMI et al., 2015). De modo similar, a aplicação dérmica do extrato de soja em roedores durante 5 semanas permitiu a identificação das globulinas 7S e 11S como sensibilizantes percutâneos de alérgenos da soja (MURAKAMI et al., 2018).

Tabela 4 - Exames e testes laboratoriais descritos no relato de caso.

| Exames e testes laboratoriais | Resultado |
|---|---|
| IgE total | 3280 IU/mL |
| TARC * | 715 pg/mL |
| Lactato desidrogenase | 274 U/L |
| IgE específicos da soja | 19.3 UA/mL |
| Teste de hipersensibilidade cutânea a soja | Positivo (6 mm x 5 mm) |
| Teste de hipersensibilidade cutânea a loção cosmética | Positivo (10 mm x 4 mm) |
| Teste de hipersensibilidade cutânea ao leite de soja | Positivo (7 mm x 5 mm) |
| <i>Western Blot</i> | Reagente para a proteína de ligação a IgE |
| Espectrometria de massas | Glicinina: A2B1a (globulina 11S) |

Fonte: Adaptado de YAGAMI et al. (2015). * Quimiocina do timo regulada pela ativação.

4.6.7 *Vitis vinifera* L.

Vitis vinifera, também chamada de videira, é uma planta originária da Europa e Ásia Ocidental (Figura 9) (WAQAS et al., 2018). Quanto à incorporação de produtos naturais obtidos de plantas em formulações cosméticas, a *V. vinifera* é uma espécie de interesse devido, sobretudo, as suas atividades antioxidante, fotoprotetora e antimicrobiana, além da capacidade de inibição da tirosinase (CEFALI et al., 2019; PEIXOTO et al., 2018; LIN et al., 2017). Em

adição, o bagaço da uva (composto por peles e sementes), após vinificação, retém polifenóis (p. ex., resveratrol), constituindo-se numa importante fonte de compostos bioativos de interesse cosmético (HUBNER et al., 2019; REIS et al., 2016).

Figura 9 - *Vitis vinifera*.



Fonte: BALICK (2014).

HUBNER et al. (2019) propõem o uso do extrato de bagaço de uva vermelha no desenvolvimento de formulações fotoprotetoras bioativas. Nesse estudo, a incorporação do extrato de *V. vinifera* conferiu um aumento significativo das atividades antioxidante e fotoprotetora de formulações cosméticas contendo os filtros (butilmetoxidibenzoilmetano, etilhexil metoxicinamato e etilhexil dimetil PABA), sugerindo um comportamento sinérgico. Este resultado foi atribuído aos compostos fenólicos identificados no extrato, incluindo procianidina, dihidroflavonol, flavonóis e antocianinas (dímeros e trímeros).

De fato, diferentes substâncias fenólicas estão presentes na pele e na semente da uva, como quercetina, catequina, EC e antocianinas (PEIXOTO et al. 2018). O efeito na pele de uma emulsão A/O contendo 2% do extrato de semente de uva (*V. vinifera*) da variedade “Hambourg Muscat” foi avaliado em estudo clínico. Esta formulação e uma emulsão base, sem adição de extrato, foram aplicadas nas bochechas de 110 voluntários, durante 8 semanas. No decorrer do tratamento com o creme contendo o extrato, houve redução no conteúdo de sebo e melanina, além de melhoria significativa na elasticidade da pele comparado ao grupo placebo (SHARIF et al., 2015).

O resveratrol é um composto polifenólico encontrado em muitas plantas, como a *V. vinifera*. Uma revisão de literatura, publicada recentemente por BOO (2019), concluiu que o resveratrol tem capacidade de retardar o envelhecimento da pele por meio de diferentes

mecanismos: (1) eliminação de EROs ou inibição da sua produção, (2) aumento da capacidade antioxidante celular por meio de processos dependentes do fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf-2), (3) atenuação das respostas inflamatórias mediante ativação da sirtuina 1 e (4) inibição direta da atividade catalítica das MMPs.

Pesquisadores têm desenvolvido análogos do resveratrol, como o triacetato de resveratril, com o objetivo de tornar a molécula mais estável. Um estudo demonstrou a eficácia da aplicação diária de triacetato de resveratril creme (0,8%) como terapia cosmética antienvhecimento. O produto foi usado por 20 voluntárias, durante 8 semanas. Em laboratório, nos retornos realizados 4 e 8 semanas após o início do tratamento, observou-se uma diminuição da área e volume total de rugas, além da flacidez. Em conjunto, a elasticidade, a densidade dérmica, o teor de água, o ângulo tipológico individual e a luminosidade da pele aumentaram (CHOI et al., 2018).

O extrato das cascas da uva (*V. vinifera*) foi considerado seguro no teste de citotoxicidade em queratinócitos humanos, HaCaT. No ensaio, a viabilidade celular foi evidenciada pelo método de incorporação de vermelho neutro (NRU), sendo verificado que a faixa de concentração de 0,25 a 250,0 µg/mL de extrato não induz 50% de morte celular (CEFALI et al., 2019).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento da pele é um processo complexo que envolve não apenas fatores intrínsecos, mas também extrínsecos (LONGO, 2016). No entanto, o estado de estresse oxidativo, que pode ser induzido pela radiação UV, é relatado como a principal causa do envelhecimento. Isso pode ser explicado pelo fato de que os pacientes com fotodano acentuado apresentam comprometimento dos mecanismos de defesa antioxidante do organismo, o que contribui para o desenvolvimento de problemas de pele e câncer (STOJIKOVIĆ; PAVLOVIĆ; ARSIĆ, 2014; HART, NORVAL, 2018).

Por esse motivo, os filtros solares e roupas com proteção solar têm sido utilizados pela população como uma estratégia na prevenção do câncer de pele e fotoenvelhecimento (IANNACONE; HIGHERS; GREEN, 2014). Porém, alguns agentes químicos dos filtros solares, como o octocrileno, a benzofenona-3 e o butil metoxidibenzoilmetano vêm sendo associados a reações de dermatite de contato fotoalérgica (EMCPPTS, 2012; TANAHASHI et al., 2019). Em adição, esses ingredientes orgânicos podem ter efeitos deletérios sobre o desenvolvimento dos organismos marinhos (CORINALDESI et al., 2017).

Diante disso, verifica-se um crescimento da demanda por cosméticos mais seguros e *eco-friendly*, que está ligado a uma forte tendência ao uso de plantas (FONSECA-SANTOS; CORRÊA; CHORILLI, 2015). Nesse contexto, os extratos enriquecidos em polifenóis podem ser eficazes na prevenção do envelhecimento precoce da pele, pois apresentam ação protetora contra os raios UV e atividade antioxidante. Contudo, a concentração necessária para a proteção, assim como a estabilidade e compatibilidade com as formulações são pontos a serem avaliados (ZILLICH et al., 2015).

Nas formulações cosméticas, a concentração dos extratos geralmente varia de 0,1 a 5%, mas pode atingir até 20% em preparações de curto tempo de aplicação (SANTOS, A.G. et al., 2011). Entretanto, o Brasil não possui uma regulamentação oficial para os cosméticos naturais, pois trata-se de um tema novo e, assim, não existe uma definição específica para esses produtos. Com base nisso, organizações nacionais e internacionais são contratadas e definem as diretrizes para a produção, certificando os produtos como naturais (FLOR; MAZIN; FERREIRA, 2019).

O fitocosmético é conceituado como o cosmético que possui ativo de origem vegetal (ISAAC et al., 2008). Nesse segmento da cosmetologia, as espécies *C. officinalis*, *C. sinensis*, *C. asiatica*, *C. arabica*, *G. biloba*, *G. max* e *V. vinifera* são consideradas de interesse, pois têm potencial atividade na prevenção do envelhecimento cutâneo prematuro. Ainda assim, são necessárias pesquisas científicas para garantir o uso seguro e eficaz dos seus diferentes produtos vegetais em cosméticos. Desse modo, os prováveis mecanismos relacionados com as atividades dos produtos naturais das plantas em questão são mostrados no quadro 3.

Quadro 3 - Produtos naturais e os potenciais mecanismos de ação: estudos *in vivo*.

| Nome popular Nome científico Família botânica | Parte | Potencial mecanismo de ação | Referência |
|---|----------------------------|---|-------------------------------|
| Calêndula <i>Calendula officinalis</i> L. Asteraceae | Flores ¹ | Antioxidante e efeitos protetores contra os raios UV | (LOHANI; MISHRA; VERMA, 2018) |
| Chá verde <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze Theaceae | Folhas ² | Antioxidante | (SILVA et al., 2013) |
| | Folhas ² | Regulação positiva do TIMP3 em queratinócitos irradiados com UV | (PARK et al., 2019) |
| Centella <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. Apiaceae | Folhas ² | Antiglicante e inibição da liberação aumentada de IL-1 por UVB | (MARAMALDI et al., 2014) |
| | Folhas ² | Inibição das enzimas elastase, hialuronidase e MMP-1 | (NEMA et al., 2013) |
| Café <i>Coffea arabica</i> L. Rubiaceae | Grãos ² | Antioxidante | (PALMIERI et al., 2018) |
| Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i> L. Ginkgoaceae | Folhas ² | Antioxidante e efeitos protetores contra os raios UV | (CEFALI et al., 2019) |
| Soja <i>Glycine max</i> (L.) Merrill Fabaceae | Sementes ² | Antioxidante e inibição da tirosinase | (JHAN et al., 2016) |
| Videira <i>Vitis vinifera</i> L. Vitaceae | Sementes ² | Antioxidante | (PEIXOTO et al., 2018) |
| | Cascas de uva ² | Efeitos protetores contra os raios UV | (CEFALI et al., 2019) |

Fonte: Autora (2020). ¹Óleo essencial; ²Extratos.

De acordo com os resultados, é possível observar que todas as plantas abordadas nesse trabalho apresentam propriedades úteis na prevenção do envelhecimento precoce da pele. No geral, os mecanismos de ação envolvidos nas atividades estão relacionados com a absorção dos raios UV e a neutralização das EROs, com exceção dos produtos de *C. asiatica*, que foram

capazes de impedir a reação de glicação, reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e inibir as enzimas que degradam os componentes da matriz extracelular. Além disso, o extrato das sementes de *G. max* inibiu a enzima tirosinase e os extratos de *C. sinensis* aumentaram a expressão de TIMP3 em queratinócitos irradiados com UVB.

Quanto à eficácia, foram obtidos resultados positivos nos parâmetros de hidratação, viscosidade e elasticidade da pele após a aplicação de formulações contendo os produtos naturais de algumas das plantas estudadas (Quadro 4).

Quadro 4 - Produtos naturais: estudos *in vivo*.

| Nome popular Nome científico Família botânica | Produto | Resultado | Referência |
|--|---|---|-----------------------------------|
| Chá verde <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze Theaceae | Formulação contendo 6% do extrato glicólico | Aumento da hidratação e propriedade viscoelástica | (GIANETI; MERCÚRIO; CAMPOS, 2013) |
| Centela <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. Apiaceae | Creme contendo o extrato purificado a 0,5% | Aumento da viscosidade e elasticidade | (MARAMALDI et al., 2014) |
| Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i> L. Ginkgoaceae | Extrato padronizado EGb761 | Reduziu a formação de rugas, a hiperplasia dérmica e a degeneração das fibras elásticas | (CHEN et al., 2014) |
| Soja <i>Glycine max</i> (L.) Merrill Fabaceae | Emulsão O/A contendo 4% de extrato | Melhora na hidratação e viscosidade | (WAQAS et al., 2014) |
| | Sérum contendo 5% de polissacarídeos | Não significativo nos parâmetros de rugosidade da pele | (BARBA et al., 2017) |
| Videira <i>Vitis vinifera</i> L. Vitaceae | Emulsão A/O contendo 2% do extrato de semente | Redução no conteúdo de sebo e melanina, melhora da viscosidade | (SHARIF et al., 2014) |

Fonte: Autora (2020).

Durante a busca nas bases de dados, foi observada a prevalência de ensaios clínicos toxicológicos por via oral e a escassez de ensaios por via dérmica. Todavia, as informações encontradas na literatura indicam que os produtos naturais são de baixa toxicidade, sendo raros os relatos de reações adversas. Contudo, os efeitos citotóxicos *in vitro* da matéria

insaponificável do óleo dos grãos de café frente aos queratinócitos demonstram a importância da avaliação toxicológica de produtos com finalidade cosmética (Quadro 5).

Quadro 5 - Dados toxicológicos.

| Nome popular Nome científico Família botânica | Produto: componente (s) | Estudo: resultado | Referência |
|---|--|---|------------------------------------|
| Calêndula <i>Calendula officinalis</i> L. Asteraceae | Óleo essencial das flores | Toxicidade dérmica aguda e crônica em ratos <i>Wistar</i> : Seguro | (MISHRA et al., 2018) |
| Chá verde <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze Theaceae | Formulação contendo 5% de extrato | Toxicidade dérmica em seres humanos: Seguro | (MAHMOOD; AKHTAR, 2013) |
| Centela <i>Centella asiatica</i> (L.) Urb. Apiaceae | Formulação contendo 5% de extrato | <i>Patch test</i> (48h): não foi observada irritação aguda | (RATZ-LYKO; ARCT; PYTKOWSKA, 2016) |
| Café <i>Coffea arabica</i> L. Rubiaceae | Formulação contendo 2,5% do extrato da película prateada | MTS e LDH: não causou efeitos citotóxicos nas células HaCaT e HFF-1 | (RODRIGUES et al., 2015) |
| | Óleo de grãos de café | MTT: não citotóxico (10 mg/mL) | (CHIARI et al., 2014) |
| | Matéria insaponificável do óleo de grãos de café | MTT: efeitos citotóxicos em células HaCaT ($\geq 25 \mu\text{g/mL}$) | (WAGEMAKER et al., 2016) |
| | Matéria insaponificável do óleo de grãos de café | Bioensaio com <i>Artemia salina</i> : baixa viabilidade em concentrações $\geq 24 \mu\text{L/mL}$ | WAGEMAKER et al., 2016) |
| Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i> L. Ginkgoaceae | Extrato das folhas | NRU: não citotóxico em células HaCaT (200 $\mu\text{g/mL}$) | (CEFALI et al., 2019) |
| Soja <i>Glycine max</i> (L.) Merril Fabaceae | Extrato das sementes | Sensibilização percutânea em camundongos BALB/c: identificação das globulinas 7S e 11S como sensibilizantes | (MURAMAKI et al., 2018) |
| Videira <i>Vitis vinifera</i> L. Vitaceae | Extrato das cascas de uva | NRU: não citotóxico em células HaCaT (250 $\mu\text{g/mL}$) | (CEFALI et al., 2019) |

Fonte: Autora (2020).

O teste de citotoxicidade pelo método MTT ou 3-(4,5 dimethyl thiazole-2yl)-2,5 diphenyl tetrazolium bromide avalia a porcentagem de morte celular e a concentração do produto que inibe 50% do crescimento celular (IC50). Já no método de vermelho neutro (NRU),

avalia-se a captação do corante pelas células viáveis, que é quantificada por análise espectrofotométrica (BRASIL, 2012).

Com base nesses dados, verifica-se que o emprego dos produtos naturais em cosméticos apresenta como benefícios o menor impacto ambiental, as propriedades terapêuticas e a baixa toxicidade. Ademais, possibilita a utilização de resíduos de plantas processadas nas industriais, como as sementes de uvas.

6 CONCLUSÃO

O estudo comprovou que os produtos naturais obtidos das espécies *C. officinalis*, *C. sinensis*, *C. asiatica*, *C. arabica*, *G. biloba*, *G. max* e *V. vinifera* apresentam propriedades de grande valia na prevenção do envelhecimento precoce da pele. Além disso, com exceção das espécies *C. officinalis* e *C. arabica*, foram encontrados estudos *in vivo* que evidenciaram a eficácia da aplicação de formulações contendo os produtos naturais das demais espécies estudadas nos parâmetros de hidratação, viscosidade e elasticidade da pele.

Os benefícios da incorporação dos produtos naturais em cosméticos incluem as atividades biológicas, o baixo potencial tóxico, a biodegradação e a utilização de resíduos industriais. Todavia, estudos mais aprofundados são necessários para elucidar os mecanismos envolvidos nas atividades das plantas, bem como seus efeitos tóxicos potenciais à saúde humana.

REFERÊNCIAS

- ABIHPEC (2019) **Panorama do Setor de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos**, ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria e Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, 2019. Disponível em < <https://abihpec.org.br/publicacao/panorama-do-setor-2019/>>. Acesso em 21 de agosto de 2019.
- ADAMS; CRAWLEY. **Plantae**. Van De Graaff's Photographic Atlas for the Biology Laboratory. Eighth edition. Englewood: Morton, 2018.
- ADDOR, F.A.S. Antioxidants in dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 3, p. 356-362. 2017.
- AGARWAL et al. Review on *Camellia sinensis*: Nature's Gift. **International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research**, v. 9, n. 8, p. 1119-1126, 2017.
- AMARO-ORTIZ; YAN; D'ORAZIO. Ultraviolet Radiation, Aging and the Skin: Prevention of Damage by topical cAMP Manipulation. **Molecules**, v. 19, n. 5, p. 6203-6219, 2014.
- AMBERG; FOGARASSY. Green Consumer Behavior in the Cosmetics Market. **Resources**, v. 8, n. 3, p. 1-19, 2019.
- ARORA; RANI; SHARMA. A review on phytochemistry and ethnopharmacological aspects of genus *Calendula*. **Pharmacognosy Reviews**, v. 7, n. 14, p. 179-187, 2013.
- BACK et al. Skin Permeation and Oxidative Protection Effect of Soybean Isoflavones from Topical Nanoemulsions - a Comparative Study of Extracts and Pure Compounds. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 7, p. 3029-3039, 2018.
- BALICK, M. *Vitis vinifera*. 21ST Century Herbal. New York: Rodale, 2014.
- BAPTISTA, et al. Value of off-season fresh *Camellia sinensis* leaves. Antiradical activity, total phenolics content and catechin profiles. **Food Science and Technology**, v. 59, n. 2, p. 1152-1158, 2014.
- BARBA, et al. Soybean-fragmented proteoglycans against skin aging. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 19, n. 4, p. 237-244, 2017.
- BHATTACHARYYA, T. et al. Dermal Histology in Mouse Skin Exposed to Cosmeceuticals. **Facial Plastic Surgery**, v. 33, n. 5, p. 545-550, 2017.
- BINIC, et al. Skin Ageing: Natural Weapons and Strategies. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 1, p. 1-10, 2013.
- BIRADAR; RACHETTI; SURYAWANSHI. Phytoconstituents of a valuable Ayurvedic medicinal herb *Centella Asiatica* (L.) Urb. **Dama International**, v.2, n. 1, p. 12-16, 2013.
- BOO, Y.C. Human Skin Lightening Efficacy of Resveratrol and Its Analogs: From in Vitro Studies to Cosmetic Applications. **Antioxidants**, v. 8, n. 9, 1-18, 2019.
- BRAGAZZI et al. Fasting and Its Impact on Skin Anatomy, Physiology, and Pysiopathology: A Comprehensive Review of the Literature. **Nutrients**, 11, n. 2, p. 1-15, 2019.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos**. 2ª edição. Brasília, 2012. 74 p.

BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 07, de 10 de fevereiro de 2015. Disponível em < www.anvisa.gov.br/legis> Acesso em 18 de agosto de 2019.

BROWNLOW et al. Development and In Vitro Evaluation of Vitamin E-Enriched Nanoemulsion Vehicles Loaded with Genistein for Chemoprevention Against UVB-Induced Skin Damage. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 10, p. 3510-3523, 2015.

BYLKA et al. *Centella asiatica* in cosmetology. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 30, n. 1, p. 46-49, 2013.

CARAFFA et al. Endocrinology of the skin: intradermal neuroimmune network, a new frontier. **Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents**, v. 30, n. 2, p. 339-343, 2016.

CASTAÑO; CIFUENTES; RINCÓN. Antioxidant activity of two varieties of *Ocimum basilicum* L. for potential use in phytocosmetics. **Revista Facultad Nacional de Agronomía Medellín**, v. 69, n. 2, p. 7965-7973, 2016.

CEFALI et al. Evaluation of In Vitro Solar Protection Factor (SPF), Antioxidant Activity, and Cell Viability of Mixed Vegetable Extracts from *Dirmophandra mollis* Benth, *Ginkgo biloba* L., *Ruta graveolens* L., and *Vitis vinifera* L. **Plants**, v. 8, p. 1-13, 2019.

CEFALI et al. In vitro solar protection factor, antioxidant activity, and stability of a topical formulation containing Benitaka grape (*Vitis vinifera* L.) peel extract. **Natural Product Research**, p. 1-6, 2019.

CEFALI et al. Plant-based active photoprotectants for sunscreens. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 38, n. 4, p. 346-353, 2016.

CHEN et al. Therapeutic properties of green tea against environmental insults. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 40, p. 1-13, 2017.

CHEN et al. EGb-761 prevents ultraviolet-B-induced photoaging via inactivation of mitogen-activated protein kinases and proinflammatory cytokine expression. **Journal of Dermatological Science**, v. 75, n. 1, p. 55-62, 2014.

CHERUBIM et al. Polyphenols as natural antioxidants in cosmetics applications. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 19, n. 1, p. 33-37, 2019.

CHIARI et al. Synergistic effect of green coffee oil and synthetic sunscreen for health care application. **Industrial Crops and Products**, v. 52, p. 389-393, 2014.

CHOI et al. Effects of Resveratrol and Resveratryl Triacetate on The Inflammatory Responses of Human Epidermal Keratinocytes Exposed to Airborne Particulate Matter PM10. **Journal of the Society of Cosmetic Scientists of Korea**, v. 44, n. 3, p. 249-258, 2018.

CORAZZA et al. Topical botanically derived products: use, skin reactions, and usefulness of patch tests. A multicentre Italian study. **Contact Dermatitis**, v. 70, n. 2, p. 90-97, 2013.

CORINALDESI et al. Sunscreen products impair the early developmental stages of the sea urchin *Paracentrotus lividus*. **Nature Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2017.

- DAVINELLI et al. Cytoprotective Polyphenols against Chronological Skin Aging and Cutaneous Photodamage. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 2, p. 99-105, 2018.
- DEUSCHLE et al. Phytochemical evaluation and in vitro antioxidante and photo-protective capacity of *Calendula officinalis* L. leaves. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 693-701, 2015.
- DINDA, M. et al. PI3K-Mediated Proliferation of Fibroblasts by Calendula officinalis Tincture: Implication in Wound Healing. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 4, p. 607-616, 2015.
- DRAELOS, Z.D. Cosmetics: The Medicine of Beauty. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 14, n. 2, p. 91, 2015.
- DULF et al. Fatty acid composition of lipids in pot marigold (*Calendula officinalis* L.) seed genotypes. **Chemistry Central Journal**, v. 7, n. 8, p. 1-11, 2013.
- FANG et al. Skin aging caused by intrinsic or extrinsic processes characterized with functional proteomics. **Proteomics**, v. 16, p. 2718–2731, 2016.
- FARAGE et al. Characteristics of the aging skin. **Advances in Wound Care**, v. 2, n. 1, p. 5-10, 2013.
- FERNANDEZ-FLORES; SAEB-LIMA. Histopathology of Cutaneous Aging. **American Journal of Dermatopathology**, v. 41, n. 7, p. 469-479, 2019.
- FERRARI, R. Writing narrative style literature reviews. **Medical Writing**, v. 24, n. 4, p. 230-235, 2015.
- FIGUEIREDO; MARTINI; MICHELIN. Desenvolvimento e estabilidade preliminar de um fitocosmético contendo extrato de chá verde (*Camellia sinensis*) (L.) Kuntze (Theaceae). **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 95, n. 2, p. 770-788, 2014.
- FLOR; MAZIN; FERREIRA. Cosméticos Naturais, Orgânicos e Veganos. **Cosmetics & Toiletries**, v. 31, n. 3, p. 30-36, 2019.
- FONSECA; CORRÊA; CHORILLI. Sustainability, natural and organic cosmetics: consumer, products, efficacy, toxicological and regulatory considerations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 1, p. 17-26, 2015.
- GARCÍA; DEL BIANCHI. Capacidade antioxidante em resíduos na indústria cafeeira. **Brazilian Journal of Food Technology**, v. 18, n. 4, p. 307-313, 2015.
- GHIMERAY et al. In vitro antioxidante, collagenase inhibition, and in vivo anti-winkle effects of combined formulation containing *Punica granatum*, *Ginkgo biloba*, *Ficus carica*, and *Morus alba* fruits extract. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 8, p. 389-396, 2015.
- GIANETI; MERCURIO; CAMPOS. The use of green tea extract in cosmetic formulations: not only na antioxidante active ingrediente. **Dermatologic Therapy**, v. 26, p. 267-271, 2013.
- GIANETI; CAMPOS. Efficacy Evaluation of a Multifunctional Cosmetic Formulation: The Benefits of a Combination of Active Antioxidant Substances. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 18268-18282, 2014.
- GILABERTE et al., Anatomy and Function of the Skin. In: HAMBLIM, AVCI; PROW. **Nanoscience in Dermatology**. Cambridge: Academic Press, 2016. p. 1-14.

- GILCHREST et al. Skin Aging: Molecular Mechanisms and Tissue Consequences. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 135, n. 4, p. 950-953, 2015.
- GRANADOS-VALLEJO et al. Oxidative Stability of Green Coffea Oil (*Coffea arabica*) Microencapsulated by Spray Drying. **Processes**, v. 7, p. 1-14, 2019.
- HART; NORVAL. Ultraviolet radiation-induced immunosuppression and its relevance for skin carcinogenesis. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 17, n. 12, p. 1872-1884, 2018.
- HASHIM, P. The effect of *Centella asiatica*, vitamins, glycolic acid and their mixtures preparations in stimulating collagen and fibronectin synthesis in cultured human skin fibroblast. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 2, p. 233-237, 2014.
- HERMAN; HERMAN. Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 26, n. 1, p. 8-14, 2013.
- HETTA, M. Phytocosmetics in Africa. **International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients**, v. 3, n. 1, p. 1-7, 2016.
- HUBNER et al. The Synergistic Behavior of Antioxidant Phenolic Compounds Obtained from Winemaking Waste's Valorization, Increased the Efficacy of a Sunscreen System. **Antioxidants**. v. 8, n. 11, p. 1-16, 2019.
- IANNACONE; HUGHES; GREEN. Effects of sunscreen on skin cancer and photoaging. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 30, n. 2, p. 55-61, 2014.
- IRIONDO-DEHOND et al. Coffee Silverskin Extract Protects against Accelerated Aging Caused by Oxidative Agents. **Molecules**, v. 21, n. 6, p. 1-14, 2016.
- ISAAC et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocósméticos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.
- JACK; NORRIS; STORRS. Allergic Contact Dermatitis to Plant Extracts in Cosmetics. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 32, n. 3, p. 140-146, 2013.
- JADOON et al. Anti-aging Potencial of Phytoextract Loaded-Pharmaceutical Creams for Human Skin Longevity. **Oxidative Medicine Cellular Longevity**, p. 1-17, 2015.
- JHAN et al. Anthocyanin contents in the seed coat of black soya bean and their anti-human tyrosinase activity and antioxidative activity. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 38, n. 3, p. 319-324, 2016.
- KABASHIMA et al. The immunological anatomy of the skin. **Nature Reviews Immunology**, v. 19, n. 1, p. 19-30, 2019.
- KAMMEYER, A.; LUITEN, R.M. Oxidation events and skin aging. **Ageing Research Reviews**, v. 21, p. 16-29, 2015.
- KANCHANA; SANTHA; RAJA. A review of Glycine max (L.) Merr. (Soybean). **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 1, p. 356-371, 2016.
- KANLAYAVATTANAKUL; LOURITH. An update on cutaneous aging treatment using herbs. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, v. 17, n. 6, p. 343- 352, 2015.
- KATO-NOGUCHI et al. A novel substance with allelopathic activity in *Ginkgo biloba*. **Journal of Plant Physiology**, v. 170, n. 18, p. 1595-1599, 2013.

- KIM et al. Epigallocatechin-3-*O*-(3-*O*-methyl-gallate)-induced Differentiation of Human Keratinocytes Involves Klotho-Mediated Regulation of Protein Kinase-cAMP Responsive Element-Binding Protein Signaling. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 4, p. 5749-5761, 2014.
- KRUTMANN et al. The skin aging exposome. **Journal of Dermatological Science**, v. 85, n. 3, p. 152–161, 2017.
- LEE, C. Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 15, n. 4, p. 527-539, 2016.
- LEPHART, E.D. A review of the role of estrogen in dermal aging and facial attractiveness in women. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 17, n. 3, p. 282-288, 2018.
- LIN et al. Kinetics of Tyrosinase Inhibitory Activity Using *Vitis vinifera* Leaf Extracts. **BioMed Research International**, v. 12, p. 1-5, 2017.
- LOHANI, A.; MISHRA, A.K.; VERMA, A. Cosmeceutical potential of *Geranium* and *Calendula* essential oil: determination of antioxidante activity and in vitro sun protection factor. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 2, p. 550-557, 2018.
- LONGO, C. Well-aging: Early Detection of Skin Aging Signs. **Dermatologic Clinics**, v. 34, n. 4, p. 513-518, 2016.
- LOSQUADRO, W.D. Anatomy of The Skin and the Pathogenesis of Nonmelanoma Skin Cancer. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 25, n. 3, p. 283-289, 2017.
- MAHMOOD; AKHTAR. Short term study of human skin irritation by single application closed patch test: assessment of four multiple emulsion formulations loaded with botanical extracts. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 32, n. 1, p. 35-40, 2013.
- MAHOMOODALLY; RAMJUTTUN. A quantitative ethnobotanical survey of phytocosmetics used in the tropical island. of Mauritius. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 193, p. 45-59, 2016.
- MANCINI, M. et al. MicroRNAs in human skin ageing. **Ageing Research Reviews**, v. 17, p. 9-15, 2014.
- MARAMALDI et al. Anti-inflammaging and antiglycation activity of a novel botanical ingredient from African biodiversity (CentevitaTM). **Clinical Cosmetic and Investigational Dermatology**, v. 7, p. 1-9, 2014.
- MAY, P.; QUIRIN, K.W. Supercritical Marigold Flower CO₂-Extract - Evergreen in Evidence Based Cosmetic Application. **Cosmetic Science Technology**, v. 1, p. 18-25, 2014.
- MISHRA, A.K. et al. Screening of acute and sub-chronic dermal toxicity of *Calendula officinalis* L essential oil. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 98, p. 184-189, 2018.
- MOLDOVAN et al. Formulation and Evaluation of a water-in-oil cream containing herbal active ingredients and ferulic acid. **Clujul Medical**, v. 90, v. 2, p. 212-219, 2017.
- MURAKAMI et al. Identification of the 7S and 11S globulins as percutaneously sensitizing soybean allergens as demonstrated through epidermal application of crude soybean extract. **Bioscience, Biotechnology and Biochemistry**, v. 82, n. 8, p. 1408-1416, 2018.

- NEMA et al. Matrix metalloproteinase, hyaluronidase and elastase inhibitory potential of standardized extract of *Centella asiatica*. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 9, p. 1182-1187, 2013.
- NI et al. Comprehensive transcriptome analysis and flavonoid profiling of Ginkgo leaves reveals flavonoid content alterations in day–night cycles. **Plos one**, v. 13, n. 3, p. 1-17, 2018.
- PALMIERI et al. Enhancement of antioxidant properties from green coffee as promising ingredient for food and cosmetic industries. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 16, p. 43-48, 2018.
- PARK et al. Soybean extract showed modulation of retinoic acid-related gene expression of skin and photo-protective effects in keratinocytes. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 35, n. 2, p. 136-142, 2013.
- PARK et al. Circadian Expression of TIMP3 Is Disrupted by UVB Irradiation and Recovery by Green Tea Extracts. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 4, p. 1-10, 2019.
- PEIXOTO et al. Grape pomace as a source of phenolic compounds and diverse bioactive properties. **Food Chemistry**, v. 253, p. 132-138. 2018.
- PRASANTH et al. A review of the Role of Green Tea (*Camellia sinensis*) in Antiphotaging, Stress Resistance, Neuroprotection, and Autophagy. **Nutrients**, v. 11, n. 2, p. 1-24, 2019.
- QUAN, C. et al. Age-associated reduction of cell spreading induces mitochondrial DNA common deletion by oxidative stress in human skin dermal fibroblasts: implication for human skin connective tissue aging. **Journal of Biomedical Science**, v. 22, n. 1, p. 62-72, 2015.
- RAAL, A. et al. Analysis of carotenoids, flavonoids and essential oil of *Calendula officinalis* cultivars growing in Estonia. **Natural Product Communications**, v. 11, n. 8, p. 1157-1160, 2016.
- RAMOS-E-SILVA et al. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, v. 31, n. 6, p. 750-758, 2013.
- RANA; SINGH. GULATI. Investigation of Major Phenolic Antioxidants from *Camellia sinensis* fruits. **Cogent Chemistry**, v. 1, p. 1-8, 2015.
- RATZ-LYKO; ARCT; PYTKOWSKA. Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing Centella asiatica Extract. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 78, n. 1, p. 27-33, 2016.
- REIS et al. *Vitis vinifera* L. cv Pinot noir pomace and lees as potential sources of bioactive compounds. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**, v. 67, n. 7, p. 789-796, 2016.
- RIGANE, G. et al. Investigation into the biological activities and chemical composition of *Calendula officinalis* L. growing in Tunisia. **International Food Research Journal**, v. 20, n. 6, p. 3001-3007, 2013.
- RINNERTHALER et al. Oxidative Stress in Aging Human Skin. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 545-589, 2015.
- RITTIÉ, L.; FISCHER, G.J. Natural and sun-induced aging of human skin. **Cold Spring Harb Perspectives in Medicine**, v. 5, n. 1, p. 1-14, 2015.

- RODRIGUES et al. Application of Coffee Silverskin in cosmetic formulations: physical/antioxidant stability studies and cytotoxicity effects. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 1, p. 99-106, 2015.
- ROMANA-SOUZA; LIMA-CEZAR; COSTA. Psychological stress-induced catecholamines accelerates cutaneous aging in mice. **Mechanisms of Ageing and Development.**, v. 152, p. 63-73, 2015.
- SAHU et al. Review on Skin Aging and Compilation of Scientific Validated Medicinal Plants, Prominence to Flourish a Better Research Reconnoiters in Herbal Cosmetic. **Research Journal of Medicine Plant**, v. 7, n. 1, p. 1-22, 2013.
- SANTOS et al. **Fitocosméticos**. Farmacognosia: coletânea científica. SOUZA; MELLO; LOPES. Ouro Preto: Editora UFOP, 2011.
- SHARIF et al. Formulation and evaluation on human skin of a water-in-oil emulsion containing Muscat hamburg black grape seed extract. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, p. 253-258, 2015.
- SILVA et al. In vitro evaluation of the efficacy of comercial green tea extracts in UV protection. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 35, p. 69-77, 2013.
- SILVEIRA; PEDROSO. UV light and skin aging. **Reviews on Environmental Health**, v. 29, n. 3, p. 243-254, 2014.
- STOJKOVIĆ; PAVLOVIĆ; ARSIĆ. Oxidative Stress, Skin Aging and Antioxidant Therapy. **Scientific Journal of the Faculty of Medicine in Niš**, v. 31, n. 4, 207-217, 2014.
- SYTAR et al. Comparative analysis of bioactive phenolic compounds composition from 26 medicinal plants. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 25, n. 4, p. 631-641, 2018.
- TANAHASHI et al. Three cases of photoallergic contact dermatitis induced by the ultraviolet absorber benzophenone that occurred after dermatitis due to ketoprofen-Investigation of cosensitization with other ultraviolet absorbers and patient background. **Journal of Cutaneous Immunology and Allergy**, v. 2, n. 5, p. 139-147, 2019.
- The European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch study. **British Association of Dermatologists**, v. 166, p. 1002-1009, 2012.
- THORNTON, M.J. Estrogens and aging skin. **Dermato-Endocrinology**, v. 5, n. 2, p. 264-270, 2013.
- TOBIN, D.J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**, v. 26, n. 1, p. 37-46, 2017.
- TRUSWELL, W.H. Prescription Skin Care Products and Skin Rejuvenation. **Facial Plastic Surgery Clinics of North America**, v. 28, n. 1, p. 59-65, 2019.
- TULAH, A.S.; BIRCH-MACHIN, M.A. Stressed out mitochondria: The role of mitochondria in ageing and cancer focussing on strategies and opportunities in human skin. **Mitochondrion**, v. 13, n. 5, p. 444-453, 2013.
- TUNDIS, R. et al. Potential Role of Natural Compounds Against Skin Aging. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 12, p. 1515-1538, 2015.

- VALLE, A. Current methodologies in assessing the toxicity of natural products. **International Journal of Phytocosmetics and Natural Ingredients**, v. 5, n. 3, p. 1-6, 2018.
- VERSCHOORE; NIELSON. The Rationale of Anti-Aging Cosmetic Ingredients. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 16, n. 6, p. 94-97, 2017.
- WAGEMAKER et al. Unsaponifiable matter from oil of green coffee beans: cosmetic properties and safety evaluation. **Drug Development Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 10, p. 1695- 1699, 2016.
- WANG et al. Isoflavones from green vegetable soya beans and their antimicrobial and antioxidant activities. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 98, n. 5, p. 2043-2047, 2017.
- WAQAS et al. Dermatological and cosmeceutical benefits of Glycine max (soybean) and its active components. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 72, n. 1, p. 3-11, 2015.
- WAQAS et al. In vivo Evaluation of a Cosmetic Emulsion Containing Soybean Extract for Anti-Aging. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 9, p. 1401-1406, 2014.
- WAQAS et al. Non-invasive in vivo evaluations of cosmetic emulsion containing phytoextract of grape seeds in the treatment of skin aging by using non-invasive bio-engineering techniques. **Acta Poloniae Farmaceutica**, v. 75, n. 1, p. 97-105, 2018.
- WIEGAND, C.; RASCHKE, C.; ELSNER, P. Skin Aging: A Brief Summary of Characteristic Changes. In: Farage, M.A. et al. **Textbook of Aging Skin**. 2nd edition. Heidelberg: Springer, 2017. p. 55-65.
- WONG et al. The dynamic anatomy and patterning of skin. **Experimental Dermatology**, v. 25, n. 2, p. 92-98, 2016.
- WYK; WINK. Medicinal Plants of the World. *Coffea arabica*. Boston: Cabi, 2017.
- WOLFLE, U. et al. Reactive molecule species and antioxidative mechanisms in normal skin and skin aging. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 27, n. 6, p. 316-332, 2014.
- XUAN et al. Cosmeceutical activities of ethanol extract and its ethyl acetate fraction from coffee silverskin. **Biomaterials Research**, v. 23, n. 2, p. 2-11, 2019.
- YAGAMI et al. Case of anaphylactic reaction to soy following percutaneous sensitization by soy-based ingredients in cosmetic products. **Journal of Dermatology**, v. 42, n. 9, p. 917-918, 2015.
- YIN; JIANG. Telomere shortening in cultured human dermal fibroblastos is associated with acute photodamage induced by UVA irradiation. **Advances in Dermatology and Allergology**, v. 30, n. 1, p. 13-18, 2013.
- ZILLICH et al. Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 37, n. 5, p. 455-464, 2015.
- ZOUBOULIS et al. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. **Clinics in Dermatology**, v. 37, n. 4, p. 365-372, 2019.