

Andreia Raquel Domingues de Sousa Alves

ENVELHECIMENTO DA PELE — O PAPEL DA FITOTERAPIA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Andreia Raquel Domingues de Sousa Alves

ENVELHECIMENTO DA PELE — O PAPEL DA FITOTERAPIA

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

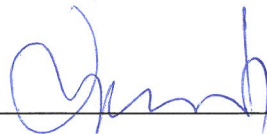
Eu, Andreia Raquel Domingues de Sousa Alves, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o número 2011118350, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os direitos de autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 10 de julho de 2015

Assinatura

A Tutora:



(Professora Doutora Lígia Maria Ribeiro Pires Salgueiro da Silva Couto)

A Aluna:



(Andreia Raquel Domingues de Sousa Alves)

Agradecimentos

A concretização desta monografia não se traduz apenas no meu esforço isolado, mas também no apoio e colaboração de várias pessoas a quem eu estou eternamente grata.

Um especial agradecimento aos meus pais, os meus grandes pilares, por estarem sempre presentes, por me apoiarem nas minhas decisões, pelas palavras de força, pela confiança, pela educação que me deram, pelos valores que me transmitiram e que agora se revelam tão úteis no meu dia-a-dia; o meu amor e gratidão por vocês é incondicional.

À Professora Doutora Lígia, pela orientação prestada na elaboração desta monografia, por todo o apoio, pelas sugestões e críticas, pela competência e por se ter demonstrado sempre disponível para ajudar; o meu muito obrigada.

À Farmácia Ferraz por me ter permitido um contacto direto com muitos dos produtos cosméticos existentes nos expositores das nossas farmácias.

A todos os meus amigos, pela força demonstrada, pela preocupação, pelos momentos de descontração, pelos conselhos, sugestões e por preencherem a minha vida de sorrisos e alegrias.

A todos os que me acompanharam nesta minha caminhada e que direta ou indiretamente contribuíram para alcançar o meu sonho.

A todos os docentes com quem tive o privilégio de contactar, por todo o conhecimento transmitido, que em tudo contribuiu para a minha formação.

A Coimbra em especial um enorme obrigada por me ter feito crescer como estudante e como pessoa.

A todos, muito obrigada!

Andreia Alves

Resumo

Com o aumento da esperança de vida, o impacto do envelhecimento tem assumido um interesse cada vez mais crescente. A pele, sendo o órgão que mantém um contacto com o mundo, assume um papel central, refletindo os primeiros sinais de envelhecimento, causado por fatores intrínsecos e extrínsecos como rugas, secura da pele, manchas, perda de luminosidade e de firmeza. No sentido de preservar uma boa aparência, a procura por produtos com ação na sua prevenção e tratamento tem aumentado. A dermocosmética, desafiada pela sociedade, tem incluído cada vez mais nas suas formulações ingredientes à base de plantas, que têm demonstrado propriedades extraordinárias. Os produtos de dermocosmética que integram extratos de plantas são hoje uma constante nos expositores das farmácias e outros espaços de saúde. Neste seguimento, faz todo o sentido uma visão mais atenta acerca deste tema, de modo a que os profissionais de saúde possam atender as necessidades e expectativas de uma sociedade cada vez mais informada e exigente no que respeita à saúde em geral. Assim, este trabalho tem como objetivo, não só fazer uma abordagem ao tema envelhecimento da pele, como também dar a conhecer muitos dos benefícios das plantas e seus metabolitos, nomeadamente do *Aloe barbadensis*, *Argania spinosa*, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Fucus vesiculosus*, *Glycine max* e *Vitis vinifera*.

Palavras-chave: envelhecimento da pele, rugas, ingredientes de plantas, dermocosmética

Abstract

With the increase of life expectancy, the impact of aging has assumed an increasingly growing interest. The skin, being the organ that maintains contact with the world, plays a central role, reflecting the first signs of aging caused by intrinsic and extrinsic factors, such as wrinkles, dry skin, blemishes, loss of luminosity and firmness. To preserve a good appearance, the demand of products with action in their prevention and treatment has increased. The dermocosmetic, challenged by society, has increasingly included in their formulations herbal ingredients that have demonstrated extraordinary properties. The dermocosmetic products that integrate plant extracts are now a constant on the shelves of pharmacies and other health facilities. Thus a closer view on this subject makes sense, so that health professionals can meet the needs and expectations of a society increasingly informed and demanding with regard to overall health. This work aims to make an approach to the skin aging subject, as well as inform many of the benefits of plants and their metabolites, including *Aloe barbadensis*, *Argania spinosa*, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Fucus vesiculosus*, *Glycine max* and *Vitis vinifera*.

Keywords: skin aging, wrinkles, herbal ingredients, dermocosmetics

Lista de Abreviaturas

W/O	<i>Water/oil</i> – Água/óleo
BBI	<i>Bowman-Birk Inhibitor</i> – Inibidor de Bowman Birk
β -CD	<i>β-cyclodextrin</i> – β - ciclodextrina
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i> – Ácido desoxirribonucleico
EC	<i>(-)-epicatechin</i> – (-)-epicatequina
ECG	<i>(-)-epicatechin-3-gallate</i> – (-)-epicatequina-3-galhato
EGC	<i>(-)-epigallocatechin</i> – (-)-epigalhocatequina
EGCG	<i>(-)-epigallocatechin-3-gallate</i> – (-)-epigalhocatequina-3-galhato
GTP	<i>Green Tea Polyphenols</i> – Polifenóis da planta do chá verde
IL-6	<i>Interleukin-6</i> – interleucina-6
MMP	<i>Matrix Metaloproteinase</i> – Metaloproteinase da matriz
MMP-1	<i>Matrix Metaloproteinase-1</i> – Metaloproteinase da matriz tipo 1
MMP-3	<i>Matrix Metaloproteinase-3</i> – Metaloproteinase da matriz tipo 3
TRP-1	<i>Tyrosinase-related Protein-1</i> – Proteína tirosinase-1
TRP-2	<i>Tyrosinase-related Protein-2</i> – Proteína tirosinase-2
ROS	<i>Reactive Oxygen Species</i> – Espécies Reativas do Oxigénio
RSV	<i>Resveratrol</i> – Resveratrol
SC	<i>Stratum Corneum</i> – Estrato córneo
SIRT	<i>Sirtuins</i> – Sirtuínas
SPF	<i>Sun Protection Factor</i> – Fator de proteção solar
STI	<i>Soybean Trypsin Inhibitor</i> – Inibidor de tripsina de soja
TEWL	<i>Transepidermal Water Loss</i> – Perda de água transepidérmica
UV	<i>Ultraviolet</i> – Ultravioleta
UVA	<i>Ultraviolet- A</i> – Ultravioleta A
UVB	<i>Ultraviolet- B</i> – Ultravioleta B

Lista de Figuras

Figura 1 - Alterações na pele decorrentes do envelhecimento	4
Figura 2 - Efeitos celulares e clínicos de ROS, causados por fatores endógenos e exógenos..	6
Figura 3 - Inflamação, perda de colagénio e danos no tecido, induzidos por radiação UV.....	7
Figura 4 - Imagem fotográfica de <i>Aloe barbadensis</i>	11
Figura 5 - Imagem fotográfica de <i>Argania spinosa</i>	12
Figura 6 - Imagem fotográfica de <i>Calendula officinalis</i>	13
Figura 7 - Imagem fotográfica de <i>Camellia sinensis</i>	15
Figura 8 - Ilustração esquemática das propriedades dos GTP (EGCG) contra a radiação UV.	16
Figura 9 - Imagem fotográfica de <i>Fucus vesiculosus</i>	17
Figura 10 - Imagem fotográfica de <i>Glycine max</i>	18
Figura 11 - Imagem fotográfica de <i>Vitis vinifera</i>	19
Figura 12 - Ilustrações de resultados de estudos <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> com uma patente de resveratrol da Caudalie®	21

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	iv
Lista de Abreviaturas	v
Lista de Figuras.....	vi
1. Introdução.....	1
2. A pele: estrutura e funções.....	2
3. Envelhecimento da pele	3
3.1. Envelhecimento intrínseco.....	4
3.2. Envelhecimento extrínseco.....	5
3.3. Mecanismos de envelhecimento	5
3.4. Abordagens preventivas/ terapêuticas no envelhecimento da pele.....	7
4. Fitocosmética no envelhecimento da pele	8
4.1. Principais benefícios dos constituintes naturais	9
5. Plantas e respetivos constituintes no envelhecimento cutâneo	10
5.1. <i>Aloe barbadensis</i> Miller, <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. fil.....	11
5.1.1. Polissacarídeos e compostos antracénicos	11
5.2. <i>Argania spinosa</i> L.	12
5.2.1. Ácidos gordos e matéria insaponificável.....	13
5.3. <i>Calendula officinalis</i> L.	13
5.3.1. Flavonóides, triterpenos e óleo essencial	14
5.4. <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze.....	15
5.4.1. Polifenóis da planta do chá verde (GTP).....	15
5.5. <i>Fucus vesiculosus</i> L.	17
5.5.1. Fucoïdanos e floroglucínóis	17
5.6. <i>Glycine max</i> L. Merrill.....	18
5.6.1. Isoflavonas da soja	18
5.7. <i>Vitis vinifera</i> L.....	19
5.7.1. Resveratrol.....	20
6. Conclusão	22

I. Introdução

A beleza sempre foi vista como uma qualidade que desperta a atenção e o desejo dos nossos sentidos. A procura por uma boa aparência e uma boa imagem são elementos necessários tanto para o relacionamento profissional, como para a autoestima e benefício estético¹. Neste sentido, a pele, sendo o órgão que mantém um relacionamento mais direto com o mundo, assume um papel central e reflete claramente os primeiros sinais de envelhecimento^{2,3}. Hoje, considera-se a preservação da juventude como um pré-requisito *major* de beleza. No entanto, não é apenas a sociedade moderna que tem este fascínio para combater o envelhecimento e atrasar “o relógio da vida”. Neste sentido, fazem parte da história da nossa civilização mitos como a fonte da juventude, onde idosos se banhavam em águas mágicas, num processo gradual de rejuvenescimento⁴. Por outro lado, com o aumento da esperança média de vida nos países desenvolvidos, o impacto do envelhecimento na aparência e função da pele tem assumido um interesse cada vez mais crescente⁵. Dada a pressão pública na manutenção de uma aparência jovem, cada vez mais as pessoas procuram uma resposta e um aconselhamento. Além disso, a maior sensibilização acerca das doenças de pele decorrentes de certos comportamentos suscitou uma maior preocupação por parte da população. Assim sendo, o aumento da proporção de homens e mulheres interessados no rejuvenescimento tem-se tornado num desafio para a dermocosmética⁵. Atendendo a todos os fatores mencionados, é de especial atenção um olhar mais aprofundado acerca das causas, medidas preventivas e tratamentos disponíveis para o envelhecimento da pele⁶. Neste contexto, a fitocosmética tem-se mostrado num setor em nítido crescimento, conseqüente da confirmação das vantagens da utilização de ingredientes de plantas⁷. Atendendo ao referido, este trabalho tem como objetivo não só uma revisão acerca do tema do envelhecimento da pele, como também uma abordagem aos benefícios que as plantas têm vindo a demonstrar. Na verdade, a presença de produtos contendo extratos de plantas, são uma constante nos expositores das farmácias e outros espaços de saúde. Assim, faz cada vez mais sentido uma visão atenta acerca desta temática, no sentido de conseguir responder às necessidades e expectativas de uma sociedade cada vez mais exigente e informada no que respeita à sua saúde em geral.

O envelhecimento da pele é um processo biológico muito complexo, sendo influenciado por fatores intrínsecos e extrínsecos⁸. Com o avançar da idade, a pele, como todos os órgãos do corpo, sofre alterações morfológicas e estruturais, que comprometem muitas das suas funções como barreira, termorregulação, percepção sensitiva, vigilância imunitária, entre outras^{9,10}. Além disso, estas alterações contribuem também para o aparecimento de

determinados sintomas na pele, incluindo formação ou aprofundamento de rugas, secura excessiva, despigmentação, dificuldade em curar feridas, irritação da pele e incidência de tumores¹¹. Cumulativamente, esta deterioração é reforçada por diversos insultos ambientais físicos, químicos e outros, tais como, radiação ultravioleta A (UVA) e ultravioleta B (UVB), tabaco e má nutrição^{9,12}. As áreas mais expostas do corpo, tais como as mãos, o rosto e o pescoço são as que mais sofrem a influência destes fatores extrínsecos². São muitas as abordagens terapêuticas e preventivas existentes que procuram dar uma resposta, nomeadamente protetores solares físicos e químicos, retinoides, alfa-hidroxiácidos, antioxidantes, estrogénios, fatores de crescimento, lasers, injeção de agentes de enchimento e de toxina botulínica^{1,13}. No entanto, a utilização de alguns destes ingredientes e técnicas demonstraram ser pouco seguros, pelo que os ingredientes naturais, em especial extratos de plantas se têm revelado numa boa alternativa ou complemento aos anteriores⁷. Estes possuem propriedades úteis no rejuvenescimento e proteção da pele contra o fotoenvelhecimento, demonstrando atividade antioxidante, despigmentante, fotoprotetora, hidratante, reestruturante, calmante e revitalizante. Deste modo, a firmeza e elasticidade da pele são melhoradas, assim como a sua aparência, textura, brilho, aspeto e a sua saúde no geral¹³⁻¹⁵. Neste seguimento, serão apresentados alguns exemplos de plantas contendo constituintes que proporcionam uma ação ao nível do envelhecimento da pele e que se encontram presentes em muitos dos produtos cosméticos existentes no mercado nacional. Assim sendo, serão abordadas as várias potencialidades do *Aloe barbadensis*, *Argania spinosa*, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Fucus vesiculosus*, *Glycine max* e *Vitis vinifera*.

2. A pele: estrutura e funções

A pele define-se como um órgão multifuncional, complexo, resistente, flexível e bastante impermeável¹⁶. Na verdade, é o maior órgão do corpo humano, com uma área de superfície de cerca de 1,5-2,0 m² ^{3,16}. Apresenta-se como uma barreira física protetora, que protege o corpo do meio exterior⁷ e que permite, do mesmo modo, um contacto direto com o resto do mundo³. A pele está organizada em três camadas: epiderme, derme e hipoderme.

A epiderme define-se não só como uma barreira de proteção mecânica, mas também como um tecido metabolicamente ativo e em equilíbrio dinâmico constante. É composta por um epitélio escamoso estratificado, submetido a uma contínua renovação. Assim, as células mais profundas da epiderme (células vivas e proliferativas) passam gradualmente para a superfície¹⁷. Para além disso, é responsável por proteger o organismo de agressões externas e assegurar a capacidade de resposta a vários estímulos¹¹. Contém vasos sanguíneos, é

enervada por terminais nervosos sensoriais e alimentada por difusão⁷. Nesta camada estão presentes melanócitos que, por conterem melanina (produzida por ação da tirosinase), determinam a cor da pele e protegem a mesma da radiação ultravioleta (UV). A existência de células de *Langerhans* confere imunidade. As glândulas sebáceas produzem uma substância oleosa conhecida como sebo, que lubrifica a pele¹⁶.

A derme apresenta-se como uma camada de tecido conjuntivo, com uma rede entrelaçada de colagénio e fibras de elastina, que dão suporte à pele¹⁶. O ácido hialurónico é também um componente importante, estando envolvido na reparação e na retenção de água na pele. Esta camada possui também vasos sanguíneos, canais linfáticos, nervos e terminais de nervos sensoriais, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e uma pequena quantidade de gordura⁵. A derme tem como principais funções dar flexibilidade e resistência estrutural à pele.

A hipoderme consiste numa camada de tecido conetivo fracamente organizado, tendo como funções o armazenamento de energia e isolamento do corpo¹⁶. Esta camada contém vasos sanguíneos e linfáticos, algumas fibras de colagénio e de elastina, raízes dos folículos pilosos, porções secretórias das glândulas sebáceas, nervos cutâneos e terminais sensoriais. A quantidade de gordura subcutânea presente varia em função do género (mulher ou homem) e zona do corpo⁵.

3. Envelhecimento da pele

O envelhecimento corresponde a um processo de diminuição progressiva do funcionamento e capacidade de reserva de todos os órgãos do corpo, incluindo a pele¹⁸. Este comprometimento, que ocorre naturalmente na pele, é muitas vezes agravado e acelerado por agressões ambientais crónicas e estilo de vida de cada pessoa individual^{16,18}. Assim sendo, o envelhecimento da pele caracteriza-se como o resultado de mudanças nos processos fisiológicos e na capacidade de regeneração da pele¹⁹. As alterações moleculares, celulares e morfológicas da epiderme não só comprometem a sua função barreira e de proteção mecânica¹⁰, como contribuem para a secura excessiva, aparecimento de rugas, alterações na distribuição de melanina, alteração da permeabilidade da pele, irritação da mesma, incidência de tumores e dificuldade em cicatrizar feridas¹¹.

Também a perceção sensorial, a capacidade de resposta imune e vascular, a termorregulação, produção de suor, produção de sebo e de vitamina D, ficam comprometidas⁹.

O envelhecimento cutâneo caracteriza-se pela sobreposição de dois fenómenos: envelhecimento intrínseco e envelhecimento extrínseco^{1,16,18-22}.

3.1. Envelhecimento intrínseco

O envelhecimento intrínseco, vulgarmente chamado de processo “natural” de envelhecimento²³, corresponde a um processo inevitável, universal e geneticamente determinado, atribuído à passagem do tempo^{16,18,20}. Este tipo de envelhecimento é acompanhado de inúmeras alterações, como se verifica na figura 1.

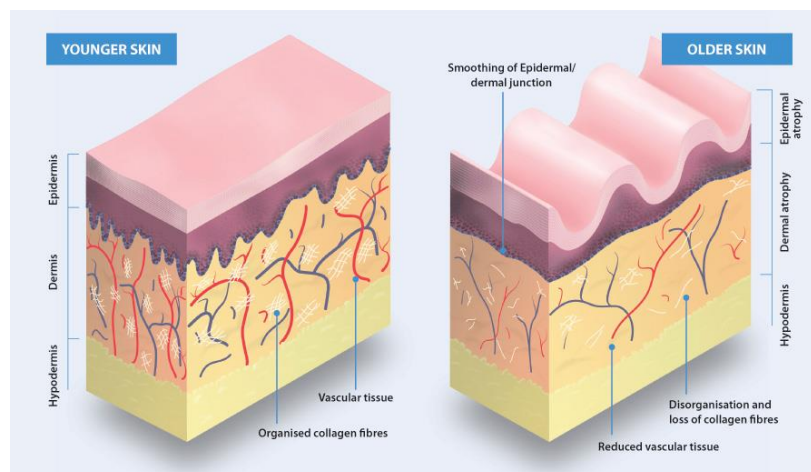


Figura 1 - Alterações na pele decorrentes do envelhecimento (Figura retirada de: <http://www.bpac.org.nz/BPJ/2014/September/dryskin.aspx> [acedido a 16 de fevereiro de 2015]).

Ao nível da epiderme, ocorre uma diminuição do turnover celular, havendo uma cicatrização mais lenta das feridas e uma descamação menos eficaz. Por este motivo, desenvolve-se um amontoado de corneócitos, que tornam a superfície da pele áspera e sem brilho³. Também a quantidade de ácido hialurónico encontra-se diminuída, contribuindo assim para a secura da pele⁹. Devido a achatamento da junção dermo-epidérmica, esta camada de pele torna-se também mais fina. Por conseguinte, a pele apresenta-se mais frágil e a transferência de nutrientes entre a derme e a epiderme é menor^{9,16}. Ocorre atrofia da derme, com número diminuído de fibroblastos e consequente diminuição da produção de colagénio (que contribui para a firmeza da pele) e de elastina (que contribui para a elasticidade da pele)^{1,23}. Poderá haver também degradação das fibras de colagénio e de elastina pelas metaloproteinases da matriz (MMP)¹⁶. O número de melanócitos encontra-se diminuído, estando comprometida a barreira protetora contra a radiação ultravioleta (UV)⁹. Há diminuição das células de *Langerhans*, que implica uma diminuição na resposta imunológica¹⁶. A vascularização está comprometida, afetando a termorregulação – a pele torna-se pálida, sem luminosidade e vitalidade⁹. Ao nível da hipoderme, há diminuição da gordura da pele^{1,23}.

Tudo isto é acompanhado de mudanças na estrutura do tecido conjuntivo, perda de turgescência e aumento da perda de água transepidérmica (TEWL)¹⁹.

3.2. Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco é sobreponível ao envelhecimento intrínseco^{5,11,18} e consequente de fatores provenientes do exterior, tais como o fumo do tabaco¹², o consumo excessivo de álcool, má nutrição e exposição solar crónica⁹. A exposição a estes fatores representa, assim, um evitável envelhecimento prematuro da pele, sendo que a exposição solar é, de todos, o mais prejudicial. Note-se que 80% do envelhecimento facial é atribuído à exposição solar^{9,20}. Por este motivo, este tipo de envelhecimento é vulgarmente chamado de “fotoenvelhecimento”¹⁹. A radiação UV tem uma ação cumulativa ao longo dos anos, sendo dependente do grau de exposição e de pigmentação da pele. Assim sendo, esta proporciona um envelhecimento progressivo da pele, pelo que os excessos cometidos na infância e na adolescência só serão percebidos muito tempo depois.

Os comprimentos de onda da radiação ultravioleta B (UVB) (290-320nm) são os principais responsáveis pelo aparecimento de eritema. No entanto, há uma consciência crescente de que comprimentos de onda dentro da radiação ultravioleta A (UVA) (320-400 nm) podem igualmente afetar a pele de uma forma negativa²⁴. Assim, o fotoenvelhecimento deve-se a uma combinação de comprimentos de onda curtos (UVB), prejudicando a camada exterior da pele (epiderme) e comprimentos de onda longos (UVA), prejudicando a camada média da pele (derme)¹⁴.

De um modo geral, enquanto a pele cronologicamente envelhecida apresenta uma textura mais lisa, ligeira atrofia, com rugas discretas e sem manchas, a pele fotoenvelhecida apresenta uma superfície nodular áspera e espessa, pigmentação irregular devida a aumento do conteúdo de melanina - hiperpigmentação, elevada atrofia da junção dermo-epidérmica, rugas mais profundas, maior grau de secura, infiltrado inflamatório, telangiectasias e por vezes, lesões pré-malignas^{13,14,19,25-27}. Para além disso, este tipo de envelhecimento prematuro da pele é acompanhado de elastose, que corresponde a um espessamento e enrolamento de fibras de elastina parcialmente degradadas¹⁹.

3.3. Mecanismos de envelhecimento

Sabe-se que os telómeros, estruturas especializadas que se encontram nas extremidades dos cromossomas eucariotas e que proporcionam proteção e estabilização, são cruciais no prolongamento da vida útil das células^{9,28,29}. No entanto, com o envelhecimento, o comprimento destas estruturas diminui. Assim, o encurtamento dos telómeros é apontado como um mecanismo importante que explica o fenómeno de envelhecimento intrínseco⁹. Na

verdade, os telómeros, assim como outras estruturas celulares, podem também sofrer danos oxidativos de baixo grau, consequentes do metabolismo celular aeróbio²⁸.

Por outro lado, sabe-se que a superfície do extrato córneo exibe um filme hidrolipídico, constituído por compostos higroscópicos (fatores hidratantes naturais) e compostos lipídicos que produzem um efeito oclusivo. Esta barreira tem a capacidade de impedir a perda de água por evaporação, ajudando a manter o seu conteúdo normal³⁰. Tudo isto pode ser perturbado em condições de pele seca³¹. Durante a menopausa ocorre uma diminuição dos níveis de estrogénios, afetando negativamente a homeostase dos seus órgãos-alvo, incluindo a pele. Esta torna-se mais predisposta a desenvolver secura, dado o aumento de perda de água transepidérmica (TEWL) e diminuição da água da derme³².

Intrinsecamente, a pele, assim como outros sistemas do corpo, é exposta continuamente à ação de espécies reativas de oxigénio (ROS), que se formam durante o próprio metabolismo (Figura 2). No entanto, a própria pele possui uma variedade de antioxidantes enzimáticos (superóxido dismutase, catalase e glutaciona peroxidase) e não-enzimáticos (vitamina E, coenzima Q-10, ascorbato e carotenoides), capazes de dar resposta a este stress oxidativo (Figura 2). Porém, à medida que a idade avança, este sistema tende a deteriorar-se, tornando-se menos eficaz²⁰. Deste modo, há formação contínua de radicais livres, que resulta num dano cumulativo a biomoléculas, incluindo DNA, consequente aumento da vulnerabilidade celular e, eventualmente, senescência e apoptose^{18,29}.

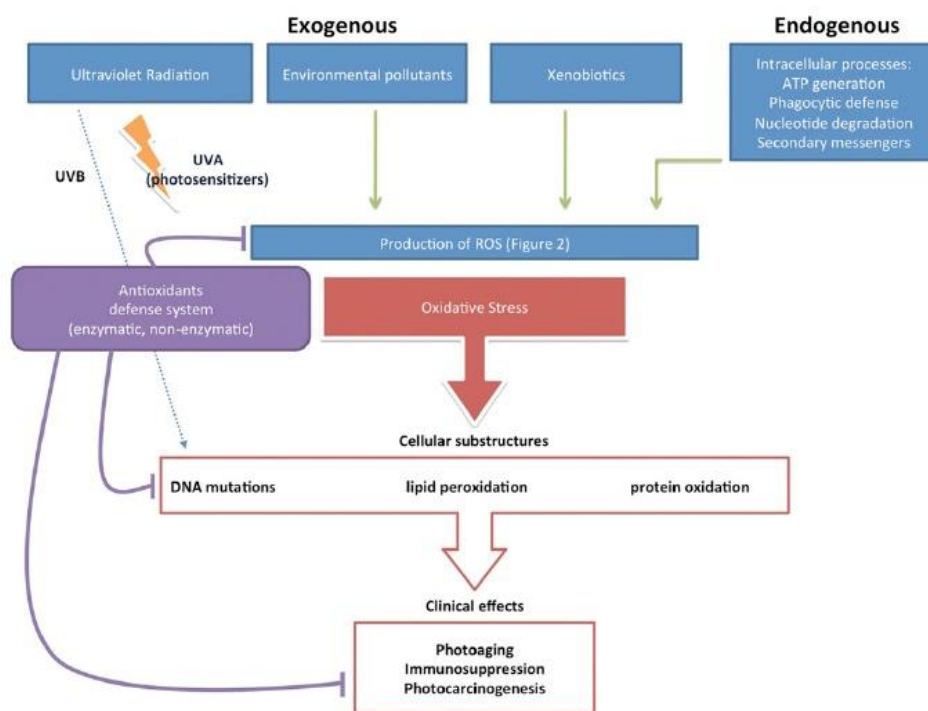


Figura 2 - Efeitos celulares e clínicos de ROS, causados por fatores endógenos e exógenos (Figura retirada de: CHEN, L.; HU, J. Y.; WANG, S. Q. - The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. Journal of the American Academy of Dermatology. ISSN 01909622. 67:5 (2012)).

Por ação cumulativa de fatores extrínsecos, particularmente radiação UV, são produzidas mais espécies reativas de oxigênio. Estas sobrecarregam o sistema de proteção endógeno, causando o envelhecimento prematuro da pele¹⁹. A radiação UVB pode ser absorvida diretamente pelo DNA, causando mutações na sua replicação, sendo que a radiação UVA pode inibir a sua reparação³³. Além disso, as ROS iniciam uma reação em cadeia de peroxidação lipídica nas membranas celulares, oxidação de proteínas³³, interferência com mecanismos de regulação específicos e vias de sinalização do metabolismo celular. Neste seguimento, são capazes de induzir uma sobre-expressão de MMP em queratinócitos e fibroblastos, levando a degradação do colagênio. Já a síntese de pró-colagênio encontra-se diminuída¹⁴. Os mediadores inflamatórios podem aumentar, causando inflamação crônica, enfraquecimento das funções imunitárias e degradação funcional do tecido^{19,29}. Os mecanismos de envelhecimento descritos encontram-se esquematizados na figura 2 e na figura 3.

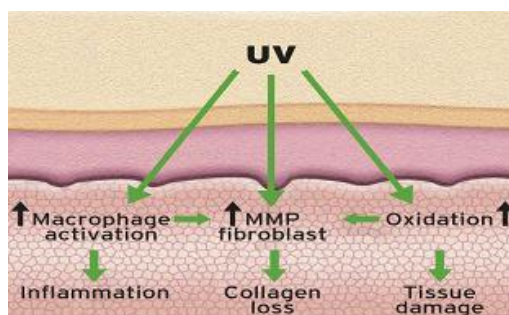


Figura 3 - Inflamação, perda de colagênio e danos no tecido, induzidos por radiação UV (Figura retirada de: MISHRA, A. K.; MISHRA, A.; CHATTOPADHYAY, P. - Herbal cosmeceuticals for photoprotection from ultraviolet B radiation: A review. Tropical Journal of Pharmaceutical Research. ISSN 15965996. 10:3 (2011)).

3.4. Abordagens preventivas/ terapêuticas no envelhecimento da pele

Atualmente são muitas as opções terapêuticas e preventivas que procuram dar uma resposta ao envelhecimento. Numa primeira abordagem, deve haver uma consciencialização dos efeitos de uma exposição solar não-regrada sobre a pele. Numa tentativa de evitar danos solares, aconselha-se o uso de protetores solares com filtros físicos ou químicos de largo espectro¹. Numa segunda abordagem, faz-se uso de formulações com substâncias ativas capazes de adiar ou mesmo reduzir os sinais e sintomas de envelhecimento. São exemplos os retinóides tópicos, alfa-hidroxiácidos, antioxidantes (vitamina C, coenzima Q10, vitamina B₃), estrogénios e fatores de crescimento¹. Neste campo, existem vários produtos sintéticos para o cuidado da pele que contêm ingredientes ativos, incluindo: monoetanolamina, dietanolamina, lauril sulfato de sódio, trietanolamina, entre outros. No entanto, estes têm sido responsáveis

por inúmeras reações adversas, como dermatite de contato e alérgica, dermatite de contato irritativa, reações foto-alérgicas e de fototoxicidade^{13,34}.

Numa forma mais grave de envelhecimento de pele, pode-se aplicar uma terceira abordagem, que exige mecanismos mais invasivos, como o uso de lasers, injeção de agentes de enchimento e de toxina botulínica^{1,35}. Note-se que o último processo age bloqueando a neurotransmissão, promovendo uma paralisção muscular localizada e impedindo assim a contração do músculo durante um período de 3-4 meses. Deste modo, a pele é impedida de dobrar, atenuando e corrigindo rugas de expressão ou de outro tipo³⁶. No entanto, vários são os riscos associados ao uso deste método, tais como dor e edema no local da injeção, reação alérgica, fraqueza muscular, visão dupla e turva, rouquidão da voz, sonolência, dificuldade em engolir, dor de cabeça, boca seca e fadiga³⁵.

4. Fitocosmética no envelhecimento da pele

Sobretudo a partir dos meados do último século, iniciou-se com bases científicas a utilização de produtos vegetais em preparações destinadas ao tratamento de problemas da pele e ao seu cuidado estético. Presentemente, tem havido um interesse cada mais crescente na fitocosmética. Isto porque, além dos extratos de plantas serem dotados de uma elevada diversidade e complexidade, apresentam um benefício ao nível do tecido epitelial, ação antioxidante e anti-inflamatória³⁷. Assim, a fitocosmética tem-se mostrado num setor em nítido crescimento, incentivado, não só pela investigação científica^{7,38} mas, fundamentalmente, por se terem confirmado vantagens na utilização de produtos vegetais em detrimento de produtos sintéticos¹⁵. Além disso, a utilização de plantas e, particularmente, dos seus extratos, veio revolucionar a cosmética moderna, pois o uso de produtos sintéticos criou, muitas vezes, situações toxicológicas graves⁷.

Em Portugal estão comercializados muitos produtos cosméticos que integram extratos de plantas. De acordo com o artigo 2º do Decreto-Lei 189/2008 de 24 de setembro, um produto cosmético é “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, (...), com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”³⁹. De um modo geral, os cosméticos são utilizados com o objetivo de alterar a aparência da pele, pelo que acarretam um elevado impacto estético e psicossocial.

No envelhecimento da pele, a fitocosmética é usada no rejuvenescimento, proteção da pele contra a poluição ambiental, produtos químicos, flutuação da temperatura atmosférica,

radiação UVA e UVB, rugas, hiperpigmentação e inflamações⁴⁰. Assim, a aparência da pele é melhorada, bem como a sua textura, brilho, aspeto e a sua saúde em geral. A pele fica mais jovem e brilhante^{13,15}.

4.1. Principais benefícios dos constituintes naturais

Como referido anteriormente, os radicais livres têm sido intensamente estudados como promotores do envelhecimento da pele⁴¹. A produção de ROS origina a formação de rugas, flacidez e discromias pigmentares. Assim sendo, o interesse comercial na incorporação de antioxidantes em produtos cosméticos tem vindo a aumentar, especialmente os que envolvem constituintes extraídos de plantas^{11,42,43}. Muitos produtos naturais têm sido usados no envelhecimento cutâneo, dada a sua extraordinária atividade antioxidante. Estes têm-se mostrado eficazes no tratamento/reparação da pele envelhecida, na fotoproteção e na melhoria do aspeto e da qualidade da pele. Deste modo, torna-se importante a sua utilização o mais cedo possível, no sentido de prevenir as lesões na pele, decorrentes do envelhecimento acelerado⁴¹. A atividade antioxidante dos extratos de plantas é principalmente atribuída aos compostos fenólicos, flavonóides e proantocianidinas^{14,44}. De um modo geral, estes promovem a eliminação de radicais livres, inibem a atividade da elastase, antagonizam vias de sinalização de radiação UV, inibem a expressão de MMP e aumentam o procologénio do tipo I ou III²⁷. Deste modo, muitos são os ingredientes naturais capazes de diminuir o dano induzido pela radiação UVB, por diminuírem a atividade de enzimas envolvidas na degradação do tecido, tais como a hialuronidase, elastase, colagenase e MMP¹⁴. Outros possuem mesmo a capacidade de aumentar a expressão de sirtuínas (SIRT), enzimas responsáveis pelo aumento da longevidade da vida e envelhecimento saudável. Estas participam no combate aos radicais livres, modulação de vias de transdução de sinal e inibição de mediadores inflamatórios⁴⁵.

Além disso, com o envelhecimento, a pele tende a perder mais água, tornando-se mais seca. Neste sentido, extratos vegetais com propriedades hidratantes assumem um papel preponderante, diminuindo a perda de água transepidérmica, ajudando a minimizar o aspeto de rugas finas e a manter um nível adequado de humidade na pele^{6,14}.

A propriedade despigmentante atribuída a muitos metabolitos de plantas, é mais um dos motivos pelos quais estes são incorporados em cosméticos anti-envelhecimento. Estes agem por inibição da melanogénese, dispersão de melanócitos e inibição da tirosinase¹⁴. Por outro lado, os fitoestrogénios são capazes de melhorar a firmeza e elasticidade da pele⁹. Estes permitem assim um aumento na síntese do colagénio, glucosaminoglicanos, retenção de água e redensificação da pele^{46,47}.

Por outro lado, os produtos com componentes à base de plantas mostram-se benéficos no caso de pessoas com a pele sensível, impossibilitadas de usar um protetor solar químico. Apesar de existir uma variedade de produtos cosméticos anti-alérgicos para pele sensível, as opções ao nível da proteção solar são ainda limitadas. Hoje, sabe-se que os cosméticos contendo filtros naturais são mais adequados para este tipo de pele, menos irritantes e mais facilmente ajustáveis à mesma⁴⁰.

Nas últimas décadas, com a consciencialização dos efeitos da radiação UV e incidência de cancro da pele, a procura por agentes não tóxicos tem vindo a aumentar⁴⁸. No sentido de acompanhar esta necessidade, a indústria cosmética tem apostado cada vez mais na incorporação de ativos naturais nas suas fórmulas⁴⁰.

De um modo geral, os ingredientes ativos proporcionam uma ação antioxidante, antirugas, despigmentante, fotoprotetora, hidratante, revitalizante, calmante; permitindo uma maior firmeza e elasticidade da pele.

5. Plantas e respetivos constituintes no envelhecimento cutâneo

No presente capítulo, serão apresentados exemplos de plantas, cujos constituintes apontam para uma atividade na prevenção ou tratamento do envelhecimento da pele, quando aplicados topicamente. Tudo isto será devidamente demonstrado com alguns estudos efetuados até ao momento. A escolha das plantas foi feita de forma criteriosa, atendendo a um conjunto de fatores. Foram escolhidas plantas e respetivos ingredientes ativos que, no seu conjunto, abordassem todos os benefícios supracitados e cuja eficácia está comprovada na literatura. Além disso, dada a variedade de produtos cosméticos disponíveis nas farmácias contendo extratos de plantas na sua composição, considerou-se de especial importância a abordagem das plantas e seus derivados mais frequentes nesses produtos. Assim, serão apresentadas por ordem alfabética as potencialidades das seguintes plantas: *Aloe barbadensis*, *Argania spinosa*, *Calendula officinalis*, *Camellia sinensis*, *Fucus vesiculosus*, *Glycine max* e *Vitis vinifera*. De um modo geral, pretende-se demonstrar a capacidade de constituintes derivados destas plantas evitarem ou diminuírem a formação precoce das rugas e de as atenuarem, uma vez que revelam atividade sobre o rejuvenescimento e reparação do tecido cutâneo. Por outro lado, e tendo em consideração a possível instabilidade de determinados constituintes, serão apresentadas possíveis estratégias, de modo a que estes possam ser incorporados em formulações de uso tópico.

5.1. *Aloe barbadensis* Miller, *Aloe vera* (L.) Burm. fil.



Figura 4 - Imagem fotográfica de *Aloe barbadensis* (Figura retirada de: www.aloeverahq.com [acedido a 22 de março de 2015]).

O *Aloe barbadensis*, vulgarmente chamado de aloé, é uma planta que tem sido utilizada há séculos pelas suas propriedades relacionadas com a beleza, saúde e cuidados de pele⁴⁹. Os principais componentes ativos das folhas de aloé incluem mucilagens - acemanano (polissacáridos heterogêneos), mistura de polissacáridos ricos em manose, glucomanas neutras e com ácido glucorónico, glicoproteínas (lectinas), compostos antracênicos (aloína A, aloína B e aloesina), aminoácidos, enzimas e sais minerais^{7,50}. Muitos dos benefícios associados ao aloé têm sido atribuídos aos polissacáridos contidos no gel das folhas⁵¹.

5.1.1. Polissacarídeos e compostos antracênicos

Os polissacáridos e os compostos antracênicos contribuem de forma sinérgica para os benefícios do aloé⁵². A partir da extração das suas folhas podem ser obtidas duas frações: um exsudato das células do periciclo das folhas (látex de *Aloe vera*), rico em compostos antracênicos; e um gel do parênquima das folhas (gel de *Aloe vera*), rico em mucilagens⁵³. Os mucopolissacarídeos do aloé possuem propriedades hidratantes, pois atuam como humectantes^{30,54} e melhoram significativamente o teor em água do extrato córneo (SC), mas sem efeitos na TEWL⁵⁵. Além disso, a glucomana e a mistura de polissacáridos ricos em manose ligam-se aos recetores de fibroblastos, aumentando a sua proliferação e acelerando o processo de produção de colagénio e de fibras de elastina⁵².

Por outro lado os compostos antracênicos como a aloína-A, aloína-B e aloesina, têm demonstrado efeito antioxidante. Estes compostos, além de estarem presentes no exsudato das folhas da planta, podem estar em quantidades vestigiais no gel de aloé⁷. A aloesina, em particular, tem vindo a revelar uma atividade na eliminação dos radicais livres e inibição da tirosinase, apresentando propriedades despigmentantes⁵⁶. Atendendo a esta premissa, um estudo *in vitro*, em células de fibroblastos humanos, testou também os efeitos de extratos de aloé (contendo aloína-A, aloína-B e aloesina) no fotoenvelhecimento, induzido por radiação UVB. Concluiu-se que em relação às células não tratadas, um extrato de aloé com um mês de

desenvolvimento promoveu uma diminuição da expressão de metaloproteinases da matriz do tipo 1 e do tipo 3 (MMP-1 e MMP-3), aumento da síntese de pró-colagénio do tipo I e diminuição dos níveis de mediadores pró-inflamatórios, como a interleucina-6 (IL-6). Assim, demonstrou-se que o extrato protege a pele contra o fotoenvelhecimento⁵⁶.

Dada a natureza hidrofílica do extrato de aloé, a sua penetração na pele torna-se difícil. Por outro lado, o uso de concentrações elevadas para colmatar esta situação causa inflamação da pele. Assim, é de grande interesse o desenvolvimento de formulações que melhorem a penetração e biodisponibilidade deste extrato. Com este intuito, um estudo incorporou extrato de gel de aloé em lipossomas preparados a partir de lecitina de soja. Concluiu-se, deste modo, que este sistema de entrega melhora a sua biodisponibilidade, promovendo um aumento mais considerável da proliferação celular e síntese de colagénio⁵⁷.

Extratos de aloé encontram-se presentes na composição de produtos cosméticos como o B·lift® pescoço e decote e na gama *Crème Fraîche* da Nuxe®.

5.2. *Argania spinosa* L.



Figura 5 - Imagem fotográfica de *Argania spinosa* (Figura retirada de: www.bentleybotanicals.com [acedido a 12 de junho de 2015]).

A *Argania spinosa* é uma árvore exclusivamente endémica de terras áridas do sudoeste de Marrocos⁵⁸. O óleo de argão, extraído do fruto desta árvore, tem atraído a atenção de vários investigadores nas últimas décadas⁵⁹. Este óleo, considerado como “o óleo vegetal mais caro do mundo”⁶⁰, é extraído por pressão a frio, visto ser sensível ao calor e à luz. Devido às suas propriedades, tem sido muito aplicado em cosméticos, pelos seus efeitos benéficos na hidratação e proteção da pele, atrasando o aparecimento de rugas^{31,59,61}. Assim sendo, o óleo de argão tem demonstrado um efeito anti-envelhecimento na pele e melhora da elasticidade da mesma. É constituído maioritariamente por ácidos gordos insaturados – ácido linoleico e ácido oleico (99%) e por matéria insaponificável (1%) contendo tocoferóis – vitamina E, álcoois triterpénicos, fitoesteróis, compostos fenólicos, carotenos e xantofilas⁵⁹.

5.2.1. Ácidos gordos e matéria insaponificável

O elevado teor em ácido linoleico confere propriedades de revitalização da pele⁵⁸. Este é capaz de restaurar a função barreira, perturbada na menopausa pela deficiência em estrogénios. Além disso, promove a ativação da diferenciação de queratinócitos, promovendo a síntese de lípidos que asseguram a impermeabilidade da pele, diminuindo deste modo a TEWL e melhorando a hidratação da pele⁶². Um estudo clínico, com duração de 2 meses, efetuado em 30 mulheres pós-menopáusicas saudáveis permitiu demonstrar o anteriormente referido^{32,63}. Além disso, com o uso deste ingrediente natural, promove-se a correção de uma deficiência em ácidos gordos, inevitável com a idade. Isto resulta numa inibição da perda de elasticidade consequente do envelhecimento cutâneo e do aparecimento de rugas⁶².

Por outro lado, a matéria insaponificável, confere propriedades antioxidantes. Assim, o tocoferol- vitamina E exerce um efeito protetor contra os radicais livres que estão na origem do envelhecimento da pele⁶⁴. Promove ainda uma diminuição do conteúdo de melanina, por redução dos níveis de tirosinase, sendo igualmente útil na regulação da hiperpigmentação⁶⁰.

Em Portugal, encontram-se comercializados produtos contendo óleo de argão, tais como o Lierac[®] *Premium Elixir* óleo sumptuoso, Lierac[®] *Sunific Premium* creme SPF, Lierac[®] *Lait Sensoriel* Leite hidratação, Lierac[®] *Magnificence* e Filorga[®] *Nutri-Filler*.

5.3. *Calendula officinalis* L.



Figura 6 - Imagem fotográfica de *Calendula officinalis* (Figura retirada de: www.commons.wikimedia.org [acedido a 22 de março de 2015]).

A *Calendula officinalis*, conhecida vulgarmente por calêndula e por maravilhas-dos-jardins, é uma planta herbácea anual, originária da região Mediterrânea⁷. A flor de calêndula é frequentemente utilizada em produtos de cuidados de pele, dado o seu papel no rejuvenescimento celular, cura de feridas, redução da inflamação e aumento de suavidade da pele⁶⁵.

Os seus principais constituintes são os saponósidos (2 a 5%), os flavonóides – o-glicósidos de isorhamentina, de quercetina e de campferol (0,8%), incluindo hiperósido e

rutósido e também triterpenos (α - e β -amirina, lupeol). Outros metabolitos incluem monoterpenos – óleo essencial (1,8-cineol, α -pineno); tetraterpenos – carotenóides; fitoesteróis e mucilagens^{7,66}.

5.3.1. Flavonóides, triterpenos e óleo essencial

O óleo de flores de calêndula possui um elevado potencial para inibir reações em que estão envolvidos radicais livres. Assim, o seu valor como antioxidante na área de cosméticos, nomeadamente na prevenção/ tratamento do envelhecimento da pele não é de descurar. Este óleo pode ser usado como um filtro solar natural, com propriedades antioxidantes e emolientes⁶⁷. Neste sentido, uma formulação tópica contendo este agente pode proteger a pele dos efeitos nocivos da radiação UV-B, uma das principais causas de queimadura solar.

Num estudo preliminar, foi preparada uma emulsão água/óleo (W/O), a partir do extrato glicólico de calêndula (obtido por maceração hidroalcoólica da planta), com o objetivo de testar o seu efeito na pele⁶⁸. Para isso, foram avaliados vários parâmetros funcionais, tais como o conteúdo de melanina, eritema cutâneo, conteúdo de humidade da pele e perda de água transepidérmica (TEWL). A formulação foi aplicada na face de 21 voluntários humanos saudáveis, durante 8 semanas. Deste estudo concluiu-se que o creme tópico (emulsão W/O contendo extrato de calêndula) pode diminuir a quantidade de melanina, promovendo um efeito despigmentante. Tal ação deve-se à presença de quercetina, um potente inibidor da tirosinase, enzima envolvida na melanogénese. Além disso, a propriedade anti-inflamatória atribuída aos flavonóides e terpenóides possibilitou a diminuição de eritema cutâneo. Neste sentido, a formulação pode ser usada com segurança, sem qualquer irritação da pele. Por fim, concluiu-se que o tratamento mostrou aumentar o teor de humidade da pele, pelo que possui propriedades hidratantes. A calêndula tem a capacidade de estimular a regeneração fisiológica e epitelização, que pode reduzir a TEWL. Isto porque há aumento da quantidade de fibroblastos e, por conseguinte, aumento de colagénio. Assim sendo, a integridade e aparência da pele são mantidas, pois ocorre reparação da barreira da pele, retenção/aumento do teor de água e redução da TEWL. Concluindo, esta planta demonstra propriedades antirrugas, melhorando muitos dos sinais de envelhecimento da pele⁶⁸.

Testes de segurança relacionados com a aplicação tópica de óleo de flores de calêndula mostraram ausência de efeitos secundários, excetuando: casos de alergia a calêndula (família das Asteráceas), gravidez ou amamentação. No entanto, deve ser evitado o contacto com os olhos⁶⁹.

O extrato de flores de calêndula encontra-se em muitos dos produtos anti-envelhecimento de marcas conhecidas. São exemplos o Lierac[®] *relaxing anti stress oil*, gama *aroma-vaillance* e *merveillance* da Nuxe[®] e Bio-oil[®].

5.4. *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze



Figura 7 - Imagem fotográfica de *Camellia sinensis* (Figura retirada de: www.dxnitalia.com [acedido a 22 de março de 2015]).

A *Camellia sinensis*, conhecida como planta do chá verde, tem sido muito utilizada em produtos cosméticos, dada a sua poderosa fonte de polifenóis⁷. Os principais componentes químicos da planta são as catequinas, as teaflavinas e os flavonóides, que totalizam 30% do extrato seco das folhas. Os polifenóis mais prevalentes são as catequinas: (-)-epicatequina (EC), (-)-epicatequina-3-galhato (ECG), (-)-epigalocatequina (EGC) e (-)-epigalocatequina-3-galhato (EGCG), pelo que esta última é a mais potente das quatro^{70,71}. Os polifenóis são facilmente extraídos das folhas da planta através de água ou de solventes orgânicos, como o metanol e o etanol⁴⁸.

5.4.1. Polifenóis da planta do chá verde (GTP)

Os polifenóis da planta do chá verde – nomeadamente o EGCG – têm mostrado efeitos positivos contra a inflamação, stress oxidativo e danos no DNA, com potencial para anular vários processos bioquímicos induzidos ou mediados pela radiação UV, tais como eritema e envelhecimento prematuro da pele¹¹. Estes atuam na prevenção, como fotoprotetores e antioxidantes e no tratamento, como reguladores de vias de transdução de sinal, como mostra a figura 8⁴⁸.

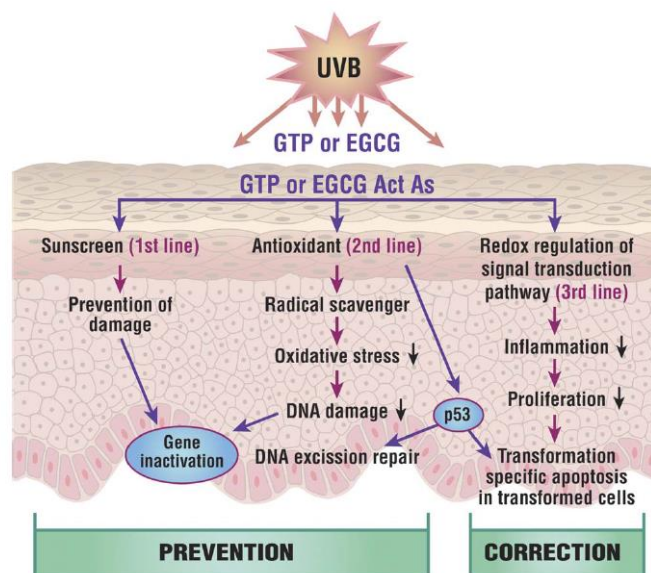


Figura 8 - Ilustração esquemática das propriedades dos GTP (EGCG) contra a radiação UV (Figura retirada de: HSU, S. - Green tea and the skin. Journal of the American Academy of Dermatology. ISSN 01909622. 52:6 (2005)).

Um estudo verificou que a aplicação tópica de EGCG antes da exposição UV reduz a produção de peróxido de hidrogénio e de óxido nítrico na derme e na epiderme⁷¹. Além disso, ocorre inibição da peroxidação lipídica, redução da glutathiona peroxidase e aumento da atividade da catalase. Todos estes elementos apontam para o efeito protetor deste antioxidante. Por outro lado, o presente estudo demonstrou também que o EGCG inibe a infiltração de leucócitos inflamatórios, considerados os maiores produtores de ROS e responsáveis pelo stress oxidativo. Assim, concluiu-se que a aplicação tópica de EGCG atua em diferentes sítios ativos da cadeia de oxidação-redução, pelo que pode induzir efeitos preventivos⁷¹.

Num outro estudo foram isolados os quatro polifenóis das folhas da planta (EGCG, EC, EGC, ECG) e aplicados no dorso de 6 voluntários recrutados. Passado 30 minutos, estes foram sujeitos a radiação UV, a partir de um simulador solar. No fim verificou-se que as zonas de pele pré-tratadas com GTP antes da exposição a radiação UV desenvolveram menos eritema e queimaduras solares. Tal facto deveu-se principalmente à atividade do EGCG e do ECG, por conterem um grupo galhato na posição 3. Os resultados indicam que estes metabolitos exercem um efeito fotoprotetor, em resposta à radiação UVA e UVB²⁴. Isto é explicado pela neutralização dos ROS, resultando numa proteção do DNA das células⁴⁸.

A combinação de polifenóis a formulações tópicas que contêm filtros solares pode resultar num efeito fotoprotetor aditivo ou sinérgico²⁴. Por outro lado, estes ingredientes ativos podem ter um valor acrescido no caso de pessoas alérgicas a protetores solares

químicos ou que por outra razão sejam incapazes de tolerá-los²⁴. Os GTP podem também ser utilizados noutras loções para cuidado da pele, proporcionando uma estratégia eficaz para apaziguar os efeitos da radiação UV sobre a pele⁷².

Apesar dos efeitos benéficos demonstrados pelos GTP, os seus sistemas de entrega para aplicação tópica não são ainda estáveis⁴⁸. Isto porque estes ingredientes naturais se oxidam facilmente e perdem a sua atividade se não forem usados imediatamente após a sua preparação⁴⁸. Além disso são facilmente degradados quando em solução aquosa. Deste modo, os GTP hidrofílicos, independentemente da sua estabilidade, têm de estar em elevada concentração para que seja possível a sua penetração na pele, acarretando elevados custos⁴⁸.

Em Portugal, encontram-se comercializados produtos contendo extrato de *Camellia sinensis*. A título de exemplo o Lierac® Leite hidratação 24h e o Olay® Regenerist Luminous Tone Perfecting Cream Moisturizer.

5.5. *Fucus vesiculosus* L.



Figura 9 - Imagem fotográfica de *Fucus vesiculosus* (Figura retirada de: <http://www.plantasmedicinaisefitoterapia.com/fucus-vesiculosus.html> [acedido a 12 de junho de 2015]).

A *Fucus vesiculosus*, também conhecida como bodelha, é uma macroalga marinha castanha, distribuída naturalmente pela costa do Atlântico Norte e do Mediterrâneo Ocidental^{7,73}. Esta alga possui um elevado conteúdo em polissacáridos – fucoïdanos (60%) e polifenóis – floroglucínóis (30%). Estes constituintes são produzidos pelas macroalgas a fim de se protegerem de condições de elevada radiação, de predação e de patogéneos marinhos⁷³.

5.5.1. Fucoïdanos e floroglucínóis

O estudo destes constituintes tem vindo a demonstrar inúmeras vantagens no combate ao envelhecimento da pele. Devido ao elevado conteúdo em polifenóis, o extrato aquoso de gel de *Fucus vesiculosus* possui uma elevada atividade antioxidante⁷⁴. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que este extrato (contendo fucoïdanos e floroglucínóis) previne o dano oxidativo da pele, favorece a expressão de sirtuínas, exerce um efeito fotoprotetor, inibe a tirosinase – ação despigmentante, a elastase e a expressão de MMP induzida pela radiação UV.

Além disso, é favorecida a proliferação de fibroblastos. Assim, a pele fica com um aspeto mais luminoso, com redução da profundidade das rugas e aumento da elasticidade⁷³.

Devido às suas potencialidades, a utilização de extratos de algas é cada vez mais comum em produtos cosméticos. A Filorga[®], conhecida marca anti-envelhecimento, tem apostado no uso de algas vermelhas e castanhas nas suas fórmulas. Assim sendo, a referência à *Fucus vesiculosus* é apenas um dos muitos exemplos de algas castanhas com potencialidades no envelhecimento da pele.

5.6. *Glycine max* L. Merrill



Figura 10 - Imagem fotográfica de *Glycine max* (esquerda) e respetivas sementes (direita) (Figura retirada de: www.cidasc.sc.gov.br [acedido a 24 de março de 2015]).

A *Glycine max*, vulgarmente conhecida como soja, é uma planta originária do Sudoeste da Ásia, muito cultivada em climas temperados quentes⁷. A aplicação tópica de constituintes da soja visa reduzir a hiperpigmentação, melhorar a elasticidade e hidratação da pele e controlar a produção de gordura. A soja possui também potencial para reduzir o fotoenvelhecimento e prevenir cancro de pele, através do efeito antioxidante dos seus metabolitos^{34,47}.

Os principais componentes da soja são os fosfolípidos, tais como fosfatidilcolina e ácidos gordos essenciais. Os componentes em menor quantidade incluem os compostos mais ativos, tais como isoflavonas (genisteína), saponinas, aminoácidos essenciais, fitoesteróis, cálcio, potássio, ferro, e proteases inibidoras de tripsina de soja (STI) e inibidor Bowman Birk (BBI)⁴⁷. Os elementos da soja possuem uma variedade de efeitos benéficos que os tornam úteis em produtos de cuidados da pele.

5.6.1. Isoflavonas da soja

A isoflavona mais potente é a genisteína, que está presente nas sementes de soja. Esta tem sido muito usada no campo da dermocosmética, dada a sua ação fitoestrogénica⁵⁰. Este ingrediente natural é capaz de influenciar a síntese de colagénio pelos fibroblastos, conduzindo ao aumento da síntese de ácido hialurónico, retenção de água e aumento da matriz

extracelular⁴⁶. Assim sendo, no caso de mulheres pós menopausa, com a derme mais fina e colagénio diminuído, a genisteína torna-se benéfica, pelo que promove a síntese de colagénio e aumenta a espessura e elasticidade da pele^{46,75}. Além disso atua como um potente antioxidante que inibe a peroxidação lipídica e as espécies reativas de oxigénio. Exerce ainda um efeito protetor contra o dano oxidativo do DNA, induzido pela radiação UVB⁵⁰. Por outro lado, as proteases STI e o BBI parecem promover a despigmentação da pele ou prevenir a pigmentação da mesma³⁴. Assim sendo, a soja tem-se mostrado eficaz nas mulheres pós-menopausa e em distúrbios de hiperpigmentação⁴⁶⁻⁴⁷.

Os perfis de segurança da aplicação tópica de isoflavona de soja não sugeriu eritema cutâneo, podendo ser utilizado com segurança⁵⁰.

Por todos os seus efeitos até agora conhecidos, a soja tem-se tornado num ingrediente natural presente em vários produtos cosméticos comercializados em Portugal. A título de exemplo, o Aveeno[®] *Positively Radiant*, que atua como um creme antirrugas e hidratante diário com SPF⁴⁷. Outros produtos de marcas bastante conhecidas e procuradas pelo público contêm igualmente extrato de semente de soja na sua composição, sendo eles o L'Oreal Paris[®] *Age Perfect Day Cream SPF 15* e o L'Oreal[®] *Skin Expertise RevitaLift Complete Eye Anti-Wrinkle & Firming Day Cream*, gama *aroma – vaillance* da Nuxe[®] e gama *merveillance* da Nuxe[®].

5.7. *Vitis vinifera* L.



Figura 11 - Imagem fotográfica de *Vitis vinifera* (Figura retirada de: www.tuincentrum.nl [acedido a 22 de março de 2015]).

A *Vitis vinifera*, vulgarmente conhecida como cepa, videira e uva europeia, é uma planta presente em Portugal, nativa da Europa Meridional e Ásia Ocidental^{7,15}. Um dos componentes mais abundantes nas uvas são os compostos fenólicos. Estes estão presentes em cerca de 10% na polpa, 60% -70% nas sementes e 28% -35% na pele de uva^{7,15}.

5.7.1. Resveratrol

O resveratrol (3,5,40-trihidroxiestilbeno), extraído da película da uva e do sarmento da videira, pertence a uma classe de compostos polifenólicos lipofílicos, chamados de estilbenos. Apresenta-se sob 2 formas: *trans*-resveratrol e *cis*-resveratrol, pelo que o primeiro isómero é o mais estável e biologicamente ativo^{42,76}. Nos últimos anos, tem merecido um especial interesse, pelas suas propriedades únicas no anti-envelhecimento⁴². Além disso, possui uma potencial atividade na prevenção do cancro de pele^{76,77}.

Este constituinte extraído a partir da *Vitis vinifera*, funciona como um duplo antioxidante, pois possui a capacidade de neutralizar os radicais livres e de aumentar a capacidade antioxidante intrínseca⁷⁸. Esta atividade é conferida pela existência de três átomos de hidrogénio (presentes nos 3 grupos fenóis), disponíveis para transportar espécies reativas de oxigénio e interromper a cadeia oxidativa⁷⁹. Um estudo *in vitro* com células de fibroblastos humanos, demonstrou que o resveratrol (RVS) inibe o peróxido de hidrogénio, induzido pela produção de ROS⁷⁶. Como consequência, a oxidação do colagénio (responsável pelo suporte da pele) é inibida, retardando-se deste modo a formação de rugas⁸⁰. Por este motivo, o RSV pode ser utilizado como ingrediente cosmético ativo, no sentido de proteger as células do envelhecimento cutâneo provocado pelo *stress* oxidativo e radiação UV.

Para além da ação antioxidante, o RSV possui também uma potencial ação despigmentante. Isto porque apresenta uma estrutura de base fenólica, semelhante à de outros agentes despigmentantes, capazes de inibir a tirosinase. Esta enzima é responsável pela melanogénese, induzida pela radiação UV⁸¹. Através de estudos efetuados *in vitro* e *in vivo*, demonstrou-se que a aplicação tópica de resveratrol inibe a síntese de melanina, pela inibição da expressão da proteína tirosinase I e II (TRP-I e TRP-2)⁸¹. O mesmo estudo *in vivo* permitiu ainda demonstrar que a aplicação tópica não envolveu efeitos secundários, tais como eritema, edema e prurido⁸¹. Assim sendo, o resveratrol poderá ser utilizado como agente despigmentante no fotoenvelhecimento da pele.

Como confirmado, o RSV possui inúmeros benefícios quando aplicado topicamente no envelhecimento da pele. Por este motivo, tem recebido uma grande atenção nos últimos anos. Vários estudos têm-se focado no desenvolvimento de novas formulações de entrega de RSV, a fim de superar a sua fraca solubilidade, instabilidade química e baixa biodisponibilidade. Um estudo *in vitro*, em queratinócitos humanos, demonstrou que a complexação do resveratrol a β -ciclodextrina (β -CD) otimizou fortemente a sua atividade antioxidante⁷⁶. Um outro estudo concluiu que a ciclodextrina pode proteger o RSV da sua rápida oxidação, na presença de radicais livres⁸².

O resveratrol é um constituinte ativo natural utilizado em dermocosmética, demonstrando resultados bastante positivos. Uma empresa sediada em França (Caudalie®) utiliza em muitos dos seus produtos uma fórmula patenteada de resveratrol, extraído dos sarmentos da videira. Note-se que esta marca de cosméticos encontra-se disponível no mercado nacional, sendo cada vez mais procurada pelo público em geral. Um estudo *in vitro* e *in vivo* efetuado com a patente demonstrou os resultados ilustrados na figura 11.

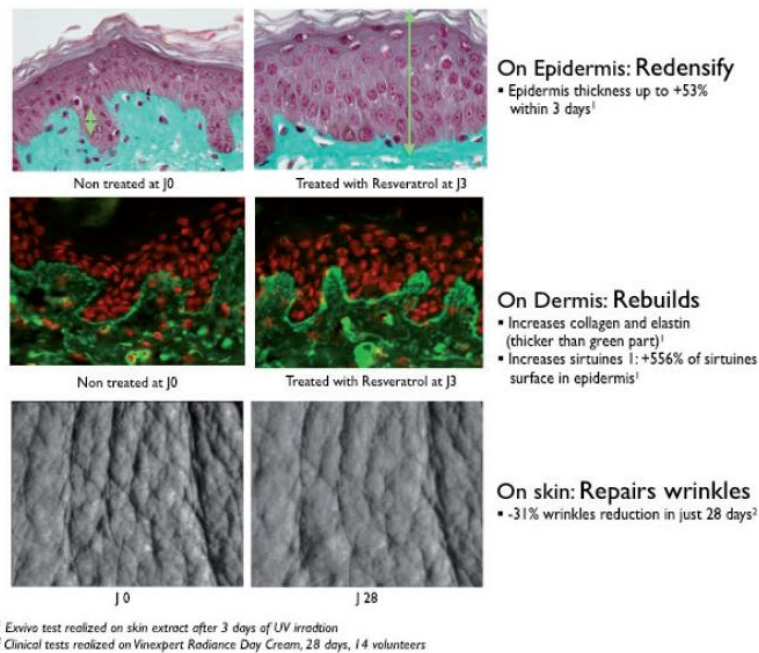


Figura 12 - Ilustrações de resultados de estudos *in vivo* e *in vitro* com uma patente de resveratrol da Caudalie® (Figura adaptada de: CAUDALIE – Live older, younger, more than a dream, a reality. Scientific conference. 2013).

Como é possível verificar, esta fórmula de resveratrol patenteado torna a epiderme mais densa e refirma a derme. Conclui-se assim que promove um aumento de fibroblastos, colagénio, elastina, melhorando a elasticidade da pele. Além disso, o fenómeno de glicação responsável pelas rugas profundas é neutralizado. Assim, a firmeza e juventude da pele são naturalmente intensificadas⁸³.

6. Conclusão

O envelhecimento da pele revela-se numa temática que merece toda a nossa atenção. Hoje, reconhece-se uma grande preocupação no combate ao envelhecimento e preservação de uma pele jovem. Assim, os farmacêuticos, que são profissionais de saúde capazes de estabelecer um elo de confiança com o público, devem estar suficientemente informados sobre os produtos existentes no mercado, para poderem fazer um aconselhamento eficaz de produtos contra o envelhecimento. O uso de ingredientes de plantas em produtos cosméticos tem demonstrado inúmeros benefícios no envelhecimento da pele, benefícios esses que ultrapassam mesmo a utilização de ingredientes sintéticos, que se revelaram pouco seguros. Assim, a fitocosmética tem-se mostrado num setor em nítido crescimento.

No sentido de demonstrar os benefícios relacionados com o uso de ingredientes naturais no envelhecimento da pele, foram selecionadas algumas plantas. O contributo da Fitoterapia na área do envelhecimento da pele não se confina apenas às plantas apresentadas nesta monografia, no entanto, estas foram escolhidas por integrarem um elevado número de produtos comercializados em Portugal e por terem estudos de eficácia comprovados. Neste seguimento, verificou-se que os constituintes do *Aloe barbadensis* possuem propriedades hidratantes, anti-inflamatórias, despigmentantes e promovem a proliferação de fibroblastos e síntese de colagénio. O óleo de argão (*Argania spinosa*) possui ação despigmentante, promove a hidratação, elasticidade e proteção da pele, atrasando o aparecimento de rugas. Apresenta, deste modo, propriedades hidratantes e revitalizantes, melhorando a função barreira da pele. Os polifenóis da *Camelia sinensis* e o óleo da flor de *Calendula officinalis* possuem ação fotoprotetora e anti-inflamatória. Além disso, este último extrato promove ainda o rejuvenescimento celular, hidratação e suavidade da pele. Os constituintes da soja (*Glycine max*) demonstram reduzir a hiperpigmentação, melhorar a elasticidade, hidratação e controlar a produção de gordura na pele. A genisteína, em particular, possui ação fitoestrogénica, promovendo aumento da síntese de colagénio, elasticidade e espessura da pele. Assim, apresenta-se eficaz em mulheres pós-menopausa, com défice de estrogénios. O extrato de *Fucus vesiculosus* contendo fucoidanos e floroglucínóis demonstra ação fotoprotetora, despigmentante, aumento da proliferação de fibroblastos e inibição da elastase e colagenase. Por fim, o resveratrol da *Vitis vinifera* possui uma ação despigmentante, promove o aumento da produção de fibroblastos, colagénio e elastina. Note-se que todas as plantas abordadas apresentam atividade antioxidante. De um modo geral, estas plantas e os seus metabolitos ativos melhoram a aparência da pele, assim como a sua textura, aspeto e saúde em geral. Como pretendido, a pele fica mais jovem, luminosa, com uma maior elasticidade e firmeza.

7. Bibliografia

1. RAMOS-E-SILVA, M.; CELEM, L.R.; RAMOS-E-SILVA, S.; FUCCI-DA-COSTA, A.P. - Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. ISSN 0738081X. 31:6 (2013) 750-758.
2. MAKRANTONAKI, E.; ZOUBOULIS, C. C. - Skin alterations and diseases in advanced age. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. ISSN 17406765. 5:2 (2008) 153-162.
3. ROBERT, L.; LABAT-ROBERT, J.; ROBERT, A. M. - Physiology of skin aging. *Clinics in Plastic Surgery*. ISSN 00941298. 39:1 (2012) 1-8.
4. ZOUBOULIS, C.C.; MAKRANTONAKI, E. - Clinical aspects and molecular diagnostics of skin aging. *Clinics in Dermatology*. ISSN 0738081X. 29:1 (2011) 3-14.
5. MORONKEJI, K.; AKHTAR, R. - Mechanical Properties of Aging. In: DERBY, B; AKHTAR, R. - *Mechanical Properties of Aging Soft Tissues*. Switzerland: Springer International Publishing, 2015. ISBN 978-3-319-03970-1 237-263.
6. RAMOS-E-SILVA, M.; SILVA CARNEIRO, S.C. - Elderly skin and its rejuvenation: Products and procedures for the aging skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. ISSN 14732130. 6:1 (2007) 40-50.
7. CUNHA, A.P.; SILVA, A.P.; ROQUE, O.R.; CUNHA, E. - Plantas e produtos vegetais em cosmética e dermatologia. Portugal : Fundação Calouste Gulbenkian, 2011. ISBN 978-972-31-1263-4.
8. LONGO, C.; CASARI, A.; BERETTI, F.; CESINARO, A.M.; PELLACANI, G. - Skin aging: In vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. ISSN 01909622. 68:3 (2013) 73-82.
9. LEVER, E.; SHEER, D. - Skin ageing and its treatment. *The Journal of pathology*. ISSN 1096-9896. 220:2 (2010) 114-125.
10. KOTTNER, J.; LICHTERFELD, A.; BLUME-PEYTAVI, U. - Maintaining skin integrity in the aged: a systematic review. *British Journal of Dermatology*. 169:3 (2013) 528-542.
11. LORENCINI, M.; BROHEM, C.A; DIEAMANT, G.C.; ZANCHIN, N.I.T.; MAIBACH, H.I. - Active ingredients against human epidermal aging. *Ageing research reviews*. ISSN 1872-9649. 15:2014) 100-115.

12. O'HARE, P.M.; FLEISCHER, A.B.; D'AGOSTINO, R.B.; FELDMAN, S.R.; HINDS, M.A.; RASSETTE, S.A.; MCMICHAEL, A.J.; WILLIFORD, P.M. - Tobacco smoking contributes little to facial wrinkling. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. ISSN 09269959. 12:2 (1999) 133-139.
13. MUKHERJEE, P.K.; MAITY, N.; NEMA, N.K.; SARKAR, B.K. - Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*. ISSN 09447113. 19:1 (2011) 64-73.
14. BINIC, I.; LAZAREVIC, V.; LJUBENOVIC, M.; MOJSA, J.; SOKOLOVIC, D. - Skin ageing: Natural weapons and strategies. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 1741427X. 2013:2013.
15. RIBEIRO, A.; ESTANQUEIRO, M.; OLIVEIRA, M.; SOUSA LOBO, J. - Main Benefits and Applicability of Plant Extracts in Skin Care Products. *Cosmetics*. ISSN 2079-9284. 2:2 (2015) 48-65.
16. KHAVKIN, J.; ELLIS, D.AF. - Aging Skin: Histology, Physiology, and Pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*. ISSN 10647406. 19:2 (2011) 229-234.
17. BARONI, A.; BUOMMINO, E.; DE GREGORIO, V.; RUOCCO, E.; RUOCCO, V.; WOLF, R. - Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clinics in Dermatology*. ISSN 0738081X. 30:3 (2012) 257-262.
18. WOLF, K.; LOWELL, G.; KATZ, S.; GILCHREST, B.; PALLER, A.; JEFFELL, D. - *Dermatology in general medicine*. 8^a edition. United States: McGraw-Hill Professional, 2012. ISBN 0071669043 / 9780071669047.
19. WÖLFLE, U.; SEELINGER, G.; BAUER, G.; MEINKE, M.C.; LADEMANN, J.; SCHEMP, C.M. - Reactive molecule species and antioxidative mechanisms in normal skin and skin aging. *Skin pharmacology and physiology*. ISSN 1660-5535. 27:6 (2014) 316-32.
20. PIMPLE, B.P; BADOLE, SL - Polyphenols: A Remedy for Skin Wrinkles. In: WATSON, R.R.; PREEDY, V.R.; ZIBADI, SHERMA. *Polyphenols in Human Health and Disease*. UK: Academic Press-Elsevier, 2014. ISBN 978-0-1239-8456. 861-869.
21. POLJŠAK, B.; DAHMANE, R.G.; GODIĆ, A. - Intrinsic skin aging: The role of oxidative stress. 2012. 33-36.
22. TAGAMI, H. - Functional characteristics of the stratum corneum in photoaged skin in comparison with those found in intrinsic aging. *Archives of Dermatological Research*. ISSN 03403696. 300:SUPPL. 1 (2008) 1-6.

23. SVEIKATA, K.; BALCIUNIENE, I.; TUTKUVIENE, J. - Factors influencing face aging. Literature review. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal*. ISSN 1822-301X. 13:4 (2011) 113-6.
24. ELMETS, C.A.; SINGH, D.; TUBESING, K.; MATSUI, M.; KATIYAR, S.; MUKHTAR, H. - Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols. *Journal of the American Academy of Dermatology*. ISSN 01909622. 44:3 (2001) 425-432.
25. MAITY, N.; NEMA, N.K.; ABEDY, M.K.; SARKAR, B.K.; MUKHERJEE, P.K. - Exploring tagetes erecta linn flower for the elastase, hyaluronidase and MMP-I inhibitory activity. *Journal of Ethnopharmacology*. ISSN 03788741. 137:3 (2011) 1300-1305.
26. MONTAGNER, S.; COSTA, A. - Bases biomoleculares do fotoenvelhecimento. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. ISSN 03650596. 84:3 (2009) 263-269.
27. R.K., S.; A., R.; M., M.; V.K., D.; J., D.; A.K., J. - Review on skin aging and compilation of scientific validated medicinal plants, prominence to flourish a better research reconnoiters in herbal cosmetic. *Research Journal of Medicinal Plant*. ISSN 18193455. 7:1 (2013) 1-22.
28. GESERICK, C.; BLASCO, M. A. - Novel roles for telomerase in aging. *Mechanisms of Ageing and Development*. ISSN 00476374. 127:6 (2006) 579-583.
29. MELETIS, C.D.; ZABRISKIE, N. - Nutritional and Botanical Approaches to Antiaging. *Alternative and Complementary Therapies*. ISSN 1076-2809. 12:6 (2006) 268-274.
30. CASETTI, F.; WÖLFLE, U.; GEHRING, W.; SCHEMPP, C.M. - Dermocosmetics for dry skin: A new role for botanical extracts. *Skin Pharmacology and Physiology*. ISSN 16605527. 24:6 (2011) 289-293.
31. TICHOTA, D.M.; SILVA, A.C.; SOUSA LOBO, J.M.; AMARAL, M.H. - Design, characterization, and clinical evaluation of argan oil nanostructured lipid carriers to improve skin hydration. *International Journal of Nanomedicine*. ISSN 11782013. 9:1 (2014) 3855-3864.
32. BOUCETTA, K.Q.; CHARROUF, Z.; AGUENAOU, H.; DEROUICHE, A.; BENSOUDA, Y. - Does Argan oil have a moisturizing effect on the skin of postmenopausal women? *Skin Research and Technology*. ISSN 0909752X. 19:3 (2013) 356-357.
33. ZILLICH, O.V.; SCHWEIGGERT-WEISZ, U.; EISNER, P.; KERSCHER, M. - Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. *International Journal of Cosmetic Science*. 2015 1-10.

34. PARK, N.H.; PARK, J.S.; KANG, Y.G.; BAE, J.H.; LEE, H.K.; YEOM, M.H.; CHO, J.C.; NA, Y.J. - Soybean extract showed modulation of retinoic acid-related gene expression of skin and photo-protective effects in keratinocytes. *International Journal of Cosmetic Science*. ISSN 01425463. 35:2 (2013) 136-142.
35. ROBINSON, D.M.; AASI, S.Z. - Cosmetic concerns and management strategies to combat aging. *Maturitas*. ISSN 03785122. 70:3 (2011) 256-260.
36. SHETTY, M K. - Guidelines on the use of botulinum toxin Type A. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. Vol.74 (2008) 13-22.
37. BIOATLAS, I.C. - New Phytocosmetic Products That Are Efficient for Care and Beauty. *Proceeding of the International Conference BIOATLAS* . 2010 109-113.
38. HUNT, K.J.; HUNG, S.K.; ERNST, E. - Botanical extracts as anti-aging preparations for the skin: A systematic review. *Drugs and Aging*. ISSN 1170229X. 27:12 (2010) 973-985.
39. Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de Setembro. [accedido a 15 de Maio de 2015]. Disponível na Internet:
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_V/TITULO_V_CAPITULO_I/115-A_DL_189_2008_5Alt-A.pdf
40. MISHRA, A.K.; MISHRA, A.; CHATTOPADHYAY, P. - Herbal cosmeceuticals for photoprotection from ultraviolet B radiation: A review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. ISSN 15965996. 10:3 (2011) 351-360.
41. CHEN, L.; HU, J.Y.; WANG, S.Q. - The role of antioxidants in photoprotection: A critical review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. ISSN 01909622. 67:5 (2012) 1013-1024.
42. BAXTER, R.A. - Anti-aging properties of resveratrol: Review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. ISSN 14732130. 7:1 (2008) 2-7.
43. KANLAYAVATTANAKUL, M.; LOURITH, N. - An update on cutaneous aging treatment using herbs. *Journal of Cosmetic and Laser Therapy*. ISSN 1476-4172. (2015) 1-31.
44. CRONIN, H.; DRAELOS, Z.D. - Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *Journal of Cosmetic Dermatology*. ISSN 14732130. 9:3 (2010) 218-225.

45. BAXTER, R. A. - Anti-aging properties of resveratrol: Review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. *Journal of Cosmetic Dermatology*. ISSN 14732130. 7:1 (2008) 2-7.
46. PINNELL, S.R. - Cutaneous photodamage, oxidative stress, and topical antioxidant protection. *Journal of the American Academy of Dermatology*. ISSN 01909622. 48:1 (2003) 1-19.
47. STALLINGS, A.F.; LUPO, M.P. - Practical uses of botanicals in skin care. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. ISSN 19412789. 2:1 (2009) 36-40.
48. HSU, S. - Green tea and the skin. *Journal of the American Academy of Dermatology*. ISSN 01909622. 52:6 (2005) 1049-1059.
49. GUPTA, VINAY K.; MALHOTRA, SEEMA - Pharmacological Attribute of Aloe Vera: Revalidation through Experimental and Clinical Studies. *Ayu*. 33:2 (2012) 193-196
50. HUANG, Z.R.; HUNG, C.F.; LIN, Y.K.; FANG, J.Y. - In vitro and in vivo evaluation of topical delivery and potential dermal use of soy isoflavones genistein and daidzein. *International Journal of Pharmaceutics*. ISSN 03785173. 364:1 (2008) 36-44.
51. TARAI, B.; DAS, P.; KUMAR, D. - Recurrent Challenges for Clinicians : Emergence of Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* , Vancomycin Resistance , and Current Treatment Options. *Journal of Laboratory Physicians*. 5:2 (2013) 71-78.
52. KORÁČ, R.; KHAMBHOLJA, K. - Potential of herbs in skin protection from ultraviolet radiation. *Pharmacognosy Reviews*. 5:10 (2011) 164-173.
53. HAMMAN, J. - Composition and Applications of *Aloe vera* Leaf Gel. *Molecules*. ISSN 1420-3049. 13(2008) 1599-1616.
54. DAL'BELO, S.E.; RIGO GASPAR, L.; MAIA CAMPOS, P.M.B.G. - Moisturizing effect of cosmetic formulations containing *Aloe vera* extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. *Skin Research and Technology*. ISSN 0909752X. 12:4 (2006) 241-246.
55. FOX, L.; DU PLESSIS, J.; GERBER, M.; VAN ZYL, S.; BONESCHANS, B.; HAMMAN, J. - In Vivo skin hydration and anti-erythema effects of *Aloe vera*, *Aloe ferox* and *Aloe marlothii* gel materials after single and multiple applications. *Pharmacognosy Magazine*. 10(2014) 392-403.

56. HWANG, E.; KIM, S.H.; LEE, S.; LEE, C.H.; DO, S.G.; KIM, J.; KIM, S.Y. - A comparative study of baby immature and adult shoots of *Aloe vera* on UVB-induced skin photoaging in vitro. *Phytotherapy Research*. ISSN 0951418X. 27:12 (2013) 1874-1882.
57. TAKAHASHI, M.; KITAMOTO, D.; ASIKIN, Y.; TAKARA, K.; WADA, K. - Liposomes encapsulating *Aloe vera* leaf gel extract significantly enhance proliferation and collagen synthesis in human skin cell lines. *Journal of oleo science*. ISSN 1345-8957. 58:12 (2009) 643-650.
58. MONFALOUTI, H.E.; GUILLAUME, D.; DENHEZ, C.; CHARROUF, Z. - Therapeutic potential of argan oil: A review. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. ISSN 00223573. 62:12 (2010) 1669-1675.
59. GUILLAUME, D.; CHARROUF, Z. - Argan oil. *Alternative Medicine Review*. ISSN 10895159. 16:3 (2011) 275-279.
60. VILLAREAL, M.O.; KUME, S.; BOURHIM, T.; BAKHTAOUI, F.Z.; KASHIWAGI, K.; HAN, J.; GADHI, C.; ISODA, H. - Activation of MITF by argan oil leads to the inhibition of the tyrosinase and dopachrome tautomerase expressions in B16 murine melanoma cells. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. ISSN 1741427X. 2013(2013).
61. LYBBERT, T. J. - Patent disclosure requirements and benefit sharing: A counterfactual case of Morocco's argan oil. *Ecological Economics*. ISSN 09218009. 64:1 (2007) 12-18.
62. ADLOUNI, A. - L'huile d'argan, de la nutrition à la santé. *Phytotherapie*. ISSN 16248597. 8:2 (2010) 89-97.
63. SUGGS, A.; OYETAKIN-WHITE, P.; BARON, E.D. - Effect of Botanicals on Inflammation and Skin Aging: Analyzing the Evidence. 13:3(2014) 168-176.
64. GUILLAUME, D.; CHARROUF, Z. - Argan oil and other argan products: Use in dermocosmetology. *European Journal of Lipid Science and Technology*. ISSN 14387697. 113:4 (2011) 403-408.
65. MISHRA, A.K., MISHRA, A., VERMA, A., CHATTOPADHYAY, P. - Effects of Calendula essential oil-based cream on biochemical parameters of skin of albino rats against ultraviolet B radiation. *Scientia Pharmaceutica*. ISSN 00368709. 80:3 (2012) 669-683.
66. SAFDAR, W.; MAJEED, H.; NAVEED, I.; KAYANI, W.K.; AHMED, H.; HUSSAIN, S.; KAMAL, A. - Pharmacognostical Study of the Medicinal Plant *Calendula Officinalis* L. Family Compositae. 1:2 (2010) 108-116.

67. MISHRA, A.K.; MISHRA, A.; CHATTOPADHYAY, P. - Assessment of physical stability and photoprotective activity of topical formulations added with calendula oil. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*. ISSN 15982386. 12:1 (2012) 35-40.
68. AKHTAR, N.; KHAN, B.A.; HAJI, M.; KHAN, S.; RASOOL, F.; MAHMOOD, T.; RASUL, A. - Evaluation of various functional skin parameters using a topical cream of *Calendula officinalis* extract. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. ISSN 19960816. 5:2 (2011) 199-206.
69. ANDERSEN, F.A.; BERGFELD, W.F.; BELSITO, D.V; HILL, R.A; KLAASSEN, C.D.; LIEBLER, D.C.; MARKS, J.G.; SHANK, R.C.; SLAGA, T.J.; SNYDER, P.W. - Final report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel amended safety assessment of *Calendula officinalis*-derived cosmetic ingredients. *International journal of toxicology* . ISSN 1091-5818. 29:6 Suppl (2010) 221S-43.
70. HONG, Y.H.; JUNG, E.Y.; SHIN, K.S.; YU, K.W.; CHANG, U.J.; SUH, H.J. - Tannase-converted green tea catechins and their anti-wrinkle activity in humans. *Journal of Cosmetic Dermatology*. ISSN 14732130. 12:2 (2013) 137-143.
71. KATIYAR, S.K.; AFAQ, F.; PEREZ, A.; MUKHTAR, H. - Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation-induced oxidative stress. *Carcinogenesis*. ISSN 0143-3334. 22:2 (2001) 287-294.
72. NICHOLS, J.A.; KATIYAR, S.K. - Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. *Archives of Dermatological Research*. ISSN 03403696. 302:2 (2010) 71-83.
73. FITTON, J.; DELL'ACQUA, G.; GARDINER, V.A.; KARPINIEC, S.; STRINGER, D.; DAVIS, E. - Topical Benefits of Two Fucoïdan-Rich Extracts from Marine Macroalgae. *Cosmetics*. ISSN 2079-9284. 2:2 (2015) 66-81.
74. HITTON, J.H.; IRHIMEH, M.; FALK, N. - Macroalgal Fucoïdan Extracts: A New Opportunity for Marine Cosmetics. *Cosmetics and Toiletries Magazine*. 122 (2007) 55-64.
75. SÜDEL, K.M.; VENZKE, K.; MIELKE, H.; BREITENBACH, U.; MUNDT, C.; JASPERS, S.; KOOP, U.; SAUERMANN, K.; KNUSSMAN-HARTIG, E.; MOLL, I.; GERCKEN, G.; YOUNG, A.R.; STÄB, F.; WENCK, H.; GALLINAT, S. - Novel aspects of intrinsic and extrinsic aging of human skin: beneficial effects of soy extract. *Photochemistry and photobiology*. ISSN 0031-8655. 81:3 (2005) 581-7.
76. MOYANO-MENDEZ, J.R.; FABBROCINI, G.; DE STEFANO, D.; MAZZELLA, C.; MAYOL, L.; SCOGNAMIGLIO, I.; CARNUCCIO, R.; AYALA, F.; LA ROTONDA, M.I.; DE ROSA, G.-

Enhanced antioxidant effect of trans-resveratrol: potential of binary systems with polyethylene glycol and cyclodextrin. *Drug development and industrial pharmacy*. ISSN 1520-5762. 9045(2013) 1-8.

77. SARAF, S.; KAUR, C. - Phytoconstituents as Photoprotective Novel Cosmetic Formulations. *Pharmacognosy Reviews*. 4:7 (2010) 1-11.

78. FARRIS, PATRICIA; YATSKAYER, MARGARITA; CHEN, NANNAN; KROL, YEVGENIY; ORESAJO, CHRISTIAN - Evaluation of Efficacy and Tolerance of a Nighttime Topical Antioxidant Containing Resveratrol, Baicalin, and Vitamin E for Treatment of Mild to Moderately Photodamaged Skin. 13:12 (2014) 1467-1472.

79. CHACHAY, V.S.; KIRKPATRICK, C.M.J.; HICKMAN, I.J.; FERGUSON, M.; PRINS, J.B.; MARTIN, J.H. - Resveratrol - pills to replace a healthy diet? *British Journal of Clinical Pharmacology*. ISSN 03065251. 72:1 (2011) 27-38.

80. NDIAYE, M.; PHILIPPE, C.; MUKHTAR, H.; AHMAD, N. - The grape antioxidant resveratrol for skin disorders: Promise, prospects, and challenges. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. ISSN 00039861. 508:2 (2011) 164-170.

81. LEE, T.H.; SEO, J.O.; BAEK, S.H.; KIM, S.Y. - Inhibitory effects of resveratrol on melanin synthesis in ultraviolet B-induced pigmentation in guinea pig skin. *Biomolecules and Therapeutics*. ISSN 19769148. 22:1 (2014) 35-40.

82. LUCAS-ABELLÁN, C.; MERCADER-ROS, M.T.; ZAFRILLA, M.P.; FORTEA, M.I.; GABALDÓN, J. A.; NÚÑEZ-DELICADO, E. - ORAC-fluorescein assay to determine the oxygen radical absorbance capacity of resveratrol complexed in cyclodextrins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. ISSN 00218561. 56:6 (2008) 2254-2259.

83. CAUDALIE – Live older, younger, more than a dream, a reality – Resveratrol is at the heart of many research projects on aging. Scientific conference, 2013.