



ANTIOXIDANTES COM POTENCIAL EFEITO FOTOPROTETOR: REVISÃO DE LITERATURA.

ANTIOXIDANTS WITH POTENTIAL PHOTOPROTECTIVE EFFECT:
LITERATURE REVIEW.

DOI [10.5281/zenodo.10418611](https://doi.org/10.5281/zenodo.10418611)

LEANDRO DA SILVA¹, PROFESSOR MESTRE PELA
UNIVERSIDADE FEEVALE.
E-MAIL: LSBIOMEDICO@GMAIL.COM

KATHARINE KUNZ², UNIVERSIDADE FEEVALE.
E-MAIL: KATHARINEKUNZZ@GMAIL.COM

RESUMO

A pele humana é exposta a diversas agressões ambientais, entre as quais, a radiação solar. Os efeitos biológicos podem induzir a queimaduras solares, discromias, envelhecimento cutâneo e cancro. A exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV) acarreta no desenvolvimento de espécies reativas de oxigênio que são altamente prejudiciais em razão de possuir a capacidade de desestruturar proteínas e causar danos moleculares. Sendo necessária a utilização dos protetores solares como bloqueadores da radiação UV e os antioxidantes como combatentes aos radicais livres gerados pela radiação UV. **Metodologia:** Revisão bibliográfica de artigos publicados de 2002 à 2022, nas bases de dados PubMed, Scielo e Google acadêmico.

Resultados: Foram encontrados 15 estudos que comprovem a eficácia dos antioxidantes como fotoprotetores.

Porém necessita-se de mais estudos que correlacionem à utilização destes antioxidantes em paralelo aos protetores solares tópicos como finalidade de se obter a fotoproteção.

Conclusão: Os antioxidantes citados na pesquisa em exibição agem como contribuintes dos filtros solares tópicos na proteção solar.

Palavras chaves: antioxidantes; radiação UV; fotoproteção; estresse oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Human skin is exposed to various environmental aggressions, including solar radiation. Biological effects can lead to sunburn, dyschromia, skin aging and cancer. Excessive exposure to ultraviolet (UV) radiation leads to the development of reactive oxygen species that are highly harmful due to their ability to disrupt proteins and cause molecular damage. It is necessary to use sunscreens as blockers of UV radiation and antioxidants as fighters against free radicals generated by UV radiation. Methodology: Bibliographic review of articles published from 2002 to 2022 in PubMed, Scielo and Google academic databases. Results: 15 studies were found that prove the effectiveness of antioxidants as photoprotectors. However, further studies are needed to correlate the use of these antioxidants in parallel with topical sunscreens in order to obtain photoprotection. Conclusion: The antioxidants cited in the research on display act as contributors to topical sunscreens in sun protection.

Keywords: antioxidants; UV radiation; photoprotection; oxidative stress.

INTRODUÇÃO

A exposição à radiação ultravioleta (UV) pode causar danos ao ácido desoxirribonucléico (DNA), inflamação e imunossupressão, além de gerar espécies reativas de oxigênio (EROs). As EROs são altamente prejudiciais, uma vez que têm a capacidade de desestruturar proteínas e causar reações em cadeia que levam à degradação de biomoléculas, incluindo o encurtamento e deterioração dos telômeros, danos mitocondriais, degradação de membranas e oxidação de proteínas estruturais e enzimáticas (BOSCH R, et al, 2015).

Embora a população utilize os protetores solares para prevenir danos à pele e câncer induzidos por UV, a prevalência de carcinoma continua a aumentar a cada ano. Isto sugere que os protetores solares comercialmente disponíveis podem não estar sendo utilizados da forma adequada ou não são completamente eficazes (BODE AM, ROHE, 2020). A crescente incidência de câncer de pele não melanoma tem gerado debates sobre a

eficácia dos protetores solares na prevenção de danos à pele e carcinoma cutâneo de células escamosas. Embora o uso de protetores solares esteja se tornando cada vez mais comum em todo o mundo, a prevalência de patologias relacionadas à exposição solar, principalmente o melanoma maligno, continua aumentando (RUSZKIEWICZ JA, et al, 2017).

A pesquisa, portanto, é importante visto que as tecnologias empregadas até o momento e verificado no referencial bibliográfico apenas aponta a alternativa de uso de protetor solar químico e físico, não mencionando estudos que correlacionem a possível utilização dos antioxidantes como fontes promissoras de proteção solar e contra patologias associadas, em paralelo aos fotoprotetores físicos e químicos tópicos.

MATERIAIS E

MÉTODOS

O estudo se embasou em uma revisão bibliográfica retrospectiva. A pesquisa foi realizada por livros e pelos periódicos disponíveis nas principais

bases de dados em saúde: Scielo, Pubmed, Google Acadêmico. Para a efetuação do estudo, os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) foram utilizados: Ultraviolet radiation, antioxidant, oxidative stress, sunscreening agents, resveratrol, *Camellia sinensis*, *Olea europaea* L. De maneira complementar foi realizado termos de busca livre, sendo eles: *Polypodium leucotomos* e astaxanthin, (Tabela 1). Abrangendo o período de busca 2002-2022, nos idiomas português e inglês. Para os critérios de

elegibilidade, foram considerados de inclusão: artigos originais, ensaios clínicos, caso controle, revisão sistemática, metanálise, monografia, estudos em animais, in vitro e em pacientes adultos, e os de não inclusão foram: relatos de caso, artigo de opinião e cartas ao editor. Bem como aqueles que não atendem os critérios de inclusão citados acima.

TABELA 1: Combinação de descritores para busca de artigos.

Posterior à seleção dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e a escolha de termos livres utilizados para complementar a pesquisa. Foram oito combinações utilizadas nas buscas realizadas nas bases de dados indicada.

1: "Oxidative stress" AND "Ultraviolet radiation"
2: "Ultraviolet radiation" AND "Sunscreening agents"
3: "Sunscreening agents" AND "Antioxidant"
4: "Ultraviolet radiation" AND "Resveratrol" AND "Antioxidant"
5: "Ultraviolet radiation" AND " <i>Camellia sinensis</i> " AND "Antioxidant"
6: "Ultraviolet radiation" AND " <i>Polypodium leucotomos</i> " AND "Antioxidant"
7: "Ultraviolet radiation" AND "Astaxanthin" AND "Antioxidant"
8: "Ultraviolet radiation" AND " <i>Olea europaea</i> L." AND "Antioxidant"

PELE E O ESTRESSE GERADO

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha uma função essencial na proteção do corpo humano, graças à sua característica impermeável. É composta por três camadas, sendo elas, a epiderme, derme e hipoderme (D'AVILLA L, 2020).

A poluição e exposição aos raios ultravioleta (UV) sem proteção são os agressores externos mais frequentes que afetam a pele. Além disso, fatores como o estresse, doenças e alimentação inadequada também podem causar efeitos prejudiciais à pele, que vão além do aspecto estético, comprometendo a sua função (FREITAS LR, 2022). A interação da pele com o meio ambiente é um fator determinante para as mudanças que ocorrem ao longo do tempo, sendo mais relevante do que a predisposição genética (SILVA SAM; KOHN BM; LEONARDI GR, 2017).

Embora o sol exerça uma atividade importante para a saúde, existem fatores no organismo que requerem exposição solar para alcançar o equilíbrio homeostático. No entanto, é importante destacar que para usufruir dos benefícios do sol, é necessária a exposição à radiação solar, o que pode apresentar

riscos à saúde da pele (REBELO E, et al, 2018).

A extensão do dano à pele está diretamente relacionada à duração da exposição solar, bem como às variações sazonais na intensidade dos raios solares incidentes, localização geográfica e fatores dependentes do hospedeiro, incluindo idade, cor da pele, comportamento e estado imunológico (KIRIIRI G; MWANGI AN; MARU SM, 2019). Assim como a exposição ao sol para obter-se a síntese da vitamina D (HOLICK M, 2010).

Entretanto a exposição cumulativa à radiação UV pode levar ao desenvolvimento de reações químicas e morfológicas complexas na pele. Acarretando ao surgimento de espécies reativas de oxigênio (EROs), espessamento da camada espinhosa, envelhecimento precoce, alterações químicas e histológicas, dentre outros (FREITAS LR, 2022).

RADIAÇÃO UV

É sabido que a radiação UV pode ser benéfica para a saúde, pois ela estimula a produção da vitamina D₃ (coleciferol), envolvida no metabolismo ósseo e no funcionamento do sistema imunológico. Além disso, é utilizada no tratamento de doenças de

pele como psoríase e vitiligo e quando a exposição solar é realizada de forma regular e controlada, é chamada de fototerapia (BALOGH TS, et al, 2011).

O Brasil é um país com altos níveis de radiação UV, especialmente em condições de céu claro e está entre os países com a maior incidência de câncer de pele no mundo. Portanto, é crucial que a população tenha acesso e conhecimento sobre a distribuição do índice UV no país para a diminuição do problema do câncer de pele (ADDOR FAS, et al, 2022).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a dose diária recomendada de radiação UV a que uma pessoa deve ser exposta é de 108 J/m², equivalendo à 18 minutos (SCHALKA S, et al, 2014). Entretanto, de acordo com o livro publicado de Michael Holick, a quantidade de exposição solar adequada para a síntese de vitamina D tem de ser medida através da dose eritematogênica mínima (DEM) sendo o valor subdividido de 25-50%, ou seja, um indivíduo que obtém 1 DEM através de 30 minutos de exposição, a quantidade tempo de exposição solar adequada para ele é de, no mínimo, 7,5 à 15 minutos, no máximo. Sendo assim, há uma variabilidade na quantidade necessária de exposição solar para a síntese de vitamina D (HOLICK M, 2010).

A pele humana está continuamente exposta a este estressor externo, a qual tem sido demonstrada como um fator contribuinte para danos no DNA, estresse oxidativo, inflamação, pigmentação e supressão da resposta imune (MACHIN MA; RUSSEL EV; LATIMER JA, 2013). A radiação UV também pode danificar as camadas lipídicas e proteínas, prejudicando sua função de barreira impermeável à água (SOTTO A, et al, 2020).

Diferentes células localizadas em diversas camadas da pele interagem com a radiação UV à medida que ela penetra, dependendo do seu comprimento de onda (BORGES AMR, 2017). Divide-se em três tipos, de acordo com os comprimentos de onda: A ($\lambda=315-400$ nm) (RUSZKIEWICZ JA, et al, 2017), B ($\lambda=320-280$ nm) e C (280 - 100 nm). As duas primeiras são causa de fotoenvelhecimento e como tal é importante a proteção contra elas (BORGES AMR, 2017).

Quando a pele é exposta à radiação UV em excesso, diferentes componentes presentes nela, como a melanina, DNA, RNA, proteínas e alguns aminoácidos aromáticos absorvem a luz. A absorção desencadeia reações fotoquímicas distintas e provoca interações secundárias, envolvendo EROs, que resulta em efeitos prejudiciais

(BALOGH TS, et al, 2011). Além disso, os raios UV induzem dilatação dos vasos sanguíneos dérmicos, hiperpermeabilidade vascular, edema cutâneo, hiperplasia, infiltração de leucócitos e aumento de citocinas pró-inflamatórias (RODRÍGUEZ LM, et al, 2022).

O DNA é um dos principais alvos da radiação UV. As pirimidinas sofrem modificações fotoquímicas, resultando em dímeros de ciclobutano e demais subprodutos que são reparados, fisiologicamente, por enzimas específicas. ABC excinuclease, DNA polimerase I e DNA ligase são exemplos de enzimas que participam do sistema de reparo do DNA (BALOGH TS, et al, 2011). Embora ocorram diversos mecanismos endógenos que salvaguardam a pele dos danos causados pela radiação solar, como os mecanismos de reparo do DNA citados, há também: um aumento da espessura da epiderme, antioxidantes, apoptose celular e a melanogênese, mas, o excesso de exposição solar pode comprometer estes mecanismos de defesa e reparo e levar a mutações e consequentemente aumentam o risco de desenvolvimento de células malignas (REBELO EB, et al, 2018).

A radiação UVA, que compõe cerca de 90% da radiação solar que

alcança a superfície terrestre, não é absorvida pela camada de ozônio (RUSZKIEWICZ JA, et al, 2017). É a onda responsável pelo bronzeado, justamente por induzir uma maior rapidez na pigmentação da pele e por penetrar na pele em maior profundidade do que a radiação UVB (BORGES AMR, 2017). Outro fator que diferencia as ondas é que na radiação UVA, não é induzido o eritema imediatamente, o que dificulta a percepção da superdosagem. A radiação UVA, mesmo sendo menos energética que a UVB, pode causar mutações e câncer indiretamente, formando radicais livres. Além de ser a radiação mais constante, durante o dia, especialmente entre as oito e dezessete horas (ADDOR FAS, et al, 2022).

Com base nas interações fotobiológicas com o DNA, a radiação UVA é dividida em UVA1 curto (315–340 nm) ou UVA2 longo (340–400 nm). A radiação UVA1 induz danos epidérmicos e dérmicos, alterações na expressão gênica e proteica de vias biológicas essenciais e geração de EROs (ADDOR FAS, et al, 2022).

Entretanto, apesar dos danos celulares gerados pela radiação UVA, quanto o menor o comprimento de onda de UV, maior o efeito biológico, desse modo, acredita-se que o UVB seja mais prejudicial à pele do que UVA

(MACHIN MA; RUSSEL EV; LATIMER JA, 2013).

Devido à sua alta energia, a radiação UVB consegue atravessar a epiderme e atingir a derme superior onde interage com células cromóforos, resultando em danos ao DNA e aumento do estresse oxidativo (CAVINATO M, 2017).

A radiação UVB é caracterizada por possuir comprimento de onda inferior e maior quantidade de energia, interagindo diretamente com o DNA. A radiação UVB também pode induzir a múltiplos efeitos sobre o sistema imunológico, que juntos desempenham neoplasias induzidas por UV (NICHOLS JA; KATIYAR SK, 2010).

Sem pretensão de esgotar o assunto, também é relevante saber que a luz visível e a infravermelha também contribuem para a produção de radicais livres e assim induzem a danos ao DNA indiretamente (BALOGH TS, et al, 2011).

FOTOPROTEÇÃO

Conforme a Resolução RDC nº 30 de 1º de junho de 2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define-se como protetor solar qualquer produto cosmético que tenha a finalidade principal ou exclusiva a

proteção da pele e dos lábios contra a radiação UVA e UVB, por meio da absorção, dispersão ou reflexão da radiação (SANTOS CMS; SOUZA PHG, 2017). A fotoproteção é composta por um conjunto de medidas para reduzir a exposição solar, a fim de evitar o desenvolvimento de cânceres de pele, envelhecimento precoce e fitofotodermatose, por exemplo (D'AVILA L, 2020).

A camada de ozônio absorve completamente a radiação UVC, e é eficiente em proteger a radiação UVB, porém praticamente não absorve a radiação UVA. Quando a radiação UV não é absorvida pelo ozônio pode penetrar na areia ou na neve e atingir a pele. Cerca de 85% de reflexão é gerada na neve a partir da radiação UVB (BALOGH TS, et al, 2011).

A fim de proteger a pele contra os efeitos bioquímicos induzidos pela radiação solar, existem medidas que podem ser adotadas incluindo a utilização de roupas, óculos de sol e chapéus, bem como o uso de formulações cosméticas contendo filtros solares. Estes produtos são classificados em filtros solares físicos ou inorgânicos e filtros solares químicos ou orgânicos (MOURA MMV, 2020).

O nível de proteção contra as radiações solares proporcionado pelos

filtros solares é atualmente representado pelo Fator de Proteção Solar (FPS), sendo um número que indica a proteção solar oferecida. É calculado como a razão entre a quantidade de energia UV necessária para causar o eritema na pele com o uso do protetor solar em análise e a quantidade necessária para causar o eritema sem proteção solar. Esta quantidade de energia é medida em Joules/cm² e é conhecida como dose eritematógena mínima (DEM). A DEM é a quantidade mínima de energia UV necessária para produzir a primeira reação eritematógena perceptível identificada por profissional habilitado e treinado (BALOGH TS, et al, 2011).

Os filtros solares químicos funcionam por meio do mecanismo de absorção, em que eles interferem na radiação solar incidente. Quando um fóton é absorvido, há um aumento no estado de excitação da molécula do filtro solar. Quando a molécula retorna ao seu estado não excitado, a energia é liberada em um comprimento de onda maior. Este processo ocorre devido à composição dos filtros, que geralmente apresentam compostos aromáticos contendo grupos carboxílicos com um grupo doador de elétrons na posição orto ou para do anel (MOURA MMV, 2020). As formulações de filtros solares químicos são geralmente à base de álcool, lipofílicas

ou uma combinação de ambos, o que pode facilitar a entrega de ativos no estrato córneo. Estes filtros, porém, podem causar reações alérgicas como dermatite de contato e manchas na pele, o que limita a sua porcentagem nas formulações, de acordo com as normas regulatórias. Em alguns países, como no caso da oxibenzona (BP3), que frequentemente desencadeia reações de hipersensibilidade, é exigido que estes produtos, contendo o composto, tenham um aviso. Além disso, a eficácia da proteção pode variar dependendo do tamanho das partículas, que podem proporcionar tanto reflexão quanto absorção dos raios solares (BALOGH TS, et al, 2011).

O dióxido de titânio e o óxido de zinco resultam em grande absorção semicondutora de radiação UV e refletem e espalham a radiação na região do visível e UV. Por isso, são considerados os filtros físicos mais eficientes, justificando o emprego destas substâncias com maior frequência nas preparações solares (CABRAL LDS; PEREIRA SO; PARTATA AK, 2013). Entretanto, os filtros inorgânicos podem possuir um desenvolvimento de coloração opaca esbranquiçada sobre a pele após aplicação, favorecimento da comedogênese e transferência para vestimentas, comprometendo a eficácia

fotoprotetora (BALOGH TS, et al, 2011).

Para melhorar a textura, a cobertura e a sensação dos protetores solares, o dióxido de titânio é frequentemente processado em nanopartículas, mantendo suas propriedades ópticas essenciais para proteger a pele dos raios UV (YAMADA M; MOHAMMED Y; PROW TW, 2020). Uma das principais preocupações ao usar protetores solares contendo nanopartículas é o aumento da penetração devido à diminuição do tamanho. Duas questões de pesquisa sobre nanopartículas prevalecem na literatura disponível: a que profundidade elas são lançadas, e como eles interagem com as células circundantes da pele (YAMADA M; MOHAMMED Y; PROW TW, 2020).

O potencial de toxicidade de nanopartículas em fotoprotetores é resultado do tamanho das mesmas, da habilidade em escapar dos mecanismos de defesa imunológica, da habilidade em formar complexos com proteínas e, principalmente, da habilidade em induzir à formação de radicais livres (BALOGH TS, et al, 2011). De acordo com a literatura, a BP-3, é absorvida pela pele em uma extensão maior do que se pensava anteriormente. Isso pode resultar em uma significativa

disponibilidade sistêmica. Além disso, existem dados que indicam a presença de BP-3 em leite materno humano, líquido amniótico, urina e plasma sanguíneo. Alguns estudos também sugerem efeitos estrogênicos e antiandrogênicos dessa substância. No entanto, a importância clínica desses achados ainda não está claramente estabelecida (ADDOR FAZ, et al, 2022).

De acordo com (SILVA LS; MONTEIRO, MSSB, 2016), os estudos demonstram que as nanopartículas presentes nos filtros solares tópicos são isentas de risco, não atravessando o estrato córneo, garantindo segurança na aplicação.

Portanto, sabe-se que os protetores solares são eficazes na proteção contra uma variedade de patologias relacionadas aos raios UV, como queimaduras solares, ceratoses actínicas, carcinomas de células escamosas e melanomas. Porém, infelizmente, apesar do aumento contínuo da utilização de protetor solar em escala global, tem sido observado um aumento na incidência de melanoma maligno (RUSZKIEWICZ JA, 2017).

Logo, questiona-se a utilização dos protetores solares tópicos pela a população em geral, no que tange a quantidade de produto a ser aplicado e se há outras maneiras alternativas que

possibilitem a fotoproteção, garantindo a efetividade contra o aumento do melanoma maligno.

ESTRESSE OXIDATIVO

O conceito global refere-se a um desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes que favorece os oxidantes. Este desequilíbrio pode prejudicar a sinalização e o controle das moléculas, levando a danos moleculares. Desde sua formulação original em 1985, o conceito evoluiu para incluir novas descobertas sobre o papel da sinalização redox. A ideia principal é que, no sistema metabólico aberto, há um equilíbrio redox estável mantido em um determinado ponto de referência, que fornece um tom redox basal, e quando ocorre uma mudança deste equilíbrio, é considerado um estresse oxidativo e pode iniciar um estresse metabólico (SIES HELMUT, 2020).

A oxidação desempenha um papel crucial em nosso metabolismo e na vida aeróbica, e os radicais livres são gerados naturalmente ou como consequência de disfunções biológicas. Estes radicais possuem um elétron desemparelhado e quando este elétron está presente em átomos de oxigênio ou nitrogênio, são denominados espécies reativas, podendo

ser de oxigênio (EROs) ou nitrogênio (ERNs) (BARREIROS ALBS; DAVID JM; DAVID JP, 2006).

Os radicais livres promovem reações com substratos biológicos, resultando em danos às biomoléculas e impactando a saúde humana. Os danos mais graves ocorrem no DNA e RNA (ácido ribonucléico), e a mutação pode acontecer quando a cadeia do DNA é quebrada e realocada, alterando a ordem de suas bases e levando ao acúmulo de bases danificadas. Esta condição tem uma alta probabilidade de desencadear uma oncogênese. Pode haver um encurtamento e deterioração dos telômeros, danos mitocondriais, degradação de membranas e oxidação de proteínas estruturais e enzimáticas. As EROs também promovem a peroxidação dos componentes lipídicos da membrana celular, alteram a estrutura e função de vários sistemas enzimáticos além de promoverem a oxidação de carboidratos (BOSCH R, et al, 2015). Sendo assim, as EROs são nocivas na medida em que desestabilizam outras moléculas e promovem reações em cadeia que danificam biomoléculas rapidamente.

Nas células, as EROs são formadas durante o processo de produção de energia de redução do oxigênio molecular à água. As EROs formadas incluem como os principais radicais:

superóxido (O_2^-) peróxido de hidrogênio (H_2O_2) o radical hidroxila (OH^-) e o oxigênio singlete (1O_2) (SCALIA S; MARCHETTI N; BIANCHI A, 2013).

Dentre as EROs, o oxigênio singlete (1O_2) que desempenha um significativo papel no envelhecimento da pele. Acredita-se que a exposição da pele à luz solar, produza 1O_2 que reage com biomoléculas, resultando na produção de peróxidos e conseqüentemente no surgimento de sulcos e linhas finas na pele (MORI J, et al, 2013). O envelhecimento é devido à degradação do colágeno, sendo a principal proteína da pele e constitui a maior parte do tecido conjuntivo (SCALIA S; MARCHETTI N; BIANCHI A, 2013), e elastina que ocorre por causa das metaloproteínas da matriz (MMPs) que são excretadas pelos fibroblastos dérmicos e queratinócitos epidérmicos e são

estimuladas por citocinas inflamatórias (Figura 1) em resposta à irradiação UV (TOMINAGA K, et al, 2017).

A radiação UV diretamente e por meio de EROs participa das três etapas do processo carcinogênico. Durante a iniciação, produz dano genético por efeito direto no DNA ou pela ativação de outros fatores. Na fase de promoção, favorece a proliferação de células malignas, inibindo os mecanismos de controle imunológico e promovendo instabilidade genômica. Finalmente, também aumenta a progressão e disseminação de tumores, promovendo a liberação de proteases e angiogênese (BOSCH R, et al, 2015).

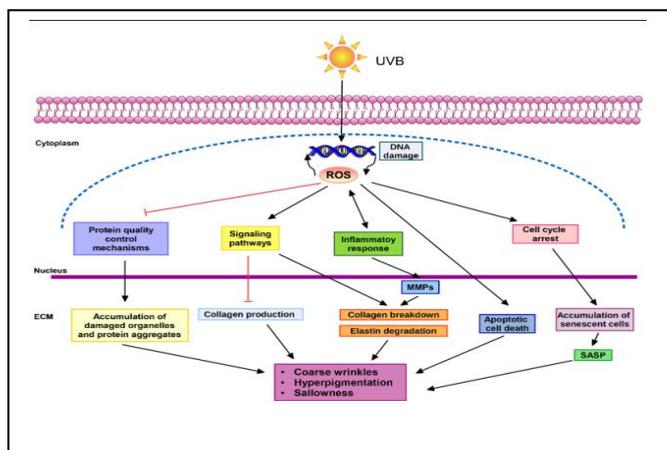


FIGURA 1: Uma visão geral do processo de envelhecimento pelas principais vias afetadas pela exposição prolongada da pele aos raios UVB e como afeta o tecido (CAVINATO M, et al,

Porém, o organismo age através de formas para se proteger contra as EROs e ERNs, algumas delas incluem a defesa enzimática e antioxidantes. Estas defesas podem ser originárias de forma endógeno ou exógena (BARREIROS ALBS; DAVID JM; DAVID JP, 2006).

Portanto, a proteção contra a degradação de colágeno e elastina, importantes para a estrutura da derme e prevenção do envelhecimento, pode ser alcançada através de restrição calórica advindas da má alimentação e aumento da ingestão de antioxidantes (BORGES AMR, 2017).

ANTIOXIDANTES

Antioxidantes são substâncias com concentrações menores do que substrato oxidável, tem a capacidade de diminuir ou prevenir significativamente a oxidação deste substrato. O corpo humano desenvolve sistemas antioxidantes para neutralizar as EROs geradas fisiologicamente em condições normais. Contudo, em presença de patologias ou exposição excessiva à luz solar, pode ocorrer um desequilíbrio na produção de EROs e os sistemas antioxidantes podem não ser suficientes em combater adequadamente estes estresse oxidativo (FREITAS LR, 2022).

Os antioxidantes desempenham um papel fundamental no combate ao envelhecimento da pele, controlando a ação dos radicais livres de duas maneiras principais: através de mecanismos enzimáticos, que previnem e impedem a formação dessas substâncias prejudiciais, dentre eles estão a glutathione, catalase e superóxido de dismutase. E através de compostos vitamínicos não enzimáticos, que são altamente antioxidantes. Esses compostos são amplamente utilizados em tratamentos estéticos e também podem ser consumidos para promover

uma pele saudável (LIMA AF; SANTANA ECJ; MOREIRA JAR, 2018).

Atualmente, diversos trabalhos investigam a ação dos antioxidantes na fotoproteção. Vários antioxidantes administrados sistemicamente ou topicamente como alimentos enriquecidos e suplementos fornecem fotoproteção, incluindo flavonoides, carotenóides, tocoferóis e vitamina C (HENRICH U, et al, 2011).

Além de possivelmente auxiliar na fotoestabilização de filtros UV, os antioxidantes tópicos reduzem a produção de EROs, citocinas e a expressão de MMPs de matriz tipo 1 após irradiação UV e luz visível. Assim, não são considerados protetores solares, mas são aditivos interessantes para estabilizar e atenuar o efeito oxidativo da radiação UV (BOSCH R, et al 2015).

Enquanto os protetores solares são projetados para atuar na superfície da pele como escudos protetores, os antioxidantes são projetados para funcionar tanto na superfície quanto nas camadas de células viáveis da pele (ADDOR FAS. et al, 2022). Alguns estudos de proteção solar foram projetados para neutralizar o dano celular por filtros UV químicos, adicionando antioxidantes ou efeitos anti-inflamatórios com

ativos. (FREITAS JV; PRAÇA FSG; BENTLEY MVLB; GASPAR LR, 2015).

No Brasil, pesquisas com produtos naturais que buscam um fotoprotetor eficaz com princípios ativos orgânicos, são corroboradas pela Portaria nº 2.960, de 09 de dezembro de 2008, que aprova o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Os produtos são avaliados pela ANVISA, segundo a Resolução RDC nº 47, de 16 de março de 2006 (PAULETTO G, et al, 2017).

Estudos com formulações orais mostraram que, quando tal extrato é administrado por via oral em detrimento das formulações tópicas, existe um maior potencial fotoprotetor contra a radiação UV (BODE AM, ROH E, 2020). As substâncias orais derivadas de extratos naturais e administradas junto com a ingestão de alimentos, ou como suplementos dietéticos, também aumentam a produção de trifosfato de adenosina (ATP), inibem a produção de EROs e diminuem a produção de prostaglandina E2 (PGE2), ajudando, a minimizar o prejuízo estimulado pela luz solar em humanos (PAULETTO G, et al, 2017).

Conseqüentemente, estão sendo desenvolvidos suplementos fotoprotetores orais antioxidantes, que têm o potencial de desempenhar um

papel significativo na prevenção do câncer (PAULETTO G, et al, 2017) e, pelo exposto por demais autores inclusive proteção UV como supra cito acima.

CAMELIA SINENSIS

O chá é a segunda bebida mais consumida no mundo, depois da água. Sendo o chá verde, o chá mais consumido em todo o mundo. É uma infusão da folha de *Camellia sinensis*. Contém principalmente catequinas, incluindo epigallocatequina-3-galato (EGCG) e ácidos fenólicos simples, os quais são conhecidos por proteger contra os danos causados pela exposição solar. Pois, foi feito uma estabilização da EGCG por meio da utilização do filtro UVB solúvel em água, benzofenona-4 (BP-4). E demonstrou que formulações contendo EGCG em combinação com fotoestabilizadores têm potencial promissor no desenvolvimento de produtos tópicos eficazes para tratar os danos causados pelo sol na pele (EUNMIRI R, et al, 2015). Além disso, há relatos epidemiológicos que sugerem que o consumo dessas substâncias pode reduzir o desenvolvimento de certos tipos de tumores.

Sabe-se, a irradiação UV excessiva provoca peroxidação de lipídios nas membranas celulares, levando a geração

adicional de EROs, que podem estimular os melanócitos a produzir melanina em excesso (SCALIA S; MARCHETTI N; BIANCHI A, 2013). O chá verde tem efeito antimelanogênico, pois os polifenóis presentes nele são inibidores da atividade da tirosinase e expressão em melanócitos, inibindo assim a produção de melanina induzida pela irradiação UV (EUNMIRI R, et al, 2015).

O chá verde, portanto, demonstrou ter propriedades antioxidantes, devido ter diversos grupos hidroxila presentes em sua composição química, estas substâncias são capazes de eliminar e reduzir a ação das EROs de se ligar a íons metálicos (SOTTO A, et al, 2020). Outro fator que ocorre através da produção de EROs mediada por irradiação UV, é a indução da transcrição de AP-1, que causa a regulação positiva de MMPs e degradação do colágeno dérmico e das fibras elásticas. No chá verde, os polifenóis podem inibir a oxidação crônica de proteínas induzida por irradiação UV no tecido.

Além disso, o estudo feito por (HENRICH U, et al, 2011), selecionou voluntários a consumiram 1 litro da bebida de chá verde diariamente durante 12 semanas, fornecendo um total de 1402 mg de catequinas do chá. E como conclusão do estudo, os polifenóis presentes no chá verde ofereceram

proteção contra diversos efeitos prejudiciais da irradiação UV, incluindo queimaduras solares, supressão do sistema imunológico.

Já, em relação à aplicabilidade tópica com ECGG foi validado que protege o sistema imunológico cutâneo dos danos causados pela luz solar e previne a expressão de MMPs induzidas pela irradiação UV (SCALIA S; MARCHETTI N; BIANCHI A, 2013). De acordo com (HSU S, 2005) tanto o consumo oral quanto a aplicação tópica de extratos de chá verde fermentado demonstraram uma proteção significativa contra os efeitos danosos dos raios UV.

RESVERATROL

O resveratrol é encontrado nas sementes e cascas da uvas e é produzido nas plantas como uma forma de mecanismo de defesa contra estímulos de estresse exógenos como a luz ultravioleta, infecções fúngicas e exposição à fertilizantes químicos (GUGLEVA V, et al, 2020), com a capacidade de proteger a pele de danos causados pelo fotoenvelhecimento (LIMA AF; SANTANA ECJ; MOREIRA JAR, 2018). Pois, apresenta uma potente atividade antioxidante

ultrapassando inclusive a atividade da vitamina C.

O resveratrol também é um polifenol e pertence a uma classe de compostos lipofílicos, chamados de estilbenos (3,5,40-trihidroxiestilbeno). Apresenta-se sob 2 formas: trans-resveratrol e cis-resveratrol.

Infelizmente, o resveratrol apresenta problemas de instabilidade ao converter-se para sua forma cis, que é menos ativa, especialmente quando exposto à luz UV. Sendo o trans-resveratrol, mais estável e biologicamente ativo (POLONINI HC, et al, 2013). É um agente quimiopreventivo relativamente novo, pois foi isolado pela primeira vez em 1939 por Takaoka. Além disso, evidências apontam para sua atividade promissora na prevenção do câncer de pele (ALVES ARDS, 2015).

O resveratrol permite que haja um aumento da inibição da peroxidação lipídica na epiderme, induzida pelos raios UVB, assim como a inibição da formação de peróxido de hidrogênio (BORGES AMR, 2017). A atividade antioxidante do resveratrol pode estar relacionada ao seu papel como um potencial eliminador de radicais peroxil e superóxido ou à sua capacidade de diminuir a oxidação por meio da inibição enzimática (GUGLEVA V, et al, 2020).

De outra maneira, o resveratrol aumentou as quantidades de vários antioxidantes enzimáticos, incluindo glutatona, peroxidase, e S-transferase (SINGH A; SATI S; MISHRA R, 2016).

De acordo com (GUGLEVA V, et al, 2020), a biodisponibilidade do resveratrol é reduzida quando ingerido oralmente, o que afeta sua eficácia. No entanto, a mesma pesquisa sugere a aplicação tópica como alternativa.

Em relação a sua efetividade como fotoproteção, a pesquisa realizada por (POLONINI, et al, 2013) apresentou análogos de resveratrol, nos quais foram analisados, e como resultado, apontaram que houve aumento de fotoproteção, em amplo espectro. Mas principalmente, contra os raios UVA, que foi concluído como algo de grande êxito, pois é importante no desenvolver do câncer de pele.

Já, o estudo realizado por (FREITAS JV; PRAÇA FSG; BENTLEY MVLB; GASPAR LR, 2015) conclui que a inclusão de antioxidantes nas formulações de protetores solares oferece uma proteção adicional contra a radiação solar. Isso ocorre porque a combinação de antioxidantes tem um efeito sinérgico na atividade antioxidante, proporcionando maior proteção para a pele contra os

danos causados pela radiação ultravioleta

Sabendo que o resveratrol suprime, retarda ou reverte os efeitos deletérios da radiação UV (POLONINI HC, et al, 2013), a obtenção de informações mais detalhadas sobre a rede de sinalização e os pontos de interação influenciados pelo resveratrol pode servir como base para o desenvolvimento de pesquisas inovadoras de descoberta, visando explorar o resveratrol em estratégias de prevenção e proteção contra danos causados pela exposição à luz solar.

POLYPODIUM

LEUCOTOMOS

Planta nativa da América Central e do Sul, os extratos de *Polypodium leucotomos*, da samambaia tropical, contêm uma alta concentração de ácidos fenólicos antioxidantes, por exemplo, ácidos cafeico e ferúlico (SCHALKA S, et al, 2014).

Os efeitos benéficos do extrato de *P. leucotomos* são atribuídos à sua ação antioxidante e com a capacidade de inibir a formação de vasos sanguíneos e remodelação da matriz extracelular (MEI TMS, 2021). Seu mecanismo de ação envolve atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e imunomoduladoras

(BOSCH R, et al, 2015). Estas ações permitem que o extrato de *P. leucotomos* iniba mutações no DNA causadas pela oxidação induzida pela radiação UV, proteja moléculas fotoprotetoras endógenas e o DNA contra a degradação fotoquímica e aumente a capacidade de reparo do DNA danificado (MEI TMS, 2021). Além do extrato desta planta ter mostrado a capacidade de reduzir a DEM, com ação antieritema e antipigmentária, após a exposição à irradiação UV, logo pode beneficiar casos de dermatoses como o melasma (SCHALKA S, et al, 2014).

Tem um papel importante na prevenção da peroxidação lipídica, danos à membrana induzidos por UV, ativação transcricional de fatores pró-inflamatórios AP1 e NF- κ B. Além disso, modula a atividade da MMPs, induzindo o TIMP, inibidor tecidual da MMP, e induz a elastina e o colágeno para neutralizar o envelhecimento da pele e a fotocarcinogênese (BOSCH R, et al, 2015).

Sendo assim, o extrato desta planta oferece proteção contra os efeitos nocivos da irradiação UV, ajudando a reduzir o envelhecimento e eritema, induzido pela exposição solar além de prevenir de doenças relacionadas à hiperpigmentação da pele e melhorar a

textura da pele através da sua ação antioxidante (MEI TMS, 2021).

ASTAXANTINA

A astaxantina (3,3'-dihidroxi- β , β' -caroteno-4,4'-diona) é um carotenóide xantofila natural, um pigmento de cor amarelada, presentes em órgãos vegetais. É encontrado em crustáceos, como camarões e caranguejos e peixes, como salmão e dourada. De acordo com (DOSE J, et al, 2016), a astaxantina sintética não apenas possui propriedades de coloração, mas também demonstra uma significativa capacidade de eliminar radicais livres. As suas propriedades antioxidantes têm sido implicadas na melhora de doenças relacionadas ao estilo de vida e gestão da saúde (TOMINAGA K, et al, 2017). Como um antioxidante natural, a astaxantina exerce efeitos protetores contra lesões de tecidos e órgãos, reduzindo o estresse oxidativo e afetando as atividades de enzimas antioxidantes ou oxidases que, de outra forma, contribuem para a produção de radicais livres (FANG Q, et al, 2017). A astaxantina teve a maior atividade antioxidante quando comparada a vários outros componentes antioxidantes, como licopeno, γ -caroteno γ -tocoferol e coenzima Q10 (MORI J, et al., 2013). De acordo com a atividade fotoprotetora da astaxantina,

no estudo de (TOMINAGA, et al, 2017) foi investigado os efeitos da astaxantina, na deterioração da pele associada ao envelhecimento. E a conclusão foi que o pré e pós-tratamento com astaxantina suprimiu a liberação de citocinas inflamatórias por queratinócitos expostos à irradiação UVB, de maneira dependente da dose. Além disso, a produção de MMP-1 por fibroblastos tratados com meio contendo queratinócitos irradiados com UVB diminuiu de forma dose-dependente. Mostrando ser um bom antioxidante para a proteção da pele da irradiação UV, por também ser capaz de induzir a enzima antioxidante paroxoanase-1 e aumentar as concentrações de glutathione, através do estudo realizado por (DOSE J, et al, 2016).

O estudo de (YOSHIHISA Y, REHMAN MU; SHIMIZU T, 2014) demonstrou contribuir à respeito dos efeitos da astaxantina, por ser capaz de prevenir os danos causados pela exposição à irradiação UVB e UVC, reduzindo a produção de ERNs induzidas pela irradiação UV, suprimindo a expressão de citocinas inflamatórias e diminuindo a apoptose em queratinócitos. Outro fator que descreve a astaxantina de ser um bom antioxidante é devido à sua ação de exibir uma atividade aumentada de

superóxido dismutase e tioredoxina redutase (AUGUSTI PR, et al, 2012).

Sendo assim, a suplementação de astaxantina em longo prazo pode inibir profilaticamente a deterioração da pele induzida ao longo do tempo por danos ambientais e retardar o envelhecimento da pele (TOMINAGA K, et al, 2017).

OLEA EUROPAEA L.

Olea europaea L. é uma das plantas mais difusas da zona mediterrânea, de onde se extrai o azeite extra virgem, é tradicionalmente obtido por prensagem à frio de azeitonas. Também conhecida Oli-Ola, em termos comerciais, o azeite (EVOO) representa o tempero mais usado na dieta mediterrânea, e muitos estudos relatam seus efeitos benéficos na saúde humana (TAMASI G, et al, 2019). Atualmente, os principais produtores de azeitonas e EVOO são Espanha, Grécia e Itália (RODRÍGUEZ LM, et al, 2022). Dentre os compostos bioativos presentes nestes alimentos, destacam-se os fitoquímicos fenólicos (BLASI F, et al, 2016).

A região de clima mediterrâneo é conhecida por apresentar temperaturas elevadas e uma intensa radiação UVB, o que resulta em um aumento na produção de EROs nos tecidos expostos (SUMIYOSHI M; KIMURA Y, 2010)

O EVOO é o principal derivado do azeite. Consiste principalmente em ácidos graxos triglicéridos, monoglicéridos e diglicéridos. Os compostos minoritários do EVOO representam 2% do seu peso total e incluem mais de duzentos e trinta compostos (RODRÍGUEZ LM, et al, 2022). O hidroxitirosol, em comparação com outros compostos fenólicos do azeite, apresenta características antioxidantes muito mais eficazes, como eliminação de radicais livres, quebra de reações em cadeia peroxidativas, prevenção da peroxidação lipídica. Há uma ação de inibição dos aumentos no número de células positivas para Ki-67 e 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina, área dos grânulos de melanina e expressão da MMP-13 (SUMIYOSHI M; KIMURA Y, 2010). Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que os compostos fenólicos presentes nas azeitonas também podem proteger contra os efeitos UVB, pois o estudo de (RODRÍGUEZ LM, et al, 2022) relatou que a oliveira e seu fruto possuem compostos fenólicos que oferecem a fotoproteção através de propriedades como baixa absorção de raios UV e alta atividade antioxidante.

De acordo com o estudo realizado por (SUMIYOSHI M; KIMURA Y, 2010) a administração oral de

oleuropeína e extrato de folha de oliveira preveniram alterações cutâneas associadas à exposição aguda a UVB, como aumento da espessura da pele, aumento do tamanho dos grânulos de melanina ou aumento da expressão de MMPs da matriz.

DISCUSSÃO

A exposição à luz solar tem seus benefícios em virtude de ser a fonte necessária de se obter a síntese da vitamina D, através dela é possível manter a saúde dos ossos, metabolismo do cálcio e do fósforo, imunidade, função muscular estabelecida e diminuição do risco de doenças crônicas (FIAMENGHI VI; MELLO ED, 2021) Para se obter de forma correta a vitamina D, (HOLLICK M, 2010) é necessária expor-se ao sol por pelo menos três vezes na semana, com aproximadamente 25% da área corpórea em exposição, com o tempo relativo a cada indivíduo de acordo com o cálculo da DEM.

Mesmo sendo de suma importância, para a população, a vitamina D ser produzida, de forma excessiva, a exposição ao sol pode apresentar efeitos nocivos para a integridade da pele, contribuindo a um fotoenvelhecimento, aumento do estresse oxidativo, gerando lesão à dano

molecular e contribuindo para prevalência do carcinoma. Portanto, é necessária à proteção da pele adequadamente, sem impedir a síntese da vitamina D e contribuindo para a saúde da pele.

Os fotoprotetores tópicos, podendo ser físicos ou químicos têm a propriedade de proteger a pele através dos seus mecanismos de bloqueio dos raios UV, mas não se sabe ao certo, como a população tem utilizado aos filtros solares, pois pode ser necessária uma reaplicação do produto na área em que se deseja obter a fotoproteção de acordo com os fabricantes. Sendo de difícil controle a obtenção desta aplicabilidade, é sabido também que há pessoas que não se adéquam ao uso dos filtros solares tópicos, necessitando de uma segunda via de fotoproteção.

Os antioxidantes se encontram no organismo de cada indivíduo e tem função de eliminar os radicais livres que causam danos celulares ao organismo, podendo chegar ao nível de estresse oxidativo. Entretanto, às vezes, é crucial a ingestão de antioxidantes de forma exógena, podendo ser através da alimentação ou suplementar. Desta forma, os antioxidantes poderiam contribuir aos protetores solares tópicos para obter-se a proteção solar necessária. Cada antioxidante obtém um mecanismo

de ação diferente dos protetores físico/químico sendo possível a utilização de forma oral e tópica paralelamente, sem comprometer à saúde da pessoa.

RESULTADOS FINAIS

De acordo com a pesquisa realizada foram encontrados 15 estudos que comprovem a eficácia dos antioxidantes como fotoprotetores, mas não com os mesmos mecanismos de ação dos fotoprotetores químicos e físicos, sendo possível a utilização de ambos para a proteção solar necessária.

CONSIDERAÇÕES

FINAIS

Os cinco antioxidantes apresentam um potencial efeito fotoprotetor, sendo de grande valia para a utilização via oral destes nutracêuticos. Entretanto, os estudos não apontam à respeito da substituição do filtro solar físico ou químico tópico, pois estes obtém uma finalidade de bloqueadores da radiação UV e os antioxidantes combatem aos radicais livres presentes na exposição solar em excesso. Sendo assim, os antioxidantes citados na pesquisa em exibição, agem como contribuintes dos filtros solares tópicos na proteção solar. De qualquer modo, necessita-se de mais pesquisas que correlacionem à utilização

destes antioxidantes em paralelo aos protetores solares tópicos.

REFERÊNCIAS

1. ADDOR FAS. et al. **Sunscreenlotions in the dermatological prescription: review of concepts and controversies.** AnBras Dermatol.;97(2):204-222. doi:10.1016/j.abd.2021.05.01, 2022 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9073257/>. Acesso em 2 de Set.2022.
2. ALVES ARDS. **Envelhecimento da pele: o papel da fitoterapia.** Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2015. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10316/79807>. Acesso em 29 de Out. 2022.
3. AUGUSTI PR, et al. **Astaxanthin prevents changes in the activities of thioredox in reductase and paraoxonase in hypercholeste role mic rabbits.** J Clin Biochem Nutr. Jul;51(1):42-9, 2012. Disponível em:<https://doi.org/10.3164/jcbn.11-74>
4. BALOGH TS. et al. **Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção.** Anais Brasileiros De Dermatologia, 86 (4), 732–742, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0365-05962011000400016>. Acesso em 8 de Out.2022.
5. BARREIROS ALBS. DAVID JM; DAVID JP. **Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo.** Química Nova [online]. v. 29, 2006.Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/K9hDbHkb3D3KPkgpLz7fg7k/#>. Acesso em 4 de Nov. 2022.
6. BODE AM, ROH E. **Are FDA-Approved Sunscreen Components Effective in Preventing Solar UV-**

- Induced SkinCancer?** Cells. Jul 11;9(7):1674. doi: 10.3390/cells9071674. PMID: 32664608; PMCID: PMC7407267, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7407267/>. Acesso em 2 de Set. 2022.
7. BORGES AMR. **Produtos naturais à base de plantas na prevenção e melhoria do fotoenvelhecimento cutâneo.** Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, 2017. Disponível em: <https://sapientia.ualg.pt/handle/10400.1/10466>. Acesso em 29 de Out. 2022.
8. BOSCH R, et al. **Mechanisms of Photoaging and Cutaneous Photocarcinogenesis, and Photoprotective Strategies with Phytochemicals.** *Antioxidants*, vol. 4, 248-268. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/4/2/248/htm>. Acesso em 7 de Nov de 2022.
9. BLASI F, et al. **Seasonal variations in antioxidant compounds of *Olea europaea* leaves collected from different Italian cultivars.** *Journal of Applied Botany and Food Quality* 89, 202 – 207, 2016. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/304903309_Seasonal_variations_in_antioxidant_compounds_of_Olea_europaea_leaves_collected_from_different_Italian_cultivars. Acesso em 23 de Abril de 2023.
10. CABRAL LDS, PEREIRA SO, PARTATA AK. **Filtros solares e fotoprotetores – uma revisão.** FAHESA / ITPAC – Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Rua Buenos Aires, 1002. Setor Martim Jorge. Araguaína (TO). CEP: 77817530, 2013. Disponível em: https://www.academia.edu/33743092/Filtros_solares_e_fotoprotetores_uma_revis%C3%A3o. Acesso em 8 de Out. 2022.
11. CAVINATO M, et al. **Plant extracts and natural**

- compounds used against UVB-induced photoaging**, 2017. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5514221/pdf/10522_2017_Article_9715.pdf. Acesso em 14 de Out. 2022.
12. D'AVILLA L. **Protetores solares: avaliação da toxicidade e segurança relacionadas ao seu uso**. Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo, 2020. Disponível em: <https://bit.ly/3zKHDqo>. Acesso em 8 de Out. 2022.
13. DOSE J, et al. **Free Radical Scavenging and Cellular Antioxidant Properties of Astaxanthin**. *International journal of molecular sciences* 17.103, 2016. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/17/1/103>. Acesso em 23 de Abril de 2023.
14. EUNMIRI R, et al. **Molecular mechanisms of Green tea polyphenols with protective effects against skin photoaging**. *Critical Reviews* in Food Science and Nutrition, 57:8, 1631-1637, 2015. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408398.2014.1003365?journalCode=bfsn20>. Acesso em 21 de Abril de 2023.
15. FANG Q, et al. **Astaxanthin protects against early burn-wound progression in rats by attenuating oxidative stress-induced inflammation and mitochondria-related apoptosis**. *Sci Rep* 7, 41440, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/srep41440#citeas>. Acesso em 20 de Nov. 2022.
16. FIAMENGHI VI, MELLO ED. **Vitamin D deficiency in children and adolescents with obesity: a meta-analysis**. *Jornal de Pediatria*, Volume 97, Issue 3 ,pag. 273-279, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755720302072?via%3Dihub> Acesso em 20 de Abril de 2023.

17. FREITAS JV; PRAÇA FSG; BENTLEY MVLB; GASPAR LR. **Trans-resveratrol and beta-carotene from sunscreens penetrate viable skin layers and reduce cutaneous penetration of UV-filters.** Volume 484, Issues 1–2, Pages 131-137, 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.02.062>. Acesso em 2 de Dez. 2022
18. FREITAS LR. **Efeito de compostos nutricionais no envelhecimento da pele: Revisão de literatura.** Trabalho de Conclusão de Curso; Nutrição, 2022. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/bitstream/123456789/4012/1/TCC%20-%20Lorraine%20Ramos%20corrigido%20pos-banca.pdf>. Acesso em 8 de Nov. 2022.
19. GUGLEVA V, et al. **Topical use of resveratrol: technological aspects.** Pharmacia 67(2): 89–94, 2020. Disponível em: [10.3897/pharmacia.67.e48472](https://doi.org/10.3897/pharmacia.67.e48472). Acesso em 22 de Abril de 2023.
20. HENRICH U, et al. **Green Tea Polyphenols Provide Photoprotection, Increase Microcirculation, and Modulate Skin Properties of Women.** *The Journal of Nutrition*, Volume 141, Issue 6, June, Pages 1202–1208, 2011. Disponível em: <https://academic.oup.com/jn/article/141/6/1202/4600312>. Acesso em 21 de Abril de 2023.
21. HOLICK, M. **Vitamina D: como um tratamento tão simples pode reverter doenças tão importantes.** Livro. São Paulo; Editora Fundamento; 2320 p. tab, graf, illus pág. (223-230), 2010.
22. HSU S. **Green tea and the skin.** J Am Acad Dermatol. Jun;52(6):1049-59. doi: 10.1016/j.jaad.2004.12.044. PMID: 15928624, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15928624/>. Acesso em 18 de Nov. de 2022.
23. KIRIIRI G, MWANGI AN; MARU SM. **Sunscreen products: Rationale for use, formulation development**

- and regulatory considerations.** Department of Pharmaceutics and Pharmacy Practice, School of Pharmacy, University of Nairobi, P.O Box 19676-00202, Nairobi, Kenya, 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016419301033?via%3Dihub>. Acesso em 17 de Nov. 2022.
24. LIMA AF, SANTANA ECJ, MOREIRA JAR. **Atuação da vinhoterapia no retardo do envelhecimento cutâneo: Revisão de literatura.** Revista Científica da FHO v.6, n.2, 2018. Disponível em: https://www.fho.edu.br/revista_cientifica/documentos/art.028-2018.pdf. Acesso em 22 de Abril de 2023.
25. MACHIN MA; RUSSEL EV; LATIMER JA. **Mitochondrial DNA damage as a biomarker for ultraviolet radiation exposure and oxidative stress.** British Journal of Dermatology 169, 9-14, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23786615/>. Acesso em 17 de Nov. 2022.
26. MEI TMS, Brandão, BJJ. **Polypodium leucotomos na fotoproteção oral.** BWS Journal, 4, 1-9, 2021. Disponível em: <https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/view/192>. Acesso em 31 Ago. 2022.
27. MORI J, et al. **Anti-Oxidative Properties of Astaxanthin and Related Compounds.** 580:1, 52-57, DOI: 10.1080/15421406.2013.804380, 2013. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15421406.2013.804380>. Acesso em 25 de Out. 2022.
28. MOURA MMV. **Atividade fotoprotetora de extratos vegetais: Uma revisão de literatura.** João Pessoa (PB) Março,2020. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/17763/1/MMVM06042020.pdf>. Acesso em 6 de Nov. 2022.
29. NICHOLS JA; KATIYAR SK. **Skin photoprotection by natural polyphenols: Anti-**

- inflammatory, anti-oxidant and DNA repair mechanisms.** Arch Dermatol Res. Mar;302(2):71-83. doi: 10.1007/s00403-009-1001-3. Epub 2009 Nov 7. PMID: 19898857; PMCID: PMC2813915, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19898857/>. Acesso em 23 de Out. 2022.
30. PAULETTO G, et al. **Novas alternativas terapêuticas para prevenção do câncer labial com produtos à base de extratos naturais com potencial fotoprotetor: uma revisão de literatura.** RFO, Passo Fundo, v. 22, n. 3, p. 378-384, set./dez, 2017. Disponível em: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/905021/7688.pdf#:~:text=O%20extrato%20de%20pr%C3%B3polis%20verde,pr%C3%B3polis%20%C3%A9%20mais%20eficaz%202022>. Acesso em 31 de ago. 2022.
31. POLONINI HC, et al. **Photoprotective activity of resveratrol analogues.** Bioorg Med Chem. 15;21(4):964-8, PMID: 23321013, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.11.052>. Acesso em 23 de Out. 2022.
32. REBELO E et al. **Exposição solar e envelhecimento precoce em trabalhadores praianos do município de Salinópolis/Pa.** Estudo. interdisciplinar. Envelhecimento, Porto Alegre, v. 23, n. 3, p. 159-173, 2018. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/RevEnvelhecer/article/view/83350/52836>. Acesso em 23 de Out.2022.
33. RODRÍGUEZ LM, et al. **Biological effects of the olive tree and its derivatives on the skin.** Food Funct.13, 11410-11424, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1039/D2FO01945K>. Acesso em 23 de Abril de 2023.
34. RUSZKIEWICZ JA, et al. **Neurotoxic effect of active ingredients in sunscreen products, a contemporary review.** Toxicol Rep;4:245-259. May 27.

- doi:10.1016/j.toxrep.2017.05.006, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5615097/>. Acesso em 2 de set. 2022.
35. SANTOS CMS; SOUZA PHG. **Avaliação da atividade fotoprotetora da curcumina.** Perspectivas da Ciência e Tecnologia, v.9 - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio de Janeiro (IFRJ), campus Nilópolis, RJ, Brasil, 2017. Disponível em: <https://revistascientificas.ifrj.edu.br/index.php/revistapct/article/view/792>. Acesso em 28 de Out. 2022.
36. SCALIA S, MARCHETTI N, BIANCHI A. **Comparative Evaluation of Different Co-Antioxidants on the Photochemical- and Functional-Stability of Epigallocatechin-3-gallate in Topical Creams Exposed to Simulated Sunlight.** Molecules. Jan 4;18(1):574-87, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23292326/>. Acesso em 21 de Abril de 2023.
37. SCHALKA S, et al. **Brazilian Consensus on Photoprotection.** An Bras Dermatol. 89 (6 Suppl 1):S6-73, 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/BSfRNTpBpgdx5Ky79pyPmy/?format=pdf>. Acesso em 11 de Nov. 2022.
38. SIES HELMUT. **Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects.** Antioxidants 2020, 9, 852. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/9/9/852>. Acesso em 21 de Abril de 2023.
39. SILVA LS; MONTEIRO MSSB. **Avaliação da Segurança de Nanopartículas de Dióxido de Titânio e Óxido de Zinco em Formulações Antissolares.** Rev. Virtual Quim., 8 (6), 1963-1977, 2016.

- Disponível em: <http://static.sites.sbq.org.br/rvq.sbq.org.br/pdf/v8n6a15.pdf>. Acesso em 28 de Abril de 2023.
40. SILVA SAM; KOHN BM; LEONARDI GR. **An overview about oxidation in clinical practice of skin aging.** *Review An. Bras. Dermatol.* 92 (3), May-Jun, 2017. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/NZjd4NMD356PTG4JzRPx5cy>. Acesso em 23 de Out. 2022.
41. SINGH A, SATI S, MISHRA R. **Resveratrol: Antioxidant-Pro-Oxidant.** *International Journal of Technical Research & Science*, Volume 1 Issue 6, September, 2016. Disponível em: https://www.academia.edu/34044132/Resveratrol_Antioxidant_Pro_Oxidant. Acesso em 22 de Abril de 2023.
42. SOTTO A, et al. **Efficacy and Safety of Oral Green Tea Preparations in Skin Ailments: A Systematic Review of Clinical Studies.** *A Systematic Review of Clinical Studies.* *Nutrients*, 14, 3149, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/15/3149>. Acesso em 21 de Abril de 2023.
43. SUMIYOSHI M; KIMURA Y. **Effects of olive leaf extract and its main component oleuropein on acute ultraviolet B irradiation-induced skin changes in C57BL/6J mice.** *Phytother. Res.*, 24, 995 — 1003, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19957248/>. Acesso em 23 de Abril de 2023.
44. TAMASI G, et al. **Chemical characterization and antioxidant properties of products and by-products from *Olea europaea* L.** *Food Science & Nutrition* 7.9, 2907-2920, 2019. Disponível em:

- <https://doi.org/10.1002/fsn3.1142>. Acesso em: 23 de Abril de 2023
45. TOMINAGA K, et al. **Protective effects of astaxanthin on skin deterioration,** 2017. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jcbn/advpub/0/advpub_17-35/_pdf/-char/ja. Acesso em 20 de Nov. 2022.
46. YAMADA M; MOHAMMED Y; PROW TW. **Advances and controversies in studying sunscreen delivery and toxicity.** Volume 153, 1 January, Pages 72-86, 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X20300077>. Acesso em 23 de Out. 2022.
47. YOSHIHISA Y, REHMAN MU; SHIMIZU T. **Astaxanthin, a xanthophyll carotenoid, inhibits ultraviolet-induced apoptosis in keratinocytes.** Published by John Wiley & Sons Ltd Experimental Dermatology, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/exd.12347>. Acesso em 26 de Abril de 2023.