

Substâncias bioativas dos alimentos e suas ações no anti-envelhecimento da pele: uma revisão narrativa de literatura

Bioactive substances in food and their actions on anti-aging skin: a narrative review of literature

Sustancias bioactivas de los alimentos y sus acciones anti-envejecimiento en la piel: una revisión narrativa de la literatura

Recebido: 09/08/2022 | Revisado: 21/08/2022 | Aceito: 23/08/2022 | Publicado: 01/09/2022

Juliana Alves Diniz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-6237>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: juliana.diniz@sou.unifal-mg.edu

Olga Luisa Tavano

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4319-4661>
Universidade Federal de Alfenas, Brasil
E-mail: olga.tavano@unifal-mg.edu.br

Thatiane Lopes Valentim Di Paschoale Ostolin

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8492-2840>
Universidade Federal de São Paulo, Brasil
E-mail: thatiane.ostolin@unifesp.br

Resumo

A pele é o maior órgão do corpo humano e seu estado reflete intimamente o estado de saúde em que o complexo organismo humano se encontra. Além disso, a pele está exposta diariamente a danos ambientais que podem acarretar envelhecimento precoce, hiperpigmentações, desidratação e até mesmo doenças de pele, como o câncer. Junto com aumento da expectativa de vida tem-se buscado cada vez mais, alternativas que possibilitem a manutenção da saúde da pele, a fim de protegê-la contra os danos nocivos do ambiente ou sintomas de degeneração celular, com consequentes hiperpigmentações, fotoenvelhecimento e até mesmo o câncer de pele. Diante disso, as ciências da nutrição juntamente com a medicina estética se fazem conjuntamente presentes, visto que a pele se mostra como indicador sensível de deficiências nutricionais. Para tanto, para a manutenção de uma pele saudável é preciso nutri-la com nutrientes importantes para o corpo através de uma dieta diversificada e balanceada. Muitos compostos agem de forma efetiva na prevenção do envelhecimento da pele, com comprovações em modelos *in vitro*, animais e humanos. O objetivo desse estudo, portanto, foi revisar a literatura para demonstrar como as substâncias bioativas presentes na dieta influenciam no processo de envelhecimento e sua importância nos aspectos físicos da pele como hidratação, elasticidade, coloração, firmeza e rugas.

Palavras-chave: Compostos bioativos; Antioxidantes; Sistema tegumentar; Envelhecimento.

Abstract

The skin is the largest organ of the human body and its state closely reflects the state of health in which the complex human organism finds itself. In addition, the skin is exposed daily to environmental damage that can lead to premature aging, hyperpigmentation, dehydration and even skin diseases such as cancer. Along with the increase in life expectancy, alternatives have been increasingly sought that allow the maintenance of skin health, in order to protect it against harmful environmental damage or symptoms of cellular degeneration, with consequent hyperpigmentation, photoaging and even skin cancer. In view of this, the sciences of nutrition together with aesthetic medicine are present together, since the skin is shown as a sensitive indicator of nutritional deficiencies. Therefore, in order to maintain healthy skin, it is necessary to nourish it with important nutrients for the body through a diversified and balanced diet. Many compounds act effectively in preventing skin aging, with evidence using *in vitro*, animal, and human models. The objective of this study, therefore, was to review the literature to demonstrate how the bioactive substances present in the diet influence the aging process and their importance in the physical aspects of the skin such as hydration, elasticity, color, firmness and wrinkles.

Keywords: Bioactive compound; Antioxidant; Integumentary system; Aging.

Resumen

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano y su estado refleja fielmente el estado de salud en el que se encuentra el complejo organismo humano. Además, la piel está expuesta diariamente a daños ambientales que pueden provocar envejecimiento prematuro, hiperpigmentación, deshidratación e incluso enfermedades de la piel como el

cáncer. Junto al aumento de la esperanza de vida, se han buscado cada vez más alternativas que permitan el mantenimiento de la salud de la piel, con el fin de protegerla frente a los daños ambientales nocivos o síntomas de degeneración celular, con la consiguiente hiperpigmentación, fotoenvejecimiento e incluso cáncer de piel. Ante ello, las ciencias de la nutrición junto a la medicina estética se hacen presentes juntas, ya que la piel se muestra como un sensible indicador de carencias nutricionales. Por ello, para mantener una piel sana es necesario nutrirla con nutrientes importantes para el organismo a través de una alimentación diversificada y equilibrada. Muchos compuestos actúan eficazmente en la prevención del envejecimiento de la piel, con evidencia en modelos *in vitro*, animales y humanos. El objetivo de este estudio, por tanto, fue revisar la literatura para demostrar cómo las sustancias bioactivas presentes en la dieta influyen en el proceso de envejecimiento y su importancia en los aspectos físicos de la piel como hidratación, elasticidad, color, firmeza y arrugas.

Palabras clave: Compuesto bioactivo; Antioxidante; Sistema tegumentario; Envejecimiento.

1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano e desempenha inúmeras funções. Estruturalmente, ela é formada pela epiderme - constituída de tecido epitelial e derme - constituída por tecido conjuntivo. Abaixo da derme, existe ainda uma camada de tecido subcutâneo, a hipoderme (Michalak et al., 2021). A epiderme é a camada fundamental para a função de proteção e é composta predominantemente por células de queratinócitos. (Pérez-Sánchez et al., 2018). Além disso, a epiderme é dividida em 5 camadas: estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal (Michalak et al., 2021). Constituído por corneócitos ou células mortas, o estrato córneo é a camada mais externa da epiderme. Sob o estrato córneo, encontram-se os queratinócitos vivos, as células de Langerhans e os melanócitos (Pérez-Sánchez et al., 2018). A derme, por sua vez, abrange a camada papilar (constituída especialmente por tecido conjuntivo frouxo) e a camada reticular (constituída especialmente por tecido conjuntivo denso), inclui os fibroblastos encarregados pela produção de colágeno, elastina e glicosaminoglicanos (GAGs), além de numerosos vasos sanguíneos, terminações nervosas e apêndices, como folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas (Michalak et al., 2021).

Importantes funções ficam sob a responsabilidade da pele, dentre elas, pode-se destacar a proteção entre o meio externo e os tecidos internos dos indivíduos, defendendo dos perigos mecânicos, químicos, biológicos, radiação ultravioleta e desidratação. Sendo assim, por estar em contato constante com meio externo, a pele está propícia a muito mais danos do que os outros órgãos, por isso, é nela que os primeiros sinais perceptíveis do envelhecimento começam a ser notados (Pérez-Sánchez et al., 2018).

Dentre as principais preocupações dentro da estética, está o envelhecimento. O envelhecimento é um mecanismo complexo, influenciado por dois fatores: fatores externos, ou extrínsecos, responsáveis pelo envelhecimento através da exposição ao ambiente como radiação ultravioleta, dieta, álcool e tabagismo. E os fatores internos, ou intrínsecos, responsáveis pelo envelhecimento e vinculado a fatores genéticos (Subedi et al., 2017). As duas formas de envelhecimento acumulam espécies reativas de oxigênio, aumentando o estresse oxidativo da pele. Como resultado desse processo ocorrem danos no DNA, reticulação anormal de fibras de colágeno, diminuição no número e na atividade dos fibroblastos, e o aumento de fibras de elastina anormais, ocasionando a elastose e o funcionamento prejudicado das células de Langerhans. A partir disso, mudanças físicas nas características da pele começam a aparecer como rugas, diminuição de elasticidade, alteração na cor, ressecamento, focos de ceratose epidérmica anormal, telangiectasias, vulnerabilidade à irritação, regeneração e cicatrização mais lenta (Michalak et al., 2021).

Os fatores que podem colaborar para o controle ou prevenção do envelhecimento são variados. Dentre eles, a dieta pode ser apontada como de grande influência, sendo fundamental para o bom funcionamento do organismo como o mais importante veículo de substâncias primordiais para o crescimento, desenvolvimento e manutenção. Alimentação muitas vezes é influenciada por muitos aspectos como etnia, religião, nacionalidade e cultura. Muitos estudos já mostram a correlação de uma dieta saudável equilibrada com o retardo do envelhecimento da pele (Cao et al., 2020).

Portanto, esse estudo de revisão tem como objetivo relacionar substâncias bioativas presentes na dieta que interferem no processo de envelhecimento da pele, discutindo sua importância nos aspectos físicos da pele como hidratação, elasticidade, coloração, firmeza e rugas.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura. Haja visto a abrangência da temática, bem como a escassez de estudos que favorecessem a condução de uma revisão sistemática de literatura, a opção por essa metodologia permite analisar de maneira crítica e reflexiva a literatura sobre as substâncias bioativas em uma perspectiva mais ampla (Botelho et al., 2011).

A priori, um levantamento bibliográfico foi realizado através de busca por artigos indexados nos bancos de dados da Scielo, Google Scholar, BVS/Lilacs e Pubmed. A estratégia de busca foi elaborada pelos revisores em consenso por meio do uso de descritores e termos alternativos após a consulta aos Descritores em Ciências da Saúde. Os termos utilizados foram “compostos bioativos”, “antioxidantes”, “sistema tegumentar”, “envelhecimento” e seus termos correspondentes em inglês combinados através do operador booleano “AND”. As buscas nas bases de dados de interesse foram conduzidas no período de maio a junho de 2021.

A seleção dos estudos foi realizada por um dos revisores sob supervisão e orientação dos outros dois revisores. Os critérios de elegibilidade que determinaram a inclusão dos estudos foram a abordagem da temática (*i.e.*, substâncias bioativas e aspectos da pele) e a disponibilidade do estudo em texto completo. Artigos incompletos ou duplicados, dissertações e teses, resumos simples ou expandidos foram excluídos. A seleção dos estudos foi realizada a partir de leitura de títulos e resumos, seguida da verificação da elegibilidade por meio da recuperação e leitura dos textos completos. Os dados foram extraídos e primeiramente compilados por meio de uma tabela para caracterização geral dos estudos. Por fim, realizou-se a síntese narrativa dos achados. Não foi realizada a avaliação do viés de publicação por conta da abrangência da temática definida, assim como a ausência de critérios de inclusão relacionados ao tipo de estudo, o que implicaria no uso de diferentes instrumentos para cada tipo de estudo.

3. Resultados e Discussão

3.1 Caracterização Geral dos Estudos

A Tabela 1 mostra a caracterização geral dos principais estudos abordados durante a pesquisa. O tema bioativo e envelhecimento cutâneo já é abordado a bastante tempo entre os estudos científicos, contudo, pela observação desta narrativa, esses estudos intensificaram-se entre 2015 a 2020.

Além disso, a substâncias com maiores números de estudos são os peptídeos bioativos e as vitaminas de um modo geral. Por fim, dentre os aspectos relacionados a pele mais investigados estão os efeitos antioxidantes das substâncias bioativas, bem como suas abordagens para prevenção de envelhecimento.

Tabela 1 – Compilação dos principais estudos.

Componente Bioativo	Referência	Principais Funções na Pele
Polissacarídeos	Pan et al., 2018	• Antioxidante
	Ye et al., 2018	• Manutenção do colágeno estável • Preservação no teor de umidade da pele
	Wang et al., 2018	• Inibição da elastase • Antioxidante
	Hong et al., 2017	• Hidratação • Melhora do enrugamento

Peptídeos	Pérez-Sánchez et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento elastina e do colágeno tipo 1 • Melhora na umidade e elasticidade
	Asserin et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora na umidade • Minimiza micro relevos
	Proksch et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do volume de rugas oculares • Aumento de elastina e colágeno tipo I
	Aguilar-Toalá et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana
	Aguilar-Toalá et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição da tirosina
	Urbizo-Reyes et al., 2019; Tavano et al., 2022	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante • Anti-inflamatória • Antimicrobiana
Ácidos graxos	Michalak & Kiełtyka-Dadasiewicz, 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Evita perda de água • Tratamento de peles sensíveis, psoríase e dermatite atópica
	Rhodes et al., 1994	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do eritema causado por UVB
	Rhodes et al., 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Redução do eritema causado por UV • Diminuição do risco de câncer de pele •
Vitamina A	Oliveira et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Diminui a produção de sebo pelas glândulas sebáceas • Auxilia na distribuição de melanina
	Zasada et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da atividade celular dos fibroblastos, células de Langerhans e queratinócitos • Diminuição perda de água transepidérmica • Preservação do colágeno • Diminuição da pigmentação
Vitamina C	Wang et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante • Preserva a integridade da barreira • Protege contra a perda de água
	Pullar et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> • proliferação e migração de fibroblastos dérmicos • Auxilia na cicatrização d feridas
Vitamina E	Butt et al., 2019	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante
	Abraham et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante • Prevenção da peroxidação lipídica
	Ichihashi et al., 1999	<ul style="list-style-type: none"> • Inibição da tirosinase • Agente clareador
Selênio	Favrot et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> • Protege conta danos dos UVA e UVB
	Kim et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da síntese de colágeno • Estímulo de fibroblastos
Zinco	Devi et al., 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante
	Faghihi et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflamatória • Auxilia na cicatrização de feridas
	Sharquie et al., 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de hiperpigmentações, como Melasma
	Mahoney et al., 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora das rugas em peles fotoenvelhecidas
Cobre	Michalak et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante • Auxilia no tratamento de pelos, oleosas, maduras e opacas
Silício	Araújo et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Melhora na elasticidade e resistência da pele
Coenzima Q10	Zhang et al., 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxidante • Efeitos antienvhecimento
	Žmitek et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuição de rugas

	Muta-Takada et al., 2009	<ul style="list-style-type: none">• Melhora na textura e firmeza• Antioxidante• Anti-inflamatória
Polifenóis	Chiu et al., 2005	<ul style="list-style-type: none">• Melhora na elasticidade
	Kan et al., 2012;	<ul style="list-style-type: none">• Melhora na textura e no brilho
	Afaq et al., 2005	<ul style="list-style-type: none">• Anticancerígeno
Carotenoides	Meléndez-Martínez et al., 2019	<ul style="list-style-type: none">• Proteção contra a oxidação, inflamação• Anticancerígeno
	Heimrich et al., 2003	<ul style="list-style-type: none">• Melhora do eritema induzida pela radiação

Fonte: Autores.

3.2 Macronutrientes

3.2.1 Polissacarídeos Bioativos

Constituído de vários monossacarídeos desidratados e condensados, os polissacarídeos possuem muitos efeitos de interesse da farmacologia, tornando-se um alimento funcional por conta da sua baixa citotoxicidade, função antiviral, função de melhoria imunológica e seus efeitos antioxidantes, destacando-se em pesquisas recentes de modo crescente (Cao et al., 2020).

Os efeitos antioxidantes dos polissacarídeos já são amplamente estudados, especialmente relacionados com envelhecimento da pele. Os polissacarídeos intensificam a ação de enzimas com função antioxidante. Desse modo, eles diminuem os danos oxidativos, uma vez que ajudam na remoção das espécies reativas de oxigênio. Além disso, eles são importantes na regulação da expressão de Bcl-2, Bax, Caspase-3, inibindo a apoptose (Pan et al., 2018). No colágeno, os polissacarídeos inibem sua degeneração, por inibirem a expressão de metaloproteinases da matriz 1 e 9. Dessa forma, eles auxiliam na manutenção do colágeno estável, na reparação da estrutura da pele e na preservação no teor de umidade da pele (Ye et al., 2018).

Em relação a radiação ultravioleta, estudos mostram que os polissacarídeos podem proteger a pele dos danos nocivos ocasionados, especialmente, pelo UVB. Um estudo realizado com polissacarídeos sulfatados do extrato de *Hizikia fusiforme* (HFPS) inibiu a colagenase, uma enzima que hidrolisa as ligações peptídicas de colágeno, e a elastase, enzima que decompõe a elastina. Além disso, o HFPS, mostrou eleito protetor contra o dano celular, uma vez que eliminou radicais livres provenientes da UVB. Ademais, foi comprovado no estudo que o polissacarídeo pode proteger a síntese de colágeno, diminuindo a síntese de MMP-2 e MMP-9 (Wang et al., 2018).

Hong et al. (2017) demonstraram em estudo os efeitos benéficos da ingestão de galacto-oligosacarídeos (GOS) na melhora da saúde da pele humana. No estudo com intervenção de 12 semanas, indivíduos ingeriram 1g de GOS em cápsula, duas vezes ao dia, e o grupo controle recebeu cápsula com dextrina. O estudo sugeriu que a ingestão de GOS melhorou a hidratação da pele e o aspecto de enrugamento da pele, concluindo que a utilização de GOS pode ser uma estratégia nutricional relevante para o cuidado com a pele.

3.2.2 Peptídeos Bioativos

Peptídeos são curtas cadeias polipeptídicas, constituída por poucos aminoácidos e com baixo peso molecular, e quando exercem funções biológicas para além das nutricionais, são conhecidos como peptídeos bioativos. Os peptídeos mais frequentemente usados para fins estéticos e cosméticos são os derivados do colágeno que possuem biodisponibilidade e solubilidade melhorada quando comparada com a proteína inteira. Na pele, essas substâncias possuem muitas funções, especialmente ligadas ao retardamento do envelhecimento. Dentre essas funções, pode-se destacar aumento do colágeno tipo I e elastina, aumento da umidade e melhora na elasticidade da pele (Pérez-Sánchez et al., 2018).

Um ensaio clínico realizado com 60 mulheres, as dividiu entre o grupo que recebeu bebida contendo 10 g de placebo, o que recebeu bebida formulada com 10 g de uma mistura de peptídeos de peixe e o que recebeu bebida contendo 10 g de uma mistura de peptídeos de origem suína por 56 dias. A avaliação dos parâmetros aconteceu nas semanas 4, 8 e 12. O grupo que realizou a ingestão de peptídeo de origem de peixe com 8 semanas já mostrou aumento de 12% da umidade da pele, e o que recebeu peptídeos de origem suína aumentou a umidade em 28% após 4 semanas de tratamento, além de minimizar os micro relevos da pele (Asserin et al., 2015).

Em outro estudo duplo cego controlado por placebo com 114 pessoas, 57 voluntários receberam 2,4g de peptídeo bioativo de colágeno durante 8 semanas. As rugas dos voluntários foram medidas antes do tratamento e após 4 e 8 semanas. Como resultados, os pesquisadores obtiveram uma redução estatística no volume das rugas oculares no grupo que usou os peptídeos de colágeno, além do aumento significativo do pró colágeno I e elastina, com efeitos positivos na síntese de colágeno (Proksch et al., 2014).

Ainda, pode-se destacar outros peptídeos bioativos que agem na melhoria da saúde da pele, uma vez que eles podem ter múltiplas funções devido as suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatória e antimicrobiana. Estudos demonstram que peptídeos catiônicos derivados da proteína do farelo de arroz possuem várias bioatividades como antimicrobiano e angiogênicas (Aguilar-Toalá et al., 2017). Já outros estudos sugerem que as frações peptídicas das proteínas de quinoa e amaranto possuem atividade anti-hemolítica, antioxidante, inibitória de enzima conversora de angiotensina e antimicrobiana (Urbizo-Reyes et al., 2019; Tavano et al., 2022). Por fim, estudos apontam os peptídeos sintetizados, derivados do feijão faba (*Vicia faba*) podem ter atividades de inibição da enzima tirosina, importante para síntese de melanina na pele, ligadas a presença de resíduos de aminoácidos com grupos hidroxila e alifáticos e também de aminoácidos hidrofóbicos (Aguilar-Toalá et al., 2019).

3.2.3 Ácidos Graxos

Os ácidos graxos podem ser classificados em ácidos graxos saturados e ácidos graxos insaturadas, sendo esses últimos divididos ainda em monoinsaturado, como o ômega 9, e poliinsaturados (PUFAS), como ômega 3 e ômega 6. Os ácidos graxos ômega 3 incluem os ácidos linolênico (ALA), ácido eicosapentaenoico (EPA) e o ácido docosaenoico (DHA), já ômega 6 é representado pelo ácido linoleico (LA) e ácido araquidônico (AA). Ácidos graxos essenciais atuam de forma importante na saúde da pele, sendo que os EPAs possuem grande destaque, uma vez que auxilia na estruturação da pele, além de possuir funções terapêuticas como antialérgico e anti-inflamatório (Michalak et al., 2021).

Os ácidos graxos auxiliam na função de barreira da epiderme, estrutura da membrana, reparo de danos e equilíbrio do ambiente interno, tornando-se fundamental para a saúde da pele. Com o envelhecimento ocorre uma perda significativa do conteúdo lipídico, decorrente do declínio da capacidade das células da pele secretar e sintetizar gordura. A ingestão insuficiente e inadequada afeta diretamente a composição de gordura do organismo, incluindo da pele. (Cao et al., 2020). Desse modo, deficiência de ácidos graxos pode causar danos a pele, como cicatrização mais lenta, descamação, secura da camada epidérmica, maior suscetibilidade a inflamação e a irritação, pode reduzir a fluidez do sebo, que, como consequência pode obstruir as glândulas sebáceas, favorecendo o aparecimento de comedões (Cosgrove et al., 2007).

O GLA (ácido gama-linolênico) atua de forma essencial na regeneração e reparação da barreira protetora da pele. Quando aplicado de forma tópica, por meio de cremes, o GLA adentra a epiderme através do estrato córneo, já quando ele é ingerido, adentra a derme, evitando a perda de água da junção derme-epiderme. A deficiência desse ácido graxo, pode ocasionar uma esfoliação excessiva da epiderme, sendo assim, o óleo de groselha preta é uma boa opção para tratamento de peles com sensibilidade, psoríase e dermatite atópica (Michalak & Kiełtyka-Dadasiewicz, 2018).

Pesquisas apontam que a suplementação da dieta com óleos de peixe ou vegetal, através da geração dos metabólitos que atuam como anti-inflamatórios, podem ser usados em tratamento secundário de doenças inflamatórias da pele, (Ziboh et al., 1996). Em outro estudo com óleo de peixe com 1,8g de EPA e 1,2g de DHA, foi possível redução do eritema causado por UVB depois de 6 meses suplementação (Rhodes et al., 1994). Por fim, um estudo com 42 pessoas, duplo cego e randomizado, com suplementação de 4g de EPA por três meses, teve como resultado aumento no limiar para o eritema por raios ultravioleta, além da queda na expressão de p53 (marcador a danos ocasionados por radiação UV no DNA). Dessa forma, esses resultados mostram que o EPA pode ter efeito a longo prazo na diminuição do risco de câncer de pele (Rhodes et al., 2003).

3.3 Micronutrientes

3.3.1 Vitaminas

As vitaminas são micronutrientes fundamentais para o bom funcionamento do organismo. Demandam uma quantidade pequena, frequentemente microgramas a miligramas, para o desempenho adequado do seu metabolismo. São essenciais para o crescimento e desenvolvimento normal dos tecidos e possui muitas funções importantes como catalisadores biológicos e blocos de construção para os grupos protéticos de várias enzimas e, portanto, permitem inúmeras reações bioquímicas em vários níveis (Godswill et al., 2020). Na pele, muitas vitaminas estão sendo analisadas por conta das propriedades antioxidantes, uma vez que elas são capazes de diminuir espécies reativas de oxigênio (ROS) nas células da pele envelhecida, além de reduzir o dano oxidativo de componentes-chave das células da pele (Cao et al., 2020).

3.3.1.1 Vitamina A

A vitamina A é uma vitamina lipossolúvel e hidrofóbica. Possui três domínios estruturais: um anel cíclico, uma cadeia lateral de polieno e um grupo de extremidade polar (Khalil et al., 2017). A vitamina A possui muito derivados, os chamados retinóides e é através da dieta que se é possível adquiri-la. Suas fontes alimentares são provenientes tanto de alimentos de origem animal, como de origem vegetal. Por meio dos alimentos de origem animal, a vitamina A é obtida na forma de ésteres retinólicos: palmitato, propionato e acetato. Já os vegetais possuem a pró-vitamina A: β -caroteno, um dos principais carotenóides, que na pele é transformada em vitamina A (Michalak et al., 2021).

O local de metabolização do β -caroteno é o intestino delgado, onde ocorre a produção do aldeído retinal, que através da conversão enzimática se reduz a retinol. Por meio de um processo reversível e de oxidação com a participação da enzima retinol desidrogenase, o álcool pode ser transformado em retinol, conforme a necessidade. A tretinoína é o metabólito mais dominante do retinol e é formada na oxidação irreversível seguinte. Além do retinol, a tretinoína também é sintetizada em alguns tecidos que não possuem retinol, como as células epidérmicas, através da retina produzida na degradação de β -caroteno. Anteriormente, a liberação no sangue e serem fornecidos para os tecidos e células relacionada a proteína transportadora, os ésteres de retinil são convertidos em retinol nos enterócitos e após isso sofrem alterações novamente para serem armazenados nos quilomícrons como ésteres retinílicos, Para o transporte e a atividade dos retinóides, são recrutadas proteínas próprias que estão presentes no plasma: RBP - proteínas de ligação ao retinoide e no citoplasma: CRBP - proteínas celulares de ligação ao retinoide. Mais de 99% dos retinóides presente na pele humana são representadas por retinol e ésteres de retinil (Michalak et al., 2021).

Na pele os derivados e a vitamina A possuem importância relevante na sua saúde, seja de forma tópica ou sistêmica. Esses compostos têm participação na divisão e metabolismo celular e na fabricação de proteínas. Sendo assim, os retinóides inibem a divisão celular durante a intensa proliferação e a ativa no momento de processo vagaroso. Além disso, os retinóides atuam na espessura e na coloração da pele, equilibram a função das glândulas sebáceas e diminuem a produção de sebo, colaboram no crescimento dos cabelos e das unhas, além de interferir na distribuição de melanina na pele (Oliveira et al., 2018)

A eficiência dos retinóides no combate ao fotoenvelhecimento foi relatada pela primeira vez em 1984 e a partir disso, tornaram-se um dos principais meios de prevenção e tratamento de peles fotoenvelhecidas. (Khalil et al., 2017). Desse modo, derivados da vitamina, especialmente o retinol, agem de forma eficiente desacelerando o processo de envelhecimento. Por ser uma molécula lipossolúvel o retinol adentra o estrato córneo e penetra de forma delicada a derme. O retinol incentiva o aumento da atividade celular dos fibroblastos, células de Langerhans e queratinócitos. Quando chegam nos queratinócitos encontram um receptor específico (CRBP), entrando no seu interior. Após a interação do retinol com os receptores nos queratinócito, ocorre aumento da sua proliferação, fortalecendo a função protetora epidérmica, diminuindo a perda de água transepidérmica, preservando o colágeno da degradação e impossibilitando a atividade das metaloproteinasas, encarregadas na deterioração da matriz extracelular. Na derme papilar, há o aumento da remodelação das fibras reticulares e estímulo da angiogênese (Zasada et al., 2019)

Os retinóides também são importantes na renovação da epiderme, uma vez que possuem papel na liberação de fatores de transcrição e crescimento, além de participar do processo de esfoliação das células mortas no estrato córneo e na multiplicação de células vivas nas camadas que constituem a epiderme. Na derme, os derivados de vitamina A, ampliam a síntese de colágeno e elastina, impulsionando os fibroblastos, através do fator de crescimento TGF- β . Tópicamente, o retinol auxilia na melhora do microambiente da matriz extracelular dérmica (ECM): elastina, fibronectina e colágeno tipo I – e, estimula células produtoras de ECM em peles envelhecidas. Os retinóides também auxiliam na remodelação de fibras de reticulina e estimula novas redes de capilares na derme. Esse mecanismo interfere no ambiente do tecido conjuntivo da derme, melhorando aspectos como firmeza, hidratação e elasticidade (Michalak et al., 2021). Pierard-Franchimont et al. (1998) apontaram uma formulação tópica de retinol com 12 semanas de tratamento melhorou as propriedades físicas do envelhecimento da pele facial, como propriedades de tração e contornos.

O retinol protege a pele da radiação ultravioleta, uma vez que possuem grande capacidade de absorver a faixa de 300-350 nm. Um estudo avaliou a habilidade do palmitato de retinila na proteção a pele, prevenção aos danos no DNA e proteção contra a indução de eritema por uma única e forte exposição a radiação UVB. Como resultado, os pesquisadores mostraram claramente que os ésteres retinólicos presentes na epiderme possuem fortes propriedades antifotocarcinogênicas, protegendo DNA contra danos por radiação UV (Antille et al., 2003)

Outro papel importante dos retinóides é na diminuição da pigmentação da pele. Essas substâncias conseguem reduzir cerca de 60% da hiperpigmentação, além de contribuir na distribuição adequada de melanina na pele. Os derivados de vitamina A, quando usados tópicamente, são capazes de bloquear o transporte da melanina para as células epidérmicas e, também, diminuem a atividade dos melanócitos (Zasada et al, 2019).

A vitamina A e suas formas biologicamente ativa, são utilizadas nos sinais do fotoenvelhecimento e no envelhecimento, e também, na proteção de muitas circunstâncias dermatológicas, com as virais (verrugas planas e verrugas genitais induzidas pelo vírus do papiloma humano), seborreicas (acne vulgar e rosácea) , proliferativo, cancerígeno ou pré-canceroso (ceratoacantoma, linfoma cutâneo de células T, leucoplasia da mucosa oral, ceratose actínica e xeroderma pigmentoso), liquenose autoimune (lúpus), dermatoses (psoríase, pitiríase rubra pilar ou líquen plano), bem como genodermatoses com distúrbios de ceratose (ictiose congênita e hereditária ou doença de Darier) (Michalak et al., 2021).

3.3.1.2 Vitamina C

A vitamina C ou ácido L-ascórbico é uma alfa-cetolactona similar ao açúcar, sintetizada através da D-glicose e altamente solúvel em água. É uma vitamina que possui a necessidade de ser disponibilizada pela dieta, uma vez que os seres humanos não possuem a enzima que possibilita sua síntese, L-gulonolactona. A maior parte de sua absorção acontece nas porções do duodeno e na parte proximal do intestino delgado. Alguns fatores interferem na biodisponibilidade e na absorção

dessa vitamina como o metabolismo, sexo, idade do indivíduo. Diante disso, distúrbios na absorção, bem como digestivos, vômitos, diarreia, tabagismo e certos medicamentos, como aspirina, afetam de maneira drástica a concentração de vitamina C. O armazenamento ocorre em órgãos de intensa atividade metabólica como fígado, pâncreas, pulmões, cérebro e glândulas adrenais (Michalak et al., 2021).

Existem dois transportadores específicos para a vitamina C que dependem de sódio (SVCT1 e SVCT2) que são encontrados por todo corpo e, também, são responsáveis pelo transporte para outros tecidos. Além disso, fazem a mediação da absorção do plasma e o transporte através das camadas da pele. Supreendentemente, as células epidérmicas possuem os tipos de transportadores da vitamina C. Diferentemente dos demais tecidos que expressam somente o SVCT2. Na epiderme, a localização de SVCT1 é curiosa, por conta da falta de vascularização, sugerindo que a combinação dos transportadores 1 e 2, assegura que a captação e o acúmulo intracelular da vitamina aconteçam de forma efetiva. A expressão duplicada das SVCTs acompanhado dos níveis elevados dessa vitamina na camada epidérmica, mostra uma dependência da vitamina nesse tecido (Pullar et al., 2017).

A diferenciação dos queratinócitos pode ser ligada a integridade da barreira cutânea, atinge a funcionalidade da barreira cutânea e pode ocasionar doenças. A vitamina C maximiza a diferenciação tardia dos queratinócitos, excede o estresse oxidativo que dependente da diferenciação e preserva a integridade da barreira, tornando-se um pré-requisito, uma vez que assegura a função da barreira da pele e impossibilita a perda de água da pele, fator que pode acarretar doenças da pele (Wang et al., 2018).

A vitamina C age com papel de cofator para enzimas hidroxilases de prolina e lisina, equilibrando a molécula de colágeno através da estrutura terciária da molécula e promovendo a expressão do gene de colágeno, além disso, também estimula a produção de mRNA de colágeno por fibroblastos. A formação de colágeno na pele ocorre principalmente pelos fibroblastos que se localizam na camada dérmica. O papel da vitamina sob as enzimas hidroxilases já foi demonstrada em vários estudos com células de fibroblastos *in vitro*. Nesses estudos, foi demonstrado que a síntese total e a reticulação ficam diminuídas quando a vitamina C está ausente. Igualmente, outras evidências mostram que a vitamina C age aumentando a proliferação e migração de fibroblastos dérmicos, mecanismos importantes na cicatrização eficiente de feridas, ainda que os processos que direcionam essa atividade ainda não estejam totalmente conhecidos. O estímulo dado pela vitamina C nas hidroxilases regulatórias, influencia na ativação e na estabilização do fator indutível por hipóxia (HIF), cujo a função desse sensor metabólico e controlar a expressão de muitos genes que participam da sobrevivência celular e remodelamentos dos tecidos, englobando as collagenases (Pullar et al., 2017).

O estresse oxidativo da pele é desencadeado principalmente pela luz ultravioleta, em partícula pela radiação UVA. Esse tipo de radiação na pele resulta em dímeros de pirimidina que enfraquece os efeitos das ligações de hidrogênio entre as fitas duplas de DNA e o oxigênio origina a cascata de radicais livres e pode ocasionar alterações nos ácidos nucléicos, lipídios e proteínas, que pode induzir tumores de pele. Existe um sistema antioxidante refinado e amplo, usado como mecanismo de defesa à reação de oxidação induzida pelos raios ultravioletas ou ozônio. Esse sistema pode ser dividido em duas categorias: sistema antioxidante enzimático (SOD – superóxido dismutase e CAT- catalase) e o sistema antioxidante não enzimático (vitamina C, vitamina E e glutatona), portanto a suplementação tópica de vitamina C é capaz de neutralizar o estresse oxidativo induzido por UVA. Após a exposição a radiação UVA, o nível de expressão do mRNA da metaloproteinase-1 da matriz (MMP-1) é aumentada de forma considerável no fibroblasto dérmico. Nesse caso, a vitamina C participa como forma de prevenção a degradação de colágeno, por inibir o aumento de MMP-1, principal enzima colagenolítica, responsável por danos no colágeno (Wang et al., 2018).

Alguns estudos também sugerem a participação da vitamina C na melanogênese. O mecanismo de síntese da melanina ocorre nos melanócitos presentes na camada basal da epiderme e tender a ser transferida para os queratinócitos, para que

assim, a melanina seja oferta para toda a epiderme. A enzima tirosinase é responsável por oxidar a tirosina e a 2-hidroxfenilalanina a melanina. O papel da vitamina C nesse processo ainda é controverso, uma vez que não se sabe ainda se ela pode inibir de fato a melanogênese. A grande maioria dos estudos reconhece que a vitamina C inibe a melanogênese, mesmo não inativando os melanócitos. Já outros estudos, mostram que papel desempenhando por essa vitamina no processo de síntese de melanina é baixo, não conseguindo inibir a atividade tirosinase. Vale ressaltar ainda, que junção vitamina C e vitamina E, possuem maior significância na inibição dos melanócitos do que a vitamina C sozinha (Wang et al., 2018).

3.3.1.3 Vitamina E

A vitamina E é constituída por oito formas moleculares, sendo quatro tocoferóis e quatro tocotrienóis, além disso, é o antioxidante lipossolúvel mais predominante do corpo humano. A forma mais ativa é o alfa-tocoferol que possui a função de proteger as membranas celulares da peroxidação lipídica ocasionada pelos radicais livres. O alfa-tocoferol possui afinidade pela proteína especializada alfa-TTP, que se liga e transporta apenas essa forma da vitamina. As demais formas dietéticas são metabolizadas no fígado e eliminadas do corpo com a bile. A vitamina E é sintetizada exclusivamente pelos vegetais, portando, todas as formas presentes nos seres humanos estão presentes em várias fontes dietéticas (Manela-Azulay & Bagatin, 2009).

A função antioxidante da vitamina E, na pele, ocorre por meio da prevenção da peroxidação lipídica ou disfunção celular, protegendo a degradação do conteúdo de antioxidantes epidérmicos endógenos. Não existe proteínas transportadoras específicas para a vitamina E de forma subcutânea. Sendo assim, ela se acumula nas glândulas sebáceas até ser transportada através do sebo para o estrato córneo. Por conta da sua lipofilicidade, a vitamina E de forma tópica permeia todas as camadas subjacentes da pele (Butt et al., 2019).

Por conta da presença do hidrogênio fenólico no anel cromanol, todas as formas semelhantes de vitamina E eliminam espécies reativas de oxigênio. Em humanos, o estresse oxidativo ocorre por meio de reações em cadeia através dos radicais livres. Sendo assim, a vitamina E atua na quebra dessas reações em cadeia, afim de prevenir a peroxidação lipídica e proteger a membrana biológica. O Nrf2 é um importante fator de transcrição responsável por regular a indução de enzimas antioxidante. A forma da vitamina E, conhecida como γ -tocoferol estimula a expressão gênica de muitas enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase (SOD), catalase e a glutatona peroxidase. Duas formas derivadas do tocoferol chamam atenção na função antioxidante, γ -tocoferol e δ -tocoferol, uma vez que essas moléculas possuem a posição C-5 não metilada no anel cromanol. Desse modo, esses derivados são capazes de desintoxicar espécies reativas de nitrogênio, como NO₂ e peroxinitrito através da formação de 5 nitro- γ -tocoferol. Os metabólitos também inibem a peroxidação lipídica e apresentam eliminação mais eficiente dos radicais livres comparados com as formas semelhantes da vitamina E. Como exemplo desses metabólitos, a γ -tocoferil quinona intensifica a resposta antioxidante por meio da indução da glutatona. Os tocotrienóis distribuídos na bicamada fosfolipídica, eles conseguem eliminar os radicais peroxil lipídico de forma mais eficaz que os tocoferóis (Abraham et al., 2018)

A forma alfa-tocoferol da vitamina E melhora a hiperpigmentação facial. Ichihashi et al. (1999), demonstraram em estudo *in vitro* usando cultura de células do melanoma e melanócitos normais, que o alfa-tocoferol inibe a ação da tirosina hidroxilase e interrompe a melanogênese. Por conseguinte, a vitamina E tem um possível potencial de ser um agente clareador que pode ser usado nos tratamentos de hiperpigmentação, seja elas provindas da idade ou relacionadas com a exposição solar.

A vitamina E possui outras funções na pele através de suas características hidratantes, fotoprotetoras, firmadoras e antienvelhecimento, melhorando a elasticidade, maciez e estrutura da derme e epiderme. Menciona-se que a vitamina E protege a pele da radiação solar UVB, através da sua incorporação no cimento intercelular e às estruturas lipídicas, desse modo, diminuindo inchaço e vermelhidão. Contudo, mesmo que aplicação tópica de alfa-tocoferol aponte resultados positivos na fotoproteção, principalmente na combinação com outros antioxidantes tópicos e sistêmicos, como os carotenoides e a

vitamina C, estudos controlados em humanos precisam ser realizados para que assim, a vitamina E seja recomendada como um cosmeceutico antienvhecimento seguro e eficaz (Michalak et al., 2021).

3.3.2 Minerais

Os minerais são nutrientes essenciais para imprescindíveis para que o corpo humano desempenhe suas funções vitais. O organismo humano é incapaz de sintetizar esses compostos, desse modo, todos os minerais que o compõe é proveniente da dieta, por meio da ingestão de vegetais, animais e água. Os minerais possuem inúmeras funções no organismo, tornando-se encarregados do funcionamento do sistema endócrino, nervoso, esquelético e circulatório. Além disso, atuam como cofatores e coenzimas para inúmeros sistemas enzimáticos, colaborando na coordenação e regulação das funções bioquímicas e fisiológicas. A deficiência de minerais pode ocasionar efeitos contrários para o progresso do organismo humano, incluindo a saúde e aparência da pele. (Godswill et al., 2020). Na conjuntura do envelhecimento da pele, alguns minerais merecem ser destacados como selênio, zinco, cobre e silício.

3.3.2.1 Selênio

Em relação a sua estrutura química o selênio é um calcogênio e um dos principais oligoelementos que colaboram para o bom funcionamento do corpo humano. O selênio pode ser classificado de duas formas: inorgânicas (selenatos e selenitos) e orgânica (selenometionina e selenocisteína). Como não é possível sintetizar, os seres humanos adquirem esse mineral através da dieta tanto na forma vegetal como na forma animal. O selênio é essencial nas estruturas de proteínas enzimáticas, como por exemplo, a glutathione peroxidases, tioredoxina reductases e desiodinases iodotironiônicas. Além disso, no corpo humano existem 12 selenoproteínas isoladas, dentre elas, destaca-se a selenoproteína P, importante no controle potencial redox das células e no transporte do selênio em direção aos tecidos periféricos. Ademais o selênio de destaca por sua função de antioxidante, protegendo o DNA (Michalak et al., 2021).

A pele é um órgão que sempre está exposto a várias agressões ambientais, dentre eles, pode-se destacar os raios ultravioletas. As selenoproteínas são importantes para a funcionalidade dos queratinócitos e para o equilíbrio cutâneo, uma vez que já foi possível comprovar em camundongos que diminuição das selenoproteínas pode ocasionar anomalias epidérmicas e até alopecia. Outra característica importante é que o excesso proveniente de altas concentrações de selênio, pode transformar sua característica antioxidante em pró-oxidante. Desse modo, altas concentrações podem estimular a morte celular por meio da apoptose, através da produção de espécies reativas de oxigênio, afetando diretamente na forma reduzida de selenito, o selenato, que pode produzir espécies reativas de oxigênio através da enzima tioredoxina reductase. Contudo, doses corretas de selênio podem agir na proteção contra a citotoxicidade estimulado pelos raios UVA em queratinócitos epidérmicos humanos jovens (de doadores de 20-30 anos) e velhos (de doadores de 60-70 anos). O estudo de Favrot et al. (2018) mostrou que baixas doses de selênio (30 nM), age protegendo contra danos ocasionados pelos raios UVA em queratinócitos jovens, já nos queratinócitos velhos os efeitos de proteção foram observados em concentrações mais elevadas (240 nM). Essa diferença se explica pela diminuição natural nas concentrações plasmáticas de selênio no decorrer da vida, mesmo em indivíduos saudáveis. Já para os raios UVB, o selênio também pode ter efeitos positivos. Segundo Zhu et al., (2015), uma dieta pobre em selênio pode aumentar o dano oxidativo gerado pelo UVB e a inflamação mediante ao estresse oxidativo e do estímulo da sinalização inflamatória na pele de camundongos irradiados com UVB.

Em relação ao envelhecimento da pele, o selênio pode ser uma alternativa interessante, uma que, além de inibir as rugas por meio da regressão dos danos ocasionados pelos raios ultravioletas (Favrot et al., 2018; Zhu et al., 2015). O selênio age no aumento da síntese de colágeno, por meio do estímulo da proliferação de fibroblastos (Kim et al., 2015).

3.3.2.2 Zinco

Muitas enzimas do corpo humano dependem do zinco (Zn), tornando-o um mineral imprescindível para a saúde dos indivíduos. O zinco é o íon intracelular metálico mais predominante detectado no núcleo, organelas, citosol e vesículas. Contudo, a mínima escassez pode ocasionar um grande desequilíbrio na saúde humana, podendo manifestar-se como inúmeros distúrbios clínicos como, por exemplo, doenças hepáticas e renais, síndromes de má absorção do sistema gastrointestinal, disfunção imunológica, envelhecimento, dermatite e danos no processo de cicatrização de feridas (Devi et al., 2014; Lin et al., 2017).

A grande maioria do zinco proveniente da dieta é absorvido no jejuno e íleo. Alguns alimentos podem ter diminuída sua biodisponibilidade do Zn, como os alimentos ricos em fitatos, porém outros alimentos potencializam a absorção, como aqueles contendo proteínas animais. O corpo humano não armazena o zinco de uma forma específica. Além disso, o zinco é uma peça fundamental para mais de 300 metaloenzimas que auxiliam na síntese e degradação de ácidos nucleicos, carboidratos, proteínas e lipídios. Em nível celular, pode-se dividir as funções do zinco em catalítica, estrutural e regulatória (Devi et al., 2014)

O zinco é muito abundante na pele humana, sendo o terceiro órgão com maior concentração do nutriente, sendo que é possível encontrar maiores concentrações do mineral na epiderme, principalmente no estrato espinhoso, do que na camada dérmica (Ogawa et al., 2018). O zinco também atua como antioxidante, regulando a superóxido dismutase citosólica, que catalisa a retirada do superóxido com auxílio da trio zinco-histidil-cobre operando como doador de prótons no decorrer do ciclo de oxidação. Além disso, o zinco age inibindo a enzima NADPH oxidases que potencializam a formação do superóxido. Citocinas citotóxicas que produzem radicais livres, como TNF- α , IL-1 β e IL-8, igualmente são inibidas pelo zinco. Outro potente eliminador do radical hidroxil (OH $^-$), a metalotioneína, é estimulada pelo mineral (Devi et al., 2014).

A necessidade de zinco aumenta durante o processo de cicatrização de feridas. Experimentos em ratos mostraram que os níveis locais de zinco aumentaram em decorrência de um ferimento, comprovando que esse mineral é importante para o processo de reparo da pele. Foi demonstrado, também, que compostos de zinco usados de forma tópica acelerou a reparação de úlceras de perna. Desse modo, a taxa de reepitelização foi aumentada significativamente. Uma forma indireta de se medir a atividade o zinco no local de reparo de feridas é o acompanhamento da metalotioneína, uma proteína responsável por armazenar e entregar zinco a outras proteínas e enzimas que necessitam de zinco para a sua função. Além disso, onde a pele possui uma natureza mais química, a inflamação é a forma mais dominante. Por isso, cresce evidências que zinco possa ter atividade anti-inflamatória. Como exemplo, temos as pomadas com óxido de zinco, muito utilizadas no tratamento de dermatites geradas pelo uso de fraldas em bebês e crianças (Faghihi et al., 2008).

Existe ainda outros exemplos da utilização do zinco na dermatologia. Um estudo de 2008 constatou que o uso tópico de sulfato de zinco a 10% usado duas vezes ao dia por dois meses, é eficaz no tratamento do melasma. Como resultado, os pesquisadores realizaram o uso da substância duas vezes ao dia, tendo como melhorando cerca de 49,78% (Sharquie, et al., 2008). Outro estudo realizado por Mahoney et al., 2009, demonstrou resultados positivos no uso de zinco na biossíntese de elastina com uma preparação tópica de 0,1% de cobre-zinco. Como consequências dos estudos, houve restauração progressiva da rede de fibra elástica com uso da preparação durante 6-8 semanas, comprovando a substância pode ser usada para o melhoramento de rugas da pele facial fotoenvelhecida. Na ceratose actínica, um estudo demonstrou que o uso tópico de sulfato de zinco a 25%, aplicado duas vezes por dia durante 12 semanas, foi eficaz nas lesões de pacientes acometidos com a ceratose actínica (Sharquie et al., 2012). O sulfato de zinco de uso tópico, também mostrou resultados positivos no xeroderma pigmentoso. Esse estudo foi conduzido entre 4 meses a 2 anos e melhorou significativamente as lesões da pele, suavizando e clareando (Khalifa et al., 2008). Na rosácea o zinco também demonstrou eficácia no controle das lesões, com uso oral de 100 mg sulfato de zinco, três vezes ao dia (Sharquie et al., 2006). Por fim, na alopecia areata, após seis meses de tratamento de

sulfato de zinco de 5mg por quilo de peso ao dia, dividido em três doses diárias, estimulou o crescimento dos fios (Sharquie et al., 2012).

O zinco também pode ser usado para prevenir os danos da radiação ultravioleta. O óxido de zinco possui a capacidade de dispersar e refletir os raios ultravioletas, podendo ser usado em filtros solares. Colabora no metabolismo do colágeno e modula a atividade da 5 α -reductase, tipo 1 e 2. Em xampus anticaspa, pesquisas mostram que piritiona de zinco ou calamina pode ser utilizado como ativos calmantes. Por ser anti-inflamatório, possui efeitos positivos na acne, além disso, preparações em forma de pasta ou pomadas retiram o excesso de sebo, normalizando o pH da pele (Michalak et al., 2021).

3.3.2.3 Cobre

O cobre (Cu) é um micronutriente metálico transitório e possui três estados, conforme sua oxidação: Cu₀, Cu₁₊, e Cu₂₊. (Uauy et al., 1998). O fígado é o órgão com a maior deposição de cobre no corpo humano, seguido pelo sangue, medula óssea e músculo esquelético. Grande parte desse Cu participa como cofator de muitas enzimas como a superóxido dismutase, ceruloplasmina e a cobre thioneína - envolvidas na defesa antioxidante; lisil oxidase- importante para o processo de reticulação e maturação das fibras de colágeno e elastina; citocromo c oxidase – enzima final do processo de transporte de elétrons e fosforilação oxidativa; tirosinase – formação de melanina, entre outros (Linder et al., 1998).

O cobre é utilizado há muito tempo na Medicina, sendo usado de forma generalizada desde o século 19. Dessa forma, o cobre inorgânico passou a ser usado em preparações para tratar anemia, sífilis, infecções por tuberculose, eczema, entre outros. O cobre, foi utilizado como antimicrobiano até a origem dos antibióticos comerciais em 1932 (Grass et al., 2010). A função antimicrobiana do cobre mostrou-se eficaz nas bactérias gram positivas como a *Enterococcus faecalis* e *Staphylococcus aureus*, nas bactérias gram negativas como *Echerichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* e vírus como poliovírus, norovírus e adenovírus (Borkow et al., 2005). A toxicidade do cobre frente aos microrganismos ocorre através de muitos mecanismos. Dentre eles, danos pela exposição aos íons cobre liberados e morte pelo contato direto. A destruição é não específica e envolve danos aos fosfolipídios do envelope, proteínas intracelulares e ácidos nucleicos (Borkow et al., 2015).

O cobre possui muitas funções na saúde da pele, uma vez que aumenta a proliferação de fibroblastos, angiogênese e participa da síntese e estabilização de proteínas da matriz extracelular da pele. Como já descrito, atua como antioxidante, pois age como um cofator da superóxido dismutase - enzima que participa da defesa da pele contra os radicais livres. Diminui os danos nas membranas ocasionados pelo estresse oxidativo, a peroxidação lipídica e potencializa eliminadores de radicais livres como metalotioneína e a glutatona. O cobre é cofator de uma enzima que participa da síntese de melanina, a tirosina. É um mineral que geralmente é incluído nos cosméticos como ativos em creme de cuidados faciais, especialmente para peles oleosas, opacas e maduras (Michalak et al., 2021).

3.3.2.4 Silício

Elemento muito abundante na Terra, o silício (Si), é segundo mais presente, fica atrás somente do oxigênio. No corpo humano, é o terceiro oligoelemento mais presente. O silício está presente em muitas fontes: água, alimentos de origem vegetal e animal (Araújo et al., 2016). O silício presente nos alimentos é hidrolisado em ácido ortossilício, imediatamente após liberação no sistema gastrointestinal. O mecanismo de absorção do ácido silícico ainda não está totalmente esclarecido, mas evidências apontam que esses compostos na presença de ácido clorídrico e outros ácidos gástricos, são reduzidos no ácido ortossilício, que por sua vez, difunde-se com facilidade através das mucosas no sistema circulatório. Os órgãos e tecidos com a maior concentração de silício são rins, pulmões, fígado, coração, osso tecido conjuntivo e pele. Contudo, por conta da atrofia do timo ocasionando com avanço da idade, órgão responsável pela absorção e renovação do silício no organismo humano, a presença do silício nos tecidos diminui (Boguszewska & Pasternak, 2011).

Na pele, o silício é importante para ativação de enzimas de hidroxilação, essenciais para a formação do colágeno, portanto ele auxilia na melhoria na elasticidade e resistência da pele. Além disso, o silício está envolvido na síntese glicosaminoglicanos. Os cabelos com presença de silício tendem ser mais brilhante com taxas menores de queda; as unhas contêm silício na sua composição, sendo assim unhas podem ser um alerta de deficiência do mineral, uma vez que elas podem ficar moles e quebradiças na ausência sistêmica de silício (Araújo et al., 2016).

Estudos clínicos demonstram a importância do silício no sistema tegumentar. Um estudo analisou 50 voluntárias com sinais de fotoenvelhecimento facial, com idade entre 40 e 65 anos. Foi ofertado 10mg por dia de um suplemento de silício estabilizado por colina (ch-OSA). Esse ensaio mostrou que ingestão de silício foi segura, uma vez que não foram observados efeitos adversos, além de se observar a melhora significativa na fragilidade das unhas e cabelos dos grupos que fizeram a ingestão do suplemento (Barel et al., 2005).

3.4 Não Nutrientes

3.4.1 Coenzima Q10

Constituinte importante do metabolismo energético mitocondrial, a coenzima Q10 é composto endógeno e lipofílico. Possui função antioxidante, traz inúmeros benefícios para a saúde dos indivíduos. A coenzima Q10 está presente nas membranas das células eucariontes, possibilitando que ela atue como um potente antioxidante, eliminando os radicais livres, evitando a ativação de vias inflamatórias. Mesmo sendo sintetizada pelo corpo humano, os níveis de coenzima Q10 nos tecidos, inclusive na pele, diminuem de forma gradativa com o passar dos anos. Além da forma endógena, é possível fornecer o composto através da dieta, em especial através da ingestão de carnes, nozes, peixes e alguns óleos (Žmitek et al., 2016).

A coenzima Q10 (CoQ10) em seu estado totalmente reduzido é chamada de ubiquinol, já no seu estado oxidado é conhecida por ubiquinina, sendo a forma reduzida a forma típica de oxidante, uma vez que doa elétrons aos radicais livres, inviabilizando a cascata dos radicais livres. Já se encontram na literatura muitos estudos sobre suplementação da coenzima Q10 em muitas condições médica, atuando na melhora e na prevenção, dentre elas: inflamação, enxaqueca, aterosclerose, doença de Parkinson, perda de memória e perda de secreção de insulina nas células ilhotas (Fuller et al., 2006)

A coenzima Q10 vem sendo usada em larga escala em cosméticos, principalmente com a finalidade antioxidante e antienvelhecimento. Todavia, muitos mecanismos ainda não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que a coenzima Q10 atua na redução o estresse oxidativo ocasionados pelos UVA nos queratinócitos humanos e protege o DNA dos danos oxidativos. A suplementação oral ou tópica vem sendo muito evidenciada, uma vez que os níveis da coenzima despencam com idade. Sendo assim, estudos demonstram os efeitos antienvelhecimento, reduzindo rugas faciais, através da inibição da expressão de MMPs nos fibroblastos (Zhang et al., 2012)

Um estudo demonstrou através da suplementação de xarope com 150 mg de CoQ10 por 5 ml durante 12 semanas, efeitos benéficos antienvelhecimento, como diminuição de rugas, melhora na textura e firmeza da pele. Também, colaborou na recuperação da pele mediante a mudanças sazonais (Žmitek et al., 2016) Outros estudos, comprovou aumento significativo na expressão de elastina, porém o mecanismo pelo qual isso corre não foi esclarecido. Nesse mesmo estudo, foi demonstrado também que houve diminuição na produção de melanina por meio da inibição da tirosinase (Zhang et al., 2012). Por fim, a coenzima Q10 age aumentando componentes da membrana basal, protegendo as células do estresse oxidativo. Dessa forma, atua com ações antioxidantes e anti-inflamatórias, inibindo MMPs e aumentando glicosaminoglicanos. Essas atividades, portanto, pode colaborar nos mecanismos antienvelhecimento da pele (Muta-Takada et al., 2009).

3.4.2 Polifenóis

Polifenóis são antioxidantes potentes presentes em um grande número de alimentos e bebidas de origem vegetal. Nos últimos tempos, eles vêm recebendo atenção especial por conta do seu papel na saúde humana, atuando na prevenção de doenças cardiovasculares, degenerativas e cânceres. Os polifenóis potencializam as funções de enzimas e vitaminas antioxidantes, agindo no estresse oxidativo ocasionado pelo excesso de radicais livres. Os polifenóis constituem um numeroso grupo de produtos naturais e pode ser classificado em: estilbeno, ácidos fenólicos (ácidos benzoicos e ácido cinâmico), flavonoides (proantocianidinas, flavonas, flavonóis, flavononas, isoflavonas e antocianinas), taninos e diferuloilmetano. Sendo o grupo dos flavonoides o mais amplamente estudado (Tsão et al., 2010).

A administração oral dos polifenóis está relacionada com efeitos benéficos na saúde humana, porém, a depender dos subgrupos envolvidos, esses efeitos podem ser diferentes, podendo variar em estabilidade, biodisponibilidade e funções fisiológicas (Tsão et al., 2010). Entre as principais ações, destacam-se a ação anticoagulante, anticâncer, antiviral, antialérgica, anti-inflamatória e antioxidante. Na pele, os polifenóis são substâncias importantes com ação calmante, hidratante e adstringente. Eles também diminuem a quebra do ácido hialurônico, elastina e colágeno, através da inibição da hialuronidase, elastase e colagenase. Ademais, reduzem a irritação e a vermelhidão, auxilia na microcirculação, protege contra os raios UV e melhora regeneração natural da epiderme (Michalak et al., 2021).

O chá verde (*Camelia sinensis*) pode ser utilizado para impedir os efeitos nocivos como fotocarcinogênese e imunossupressão ocasionados pelos raios ultravioletas (Katiyar et al., 2001). Outros estudos comprovam a eficácia do chá, como por exemplo, um estudo usando placebo e duplo cego, onde um grupo de 40 mulheres foi dividido em dois: 20 mulheres deveriam utilizar um creme tópico de chá verde a 10%, juntamente com um suplemento oral também contendo chá verde duas vezes ao dia; já as outras 20 receberam o placebo. Na avaliação histológica, foi demonstrado melhora no tecido elástico, porém, clinicamente, nenhuma alteração foi observada. Diante disso, os pesquisadores concluíram que para se ter uma melhora clínica, o tempo de uso do creme e do suplemento deveria ser mais longos (Chiu et al., 2005).

Estudos sugerem que o extrato de romã, rico em antocianina aplicada de forma tópica em camundongos, pode diminuir o edema, a hiperplasia e inibição de marcadores da promoção tumoral e da inflamação: proteína pormitina decarboxilase (ODC) e a COX-2. Esse estudo sugere, portanto, que uso tópico do extrato de romã pode agir como um componente antitumoral, uma vez que inibe biomarcadores que contribuem na formação de tumores cutâneos (Afaq et al., 2005). Além disso, o extrato de romã possui efeitos antiproliferativos e anti-inflamatórias e antioxidante, uma vez que o extrato da fruta diminui oxidação das proteínas da pele e o estresse oxidativo ocasionados por UV, melhora a textura e restaura o brilho da pele (Khan et al., 2012; Kasai et al., 2006).

3.4.3 Carotenoides

Os carotenoides são uma classe pigmento solúvel em lipídeos, possuindo coloração verde, vermelho, laranja e amarelo, que são sintetizados por vegetais e frutas. Eles são divididos em provitamina A que no corpo pode ser transformada em retinol como o β -caroteno, α -caroteno e β -criptoxantina e não provitamina A, como luteína, xantofilas e licopeno. Os carotenoides exercem inúmeras funções positivas no organismo humano auxiliando no combate de doenças crônicas, distúrbios oculares, síndrome metabólicas e alguns tipos de câncer (Vollmer et al., 2018). O corpo humano acumula carotenoides no fígado e nos tecidos gordurosos. Eles também podem ser encontrados na epiderme na camada córnea. Altas concentrações dessas substância podem ser encontradas no suor e glândulas sebáceas também. Além disso, alguns fatores podem afetar a concentração dos carotenoides na pele, como biodisponibilidade, consumo de fontes alimentares, forma de processamento exposição aos raios UV, consumo de cigarros, álcool e estresse (Balić & Mokos, 2019).

Entre os carotenoides, o fitoeno e o fitoflueno são incolores. Quando comparados a outros tipos de carotenoides, estes são pouco explorados e estudados, mas já se observa um crescente interesse por essas substâncias, presente principalmente em revisões críticas recentes (Meléndez-Martínez et al., 2019). A cadeia de polieno do fitoeno e do fitoflueno é mais curta, possibilitando a absorção máxima da radiação ultravioleta. Especificamente, o fitoeno absorve o máximo de UVB e já o fitoflueno absorve o máximo de UVA. Muitas evidências apontam que o fitoeno e o fitoflueno podem trazer benefícios a saúde, igualmente o licopeno. Além disso, outros dados sugerem que os carotenoides incolores, isolados ou em conjunto, trazem ações positivas para a saúde, como por exemplo proteção a oxidação, inflamação e até atividade anticâncer (Meléndez-Martínez et al., 2019).

Na pele, muitos estudos são realizados com a suplementação de carotenoides afim de amenizar danos ocasionados pela radiação UV. Um estudo demonstrou que o consumo de carotenoides e probióticos, podem diminuir os danos cutâneos da radiação ultravioleta, e também modular os biomarcadores iniciais da radiação UV (Bouilly-Gauthier et al., 2010). Outro estudo mostrou resultados a partir de três carotenoides muito presentes na dieta: luteína, beta caroteno e licopeno. Nesse estudo, os pesquisadores avaliaram a efeito protetor dos carotenoides em relação ao eritema. Foram 36 voluntários divididos em três grupos: o primeiro grupo recebeu 24mg de beta caroteno, o segundo recebeu 8 mg da mistura de luteína, beta caroteno e licopeno e o terceiro grupo recebeu placebo por 12 semanas. Como resultados, os pesquisadores contataram que a intensidade do eritema após 24 horas da irradiação diminuiu de forma significativa nos dois grupos tratado com carotenoides, mostrando que os grupos tratados com carotenoides melhoram de forma semelhante o eritema induzido pela radiação ultravioleta (Heinrich, et al., 2003).

4. Considerações Finais

Macro e micronutrientes, somados a outros componentes não nutrientes da dieta que desempenham suas inúmeras funções bioativas, colaboram efetivamente na manutenção e mesmo reversão de muitos prejuízos ocasionados na pele humana, como aqueles causados pela produção desregulada de espécies reativas de oxigênio, perda de elasticidade, diminuição das fibras e desidratação. A inclusão desses componentes seja através da dieta ou em formulações cosméticas para uso tópico, se mostra útil e benéfica nas estratégias antienvhecimento, auxiliando na manutenção da saúde e da beleza da pele.

Por fim, mesmo existindo inúmeros trabalhos relacionando os compostos bioativos presentes nos alimentos com a saúde do sistema tegumentar, ainda se faz necessário a padronização da quantidade necessária desses componentes para cada faixa etária da vida. Sendo assim, trabalhos com experimentos humanos que testem de forma efetiva riscos, benefícios e dosagens são sugestões de trabalhos futuros.

Referências

- Abraham, A., Kattoor, A. J., Saldeen, T., & Mehta, J. L. (2019). Vitamin E and its anticancer effects. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(17), 2831–2838. <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1474169>.
- Afaq, F., Saleem, M., Krueger, C. G., Reed, J. D., & Mukhtar, H. (2004). Anthocyanin- and hydrolyzable tannin-rich pomegranate fruit extract modulates MAPK and NF- κ B pathways and inhibits skin tumorigenesis in CD-1 mice. *International Journal of Cancer*, 113(3), 423–433. <https://doi.org/10.1002/ijc.20587>.
- Aguilar-Toalá, J. E., Hernández-Mendoza, A., González-Córdova, A. F., Vallejo-Cordoba, B., & Liceaga, A. M. (2019). Potential role of natural bioactive peptides for development of cosmeceutical skin products. *Peptides*, 122, 170170. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2019.170170>.
- Aguilar-Toalá, J. E., Santiago-López, L., Peres, C. M., Peres, C., Garcia, H. S., Vallejo-Cordoba, B., González-Córdova, A. F., & Hernández-Mendoza, A. (2017). Assessment of multifunctional activity of bioactive peptides derived from fermented milk by specific *Lactobacillus plantarum* strains. *Journal of Dairy Science*, 100(1), 65–75. <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11846>.
- Antille, C., Tran, C., Sorg, O., Carraux, P., Didierjean, L., & Saurat, J.-H. (2003). Vitamin A Exerts a Photoprotective Action in Skin by Absorbing Ultraviolet B Radiation. *Journal of Investigative Dermatology*, 121(5), 1163–1167. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12519.x>.

- Araújo, L. A. de, Addor, F., & Campos, P. M. B. G. M. (2016). Use of silicon for skin and hair care: an approach of chemical forms available and efficacy. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, 91(3), 331–335. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20163986>.
- Asserin, J., Lati, E., Shioya, T., & Prawitt, J. (2015). The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an ex vivo model and randomized, placebo-controlled clinical trials. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 14(4), 291–301. <https://doi.org/10.1111/jocd.12174>.
- Barel, A., Calomme, M., Timchenko, A., Paepe, K. De., Demeester, N., Rogiers, V., Clarys, P., & Vanden Berghe, D. (2005). Effect of oral intake of choline-stabilized orthosilicic acid on skin, nails and hair in women with photodamaged skin. *Archives of Dermatological Research*, 297(4), 147–153. <https://doi.org/10.1007/s00403-005-0584-6>
- Balić, & Mokos. (2019). Do We Utilize Our Knowledge of the Skin Protective Effects of Carotenoids Enough? *Antioxidants*, 8(8), 259. <https://doi.org/10.3390/antiox8080259>.
- Botelho, L. L. R., Cunha, C. C. A., & Macedo, M. (2011). O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121–136
- Borkow, G. (2015). Using Copper to Improve the Well-Being of the Skin. *Current Chemical Biology*, 8(2), 89–102. <https://doi.org/10.2174/2212796809666150227223857>.
- Borkow, G., & Gabbay, J. (2005). Copper as a Biocidal Tool. *Current Medicinal Chemistry*, 12(18), 2163–2175. <https://doi.org/10.2174/0929867054637617>.
- Boguszewska-Czubara, A., & Pasternak, K. (2011). Silicon in medicine and therapy. *Journal of Elemntology*, 3/2011. <https://doi.org/10.5601/jelem.2011.16.3.13>.
- Bouilly-Gauthier, D., Jeannes, C., Maubert, Y., Duteil, L., Queille-Roussel, C., Piccardi, N., Montastier, C., Manissier, P., Piérard, G., & Ortonne, J.-P. . (2010). Clinical evidence of benefits of a dietary supplement containing probiotic and carotenoids on ultraviolet-induced skin damage. *British Journal of Dermatology*, 163(3), 536–543. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09888.x>
- Butt, H., Mehmood, A., Ali, M., Tasneem, S., Tarar, M. N., & Riazuddin, S. (2019). Vitamin E preconditioning alleviates in vitro thermal stress in cultured human epidermal keratinocytes. *Life Sciences*, 239, 116972. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116972>.
- Cao, C., Xiao, Z., Wu, Y., & Ge, C. (2020). Diet and Skin Aging—From the Perspective of Food Nutrition. *Nutrients*, 12(3), 870. <https://doi.org/10.3390/nu12030870>.
- Chiu, A. E., Chan, J. L., Kern, D. G., Kohler, S., Rehmus, W. E., & Kimball, A. B. (2006). Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Green Tea Extracts in the Clinical and Histologic Appearance of Photoaging Skin. *Dermatologic Surgery*, 31, 855–860. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31731>.
- Cosgrove, M. C., Franco, O. H., Granger, S. P., Murray, P. G., & Mayes, A. E. (2007). Dietary nutrient intakes and skin-aging appearance among middle-aged American women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 86(4), 1225–1231. <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.4.1225>.
- Devi, B.C., Nandakishore, T., Basar, G., Devi, N., Jamir, S., & Singh, M. (2014). Zinc in Human health. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 13(7), 18–23. <https://www.iosrjournals.org/iosr-jdms/papers/Vol13-issue7/Version-2/E013721823.pdf>.
- Estrela, C., (2018). Metodologia Científica: Ciência, Ensino, Pesquisa. *Editora Artes Médicas*
- Faghihi, G., Irají, F., Shahingohar, A., & Saidat, A. (2008). The efficacy of “0.05% Clobetasol + 2.5% zinc sulphate” cream vs. “0.05% Clobetasol alone” cream in the treatment of the chronic hand eczema: a double-blind study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 22(5), 531–536. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02533.x>.
- Favrot, C., Beal, D., Blouin, E., Leccia, M. T., Roussel, A. M., & Rachidi, W. (2018). Age-Dependent Protective Effect of Selenium against UVA Irradiation in Primary Human Keratinocytes and the Associated DNA Repair Signature. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2018/5895439>.
- Fuller, B., Smith, D., Howerton, A., & Kern, D. (2006). Anti-inflammatory effects of CoQ10 and colorless carotenoids. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 5(1), 30–38. <https://doi.org/10.1111/j.1473-2165.2006.00220.x>.
- Godswill, A. G., Somtochukwu, I. V., Ikechukwu, A. O., & Kate, E. C. (2020). Health Benefits of Micronutrients (Vitamins and Minerals) and their Associated Deficiency Diseases: A Systematic Review. *International Journal of Food Sciences*, 3(1), 1–32. <https://doi.org/10.47604/ijf.1024>.
- Grass, G., Rensing, C., & Solioz, M. (2010). Metallic Copper as an Antimicrobial Surface. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(5), 1541–1547. <https://doi.org/10.1128/aem.02766-10>.
- Heinrich, U., Gärtner, C., Wiebusch, M., Eichler, O., Sies, H., Tronnier, H., & Stahl, W. (2003). Supplementation with β -Carotene or a Similar Amount of Mixed Carotenoids Protects Humans from UV-Induced Erythema. *The Journal of Nutrition*, 133(1), 98–101. <https://doi.org/10.1093/jn/133.1.98>.
- Hong, Y. H., Chang, U. J., Kim, Y. S., Jung, E. Y., & Suh, H. J. (2017). Dietary Galacto-Oligosaccharides Improve Skin Health: A Randomized Double Blind Clinical Trial. *Asia Pacific Journal Of Clinical Nutrition*, 26(4), 613–618. <https://doi.org/10.6133/apjcn.052016.05>.
- Ichihashi, M., Funasaka, Y., Ohashi, A., Chacraborty, A., Ahmed, N. U., Ueda, M., & Osawa, T. (1999). The inhibitory effect of DL-alpha-tocopheryl ferulate in lecithin on melanogenesis. *Anticancer Research*, 19(5A), 3769–3774. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10625956>.
- Kasai, K., YosHIMURA, M., Koga, T., Arii, M., & Kawasaki, S. (2006). Effects of Oral Administration of Ellagic Acid-Rich Pomegranate Extract on Ultraviolet-Induced Pigmentation in the Human Skin. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 52(5), 383–388. <https://doi.org/10.3177/jnsv.52.383>.
- Katiyar, S. K., Afaq, F., Perez, A., & Mukhtar, H. (2001). Green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate treatment of human skin inhibits ultraviolet radiation-induced oxidative stress. *Carcinogenesis*, 22(2), 287–294. <https://doi.org/10.1093/carcin/22.2.287>.

- Khalil, S., Bardawil, T., Stephan, C., Darwiche, N., Abbas, O., Kibbi, A. G., Nemer, G., & Kurban, M. (2017). Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *Journal of Dermatological Treatment*, 28(8), 684–696. <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>.
- Khalifa E., S., Adil A., N., & Nabeel O., K. (2008). Topical therapy of xeroderma pigmentosa with 20% zinc sulfate solution. *Pesquisa.bvsalud.org*, 231–236. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/emr-111590>.
- Khan, N., Syed, D. N., Pal, H. C., Mukhtar, H., & Afaq, F. (2012). Pomegranate Fruit Extract Inhibits UVB-induced Inflammation and Proliferation by Modulating NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in Mouse Skin†. *Photochemistry and Photobiology*, 88(5), 1126–1134. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2011.01063.x>.
- Kim, Y.-M., Jung, H.-J., Choi, J.-S., & Nam, T.-J. (2015). Anti-wrinkle effects of a tuna heart H2O fraction on Hs27 human fibroblasts. *International Journal of Molecular Medicine*, 37(1), 92–98. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2015.2407>.
- Lin, P.-H., Sermersheim, M., Li, H., Lee, P., Steinberg, S., & Ma, J. (2017). Zinc in Wound Healing Modulation. *Nutrients*, 10(1), 16. <https://doi.org/10.3390/nu10010016>.
- Linder, M. C., Wooten, L., Cerveza, P., Cotton, S., Shulze, R., & Lomeli, N. (1998). Copper transport. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5), 965S971S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.965s>.
- Mahoney, M. G., Brennan, D., Starcher, B., Faryniarz, J., Ramirez, J., Parr, L., & Uitto, J. (2009). Extracellular matrix in cutaneous ageing: the effects of 0.1% copper-zinc malonate-containing cream on elastin biosynthesis. *Experimental Dermatology*, 18(3), 205–211. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2008.00783.x>.
- Manela-Azulay, M., & Bagatin, E. (2009). Cosmeceuticals vitamins. *Clinics in Dermatology*, 27(5), 469–474. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.05.010>.
- Meléndez-Martínez, A. J., Stinco, C. M., & Mapelli-Brahm, P. (2019). Skin Carotenoids in Public Health and Nutricosmetics: The Emerging Roles and Applications of the UV Radiation-Absorbing Colourless Carotenoids Phytoene and Phytofluene. *Nutrients*, 11(5), 1093. <https://doi.org/10.3390/nu11051093>.
- Michalak, M., & Kiełtyka-Dadasiewicz, A. (2018). Oils from fruit seeds and their dietetic and cosmetic significance. *Herba Polonica*, 64(4), 63–70. <https://doi.org/10.2478/hepo-2018-0026>.
- Michalak, M., Pierzak, M., Kręcis, B., & Suliga, E. (2021). Bioactive Compounds for Skin Health: A Review. *Nutrients*, 13(1), 203. <https://doi.org/10.3390/nu13010203>.
- Muta-Takada, K., Terada, T., Yamanishi, H., Ashida, Y., Inomata, S., Nishiyama, T., & Amano, S. (2009). Coenzyme Q10 protects against oxidative stress-induced cell death and enhances the synthesis of basement membrane components in dermal and epidermal cells. *BioFactors*, 35(5), 435–441. <https://doi.org/10.1002/biof.56>.
- Ogawa, Y., Kinoshita, M., Shimada, S., & Kawamura, T. (2018). Zinc and Skin Disorders. *Nutrients*, 10(2). <https://doi.org/10.3390/nu10020199>.
- Oliveira, L. de M., Teixeira, F. M. E., & Sato, M. N. (2018). Impact of Retinoic Acid on Immune Cells and Inflammatory Diseases. *Mediators of Inflammation*, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/3067126>.
- Pan, W.-J., Ding, Q.-Y., Wang, Y., Wang, D.-D., Lu, Y.-M., Yang, W.-W., Cai, Z.-N., Cheng, X.-D., Zhang, W.-N., & Chen, Y. (2018). A bioactive polysaccharide TLH-3 isolated from *Tricholoma lobayense* protects against oxidative stress-induced premature senescence in cells and mice. *Journal of Functional Foods*, 42, 159–170. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.12.070>.
- Pérez-Sánchez, A., Barrajón-Catalán, E., Herranz-López, M., & Micol, V. (2018). Nutraceuticals for Skin Care: A Comprehensive Review of Human Clinical Studies. *Nutrients*, 10(4), 403. <https://doi.org/10.3390/nu10040403>.
- Piérard-Franchimont, C., Castelli, D., Cromphaut, I. V., Bertin, C., Ries, G., Cauwenbergh, G., & Piérard, G. E. (1998). Tensile properties and contours of aging facial skin. A controlled double-blind comparative study of the effects of retinol, melibiose-lactose and their association. *Skin Research and Technology*, 4(4), 237–243. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0846.1998.tb00116.x>.
- Proksch, E., Schunck, M., Zague, V., Segger, D., Degwert, J., & Oesser, S. (2014). Oral Intake of Specific Bioactive Collagen Peptides Reduces Skin Wrinkles and Increases Dermal Matrix Synthesis. *Skin Pharmacology and Physiology*, 27(3), 113–119. <https://doi.org/10.1159/000355523>.
- Pullar, J. M., Carr, A. C., & Vissers, M. C. M. (2017). The Roles of Vitamin C in Skin Health. *Nutrients*, 9(8), 866. <https://doi.org/10.3390/nu9080866>.
- Rhodes, L. E., Friedmann, P. S., O'Farrell, S., & Jackson, M. J. (1994). Dietary Fish-Oil Supplementation in Humans Reduces UVB-Erythral Sensitivity but Increases Epidermal Lipid Peroxidation. *Journal of Investigative Dermatology*, 103(2), 151–154. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.ep12392604>.
- Rhodes, L. E. (2003). Effect of eicosapentaenoic acid, an omega-3 polyunsaturated fatty acid, on UVR-related cancer risk in humans. An assessment of early genotoxic markers. *Carcinogenesis*, 24(5), 919–925. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgg038>.
- SHARQUIE, K. E., AL-MASHHADANI, S. A., & SALMAN, H. A. (2008). Topical 10% Zinc Sulfate Solution for Treatment of Melasma. *Dermatologic Surgery*, 34(10), 1346–1349. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34287.x>.
- Sharquie, K., Al-Mashhadani, S., Noaimi, A., & Hasan, A. (2012). Topical zinc sulphate (25%) solution: A new therapy for actinic keratosis. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*, 5(1), 53. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.94331>.
- Sharquie, K. E., Najim, R. A., & Al-Salman, H. N. (2006). Oral zinc sulfate in the treatment of rosacea: a double-blind, placebo-controlled study. *International Journal of Dermatology*, 45(7), 857–861. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2006.02944.x>.

- Sharquie, K. E. (2014). Oral Zinc Sulphate in Treatment of Alopecia Areata (Double Blind; Cross-Over Study). *Journal of Clinical & Experimental Dermatology Research*, 3(3). <https://doi.org/10.4172/2155-9554.1000150>.
- Subedi, L., Lee, T. H., Wahedi, H. M., Baek, S.-H., & Kim, S. Y. (2017). Resveratrol-Enriched Rice Attenuates UVB-ROS-Induced Skin Aging via Downregulation of Inflammatory Cascades. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 1–15. <https://doi.org/10.1155/2017/8379539>.
- Tsao, R. (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231–1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>
- Tavano, O. L., Amistá, M. J. M., Ciello, G. D., Rodrigues, M. C. M., Nishida, A. M. B., Valadares, L. A., Siqueira, B. M., Gomes, R. A. S., Parolini, M. T., Silva Junior, S. I. (2022). Isolation and evaluation of quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) protein fractions. A nutritional and bio-functional approach to the globulin fraction. *Current Research in Food Science*, 5, 1028-1037. <https://doi.org/10.1016/j.crfs.2022.06.006>
- Uauy, R., Olivares, M., & Gonzalez, M. (1998). Essentiality of copper in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5), 952S959S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.952s>.
- Urbizo-Reyes, U., San Martín-González, M. F., García-Bravo, J., López Malo Vigil, A., & Liceaga, A. M. (2019). Physicochemical characteristics of chia seed (*Salvia hispanica*) protein hydrolysates produced using ultrasonication followed by microwave-assisted hydrolysis. *Food Hydrocolloids*, 97, 105187. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105187>.
- Ye, Y., Ji, D., You, L., Zhou, L., Zhao, Z., & Brennan, C. (2018). Structural properties and protective effect of Sargassum fusiforme polysaccharides against ultraviolet B radiation in hairless Kun Ming mice. *Journal of Functional Foods*, 43, 8–16. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.01.025>.
- Wang, L., Lee, W., Oh, J., Cui, Y., Ryu, B., & Jeon, Y.-J. (2018). Protective Effect of Sulfated Polysaccharides from Celluclast-Assisted Extract of Hizikia fusiforme Against Ultraviolet B-Induced Skin Damage by Regulating NF-κB, AP-1, and MAPKs Signaling Pathways In Vitro in Human Dermal Fibroblasts. *Marine Drugs*, 16(7), 239. <https://doi.org/10.3390/md16070239>.
- Wang, K., Jiang, H., Li, W., Qiang, M., Dong, T., & Li, H. (2018). Role of Vitamin C in Skin Diseases. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00819>.
- Zasada, M., & Budzisz, E. (2019). Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Advances in Dermatology and Allergology*, 36(4), 392–397. <https://doi.org/10.5114/ada.2019.87443>.
- Ziboh, V. A. (1996). The significance of polyunsaturated fatty acids in cutaneous biology. *Lipids*, 31(1), S249–S253. <https://doi.org/10.1007/bf02637085>.
- Zhu, X., Jiang, M., Song, E., Jiang, X., & Song, Y. (2015). Selenium deficiency sensitizes the skin for UVB-induced oxidative damage and inflammation which involved the activation of p38 MAPK signaling. *Food and Chemical Toxicology*, 75, 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2014.11.017>.
- Zhang, M., Dang, L., Guo, F., Wang, X., Zhao, W., & Zhao, R. (2012). Coenzyme Q10 enhances dermal elastin expression, inhibits IL-1α production and melanin synthesis in vitro. *International Journal of Cosmetic Science*, 34(3), 273–279. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2494.2012.00713.x>.
- Žmitek, K., Pogačnik, T., Mervic, L., Žmitek, J., & Pravst, I. (2016). The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BioFactors*, 43(1), 132–140. <https://doi.org/10.1002/biof.1316>;