

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE FARMÁCIA

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

THAÍS MUNHOZ

**CUMARINAS NANOESTRUTURADAS E SUA POTENCIAL APLICAÇÃO NO  
COMBATE AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

Porto Alegre

2021

Thaís Munhoz

**CUMARINAS NANOPARTICULADAS E SUA POTENCIAL APLICAÇÃO NO  
COMBATE AO ENVELHECIMENTO CUTÂNEO**

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sílvia Stanisquaski Guterres

Co-orientadora: Dr<sup>a</sup> Luiza Abrahão Frank

Porto Alegre

2021

“Quebre essa gaiola que te impede de ser livre e não volte a olhar para trás.”

*Blue Bird - Yoshiki Mizuno*

## AGRADECIMENTOS

Honestamente eu começaria este texto agradecendo quem verdadeiramente chegou até aqui, no caso eu. Se não fosse eu, nada disso estaria acontecendo porque nestes 6 anos o que mais tive foram obstáculos. Apesar deste narcisismo inicial, certamente eu também não estaria sendo eu se não transbordasse minha sinceridade neste texto citando as pessoas mais importantes nesta linha do tempo que irá se iniciar em 2015/2.

Dedico este momento de despedida a meu pai Dirceu, minha tia Rita e minha avó Silvia que certamente estão vibrando de alegria pela finalização deste ciclo e a minha amiga Tânia que é até hoje a irmã que escolhi pra vida desde 2015 quando entrei nos portões do Campus do Vale. Obrigada pelo carinho e sustento!

Academicamente falando, agradeço a Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Vera Eifler-Lima e a toda equipe do LaSOM pelos 2 anos de aprendizado, em especial agradeço a Anna Carolina Schneider Alves por me guiar nesta jornada pela pesquisa e ser minha inspiração. Não posso deixar de agradecer também à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Ana Battastini e aos integrantes do Laboratório de Sinalização Purinérgica por toda a compreensão e pelos valiosos ensinamentos.

Com o advento da pandemia e até mesmo bem antes disso, devo minha saúde mental e força para seguir ao Kevin e sua família. Obrigada pelo apoio e suporte que me cativa até hoje. Agradeço imensamente a família da FD Santa Marta principalmente as farmacêuticas Marialva e Virgínia pela amizade e companheirismo nestes momentos de incerteza. Por último, mas não menos importante, agradeço à Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Silvia S. Guterres e a Luiza A. Frank pela acolhida nesta reta final que foi de extrema importância para viabilizar este trabalho e me reaproximar de forma leve e calorosa ao universo da pesquisa.

## RESUMO

Nos últimos anos as moléculas oriundas do metabolismo vegetal, como as cumarinas, vêm sendo estudadas para avaliar seu potencial antioxidante frente à ativos já estabelecidos no mercado dermocosmético. As cumarinas são definidas como lactonas do ácido *orto*-hidroxicinâmico, e possuem um caráter lipofílico que apesar de favorecer a permeação cutânea, limita sua aplicação em formulações antienvhecimento. Dessa forma, a nanotecnologia pode ser empregada como estratégia a fim de viabilizar a utilização destas moléculas como princípio ativo em formulações tópicas. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi analisar o estado da arte relacionado à utilização de nanoestruturas contendo compostos cumarínicos e as aplicações destes como ativos em formulações tópicas voltadas à prevenção do envelhecimento. Para isto, as bases de dados escolhidas foram: Pubmed, Web of Science, Science Direct; e as bases de patentes foram: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Espacenet e World Intellectual Property Organization (WIPO). Visando convergir os resultados ao tema, as palavras-chave utilizadas para a busca de artigos e patentes foram: coumarin\* (exclusiva para WIPO e Espacenet) e nano\* coumarin\* e nanoparticle\* coumarin\* e coumarin\* skin e coumarin\* antioxidant\* skin\* e coumarin\* antioxidant\* skin\* nano\*. Para a busca de patentes na base INPI as palavras-chave utilizadas foram: cumarinas\* e nano\* coumarin\* e coumarin\* pele e coumarin\* nanoparticula\*. O período de busca utilizado foi 2011 a 2021 para artigos e 2001 a 2021 para patentes devido à disparidade entre a pesquisa acadêmica e a produção tecnológica. Os critérios de inclusão foram baseados no acesso ao texto completo e na adequação do título e *abstract* do resultado no que diz respeito às aplicações diversas de compostos cumarínicos nanoestruturados e as aplicações de cumarinas pela via tópica, os resultados duplicados foram analisados separadamente. A busca resultou no total de 1261 artigos científicos e 838 patentes, destes, 117 artigos e 27 patentes atenderam os critérios de inclusão. Nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões e nanogéis contendo compostos cumarínicos são estruturas amplamente descritas na literatura e utilizadas em testes *in vitro* de permeação cutânea de ativos, e como co-adjuvante no tratamento de patologias como psoríase e melanoma. As cumarinas vêm sendo exploradas quanto sua atuação na produção de colágeno, antiacne, fotoproteção e combate ao envelhecimento em produtos patenteados que sugerem estas aplicações; entretanto, mais estudos são necessários para afirmar estas potencialidades bem como avaliar a aplicação da nanotecnologia nestas formulações com o objetivo de melhorar a segurança e eficácia. Estas considerações afirmam a impotência científica do presente estudo e apresentam uma grande área ainda pouco explorada que é a utilização de cumarinas nanoestruturadas em dermoscômicos.

**Palavras-chave:** cumarinas; antienvhecimento; dermocosméticos; nanotecnologia farmacêutica.

## ABSTRACT

Recently, molecules of plant secondary metabolism, such as coumarins, have been studied to evaluate their antioxidant potential against actives substances already established in the dermocosmetic market. Coumarins are lactones of the ortho-hydroxy cinnamic acid and have a limited application in anti-aging formulations by their lipophilic character, thus nanotechnology can be used to enable these molecules use in topical formulations as active ingredient. The aim of this study was analyse the state of the art related to the use of nanostructures containing coumarin compounds and their applications as active in topical formulations aging prevent related. For the analysis it was chosen the following databases: Pubmed, Web of Science, Science Direct; and the patent bases were: National Institute of Industrial Property (INPI), Espacenet and World Intellectual Property Organization (WIPO). In order to converge the results to the aim, the keywords used to search for articles and patents were: coumarin \* (exclusive for WIPO and Espacenet) and nano \* coumarin \* and nanoparticle \* coumarin \* and coumarin \* skin and coumarin \* antioxidant \* skin \* and coumarin \* antioxidant \* skin \* nano \*. For the search for patents in the INPI database, the keywords used were: cumarinas\* and nano\* cumarin\* and cumarin\* pele and cumarin\* nanoparticula\*. The search period used was 2011 to 2021 for articles and 2001 to 2021 for patents due to the disparity between academic research and technological production. Inclusion criteria were based on access to the full text and the adequacy of the title and abstract with to the diverse applications of nanostructured coumarin compounds and the applications of coumarins for dermal application, the duplicate results were analyzed separately. The search resulted in 1261 scientific articles and 838 patents, of these, 117 articles and 27 patents fit in the inclusion criteria. Structures widely described in the literature as polymeric nanoparticles, solid lipid nanoparticles, nanoemulsions and nanogels containing coumarins are used as actives an *in vitro* skin penetration tests, and as a co-adjuvant in the treatment of pathologies such as psoriasis and melanoma. Coumarins had been explored for their role in the production of collagen, anti-acne, photoprotection and combating aging in patented products that suggest these applications; however, further studies are required to confirm these potentialities as well as to evaluate the application of nanotechnology in these formulations in order to improve safety and efficacy. These considerations attest the scientific relevance of the present study and present a large area that is still little explored, which is the use of nanostructured coumarins in dermosmetics.

**Keywords:** coumarins; anti-aging; dermocosmetics; pharmaceutical nanotechnology

## SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	1
Lista de Figuras.....	2
1. Introdução.....	4
2. Referencial Teórico.....	6
2.1. Expectativa de vida <i>versus</i> envelhecimento.....	6
2.2. A pele, o “veneno” e o “antídoto”.....	7
2.3. Ativos e formulações antienuelhecimento.....	9
2.3.1. Ativos antienuelhecimento.....	9
2.3.1.1. Antioxiuantes.....	10
2.3.1.2. Hidroxiácidos (HAs).....	11
2.3.1.3. Despigmentantes.....	12
2.3.1.4. Hidratantes.....	12
2.3.1.5. Ácido hialurônico.....	13
2.3.1.6. Protetores Solares.....	13
2.3.1.7. Agentes esfoliantes.....	15
2.3.2. Formulações antienuelhecimento.....	16
2.4. Compostos cumarínicos.....	17
2.4.1. Estrutura química, classificação e síntese.....	17
2.4.2. Propriedades físico-químicas.....	20
2.4.3. Propriedades farmacológicas.....	21
2.4.3.1. Propriedade antiouxiuante.....	23
2.4.4. Aplicações dos compostos cumarínicos.....	26
2.5. Nanotecnologia.....	27
2.5.1. Primeiros passos.....	28
2.5.2. Aplicações.....	30
2.5.2.1. Aplicação da nanotecnologia em dermocosméticos.....	31
2.5.2.1.1. Lipossomas.....	32
2.5.2.1.2. Niossomas.....	33
2.5.2.1.3. Nanoemulsões.....	34
2.5.2.1.4. Nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados.....	35
2.5.2.1.5. Nanopartículas poliméricas.....	36
3. Objetivo.....	37
4. Metodologia.....	37
5. Resultados e Discussão.....	40
5.1. Resultados.....	40
5.1.1. Resultado da busca dos artigos.....	40
5.1.2. Resultado da busca por patentes.....	44
5.2. Discussão.....	46
6. Conclusão.....	52
ANEXO I.....	53

ANEXO II.....	54
ANEXO III.....	57
ANEXO IV .....	58
Referências Bibliográficas.....	59



## LISTA DE ABREVIATURAS

Ác. - ácido

AHAs - alfa-hidroxiácidos

ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BHAs - beta-hidroxiácidos

C6 – Cumarina-6

C153 – Cumarina-153

CAT - catalase

DMSO - dimetilsulfóxido

DCF - diidroclore fluoresceína (2,7-diidroclore fluoresceína)

DCFH - dicloro-diidro fluoresceína (2,7-diclorodiidrofluoresceína)

DCFH-DA - diacetato de dicloro-diidro fluoresceína (diacetato de 2',7' – diidroclorefluoresceína)

EC - estrato córneo

EROs - espécies reativas de oxigênio

FFs – formas farmacêuticas

GPx - glutathione peroxidase

HPPC - Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos

nm - nanômetro

RL - radicais livres

SOD - superóxido dismutase

UV - ultravioleta

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Porções relacionadas a lipofilia e relação estrutura-atividade (REA) das cumarinas.....	5
Figura 2 -	Processo intrínseco (a) e extrínseco (b) do envelhecimento cutâneo.....	7
Figura 3 -	Ativos mais utilizados em formulações antienvhecimento.....	10
Figura 4 -	Principais grupos de antioxidantes e alguns de seus representantes.....	11
Figura 5 -	Principais representantes dos hidróxiácidos alfa e beta.....	12
Figura 6 -	Estrutura química dos principais agentes despigmentantes.....	12
Figura 7 -	Estrutura química do pantenol.....	13
Figura 8 -	Estrutura química de uma unidade de ácido hialurônico.....	13
Figura 9 -	Biotransformação do 7-desidrocolesterol em colesteciferol.....	14
Figura 10 -	Confôrmeros cristalinos estáveis em condições ambientes de Dióxido de Titânio (TiO <sub>2</sub> ) (a) e Óxido de Zinco (ZnO) (b).....	15
Figura 11 -	Representação esquemática dos métodos de remoção do estrato córneo.....	16
Figura 12 -	Representação botânica das folhas de <i>Dipteryx odorata</i> (a), fruto <i>Coumarouna odorata</i> (b) e semente, o cumaru (c).....	17
Figura 13 -	Estrutura da 1,2-benzopirona: esqueleto base das cumarinas.....	18
Figura 14 -	Representação da reação de Pechmann.....	20
Figura 15 -	Comparação entre a estrutura básica das cumarinas e da vitamina E.....	21
Figura 16 -	Representação da interação entre o $\alpha$ -tocoferol e fosfolipídeos de membrana.....	21
Figura 17 -	Derivado cumarínico extraído do caule de <i>Kielmeyera albopunctata</i> com atividade antichagásica.....	22
Figura 18 -	Derivado cumarínico com atividade antimalária: dafnetina.....	23
Figura 19 -	Síntese dos híbridos triazólicos de 4-clorometil-6-hidróxi-cumarina.....	24
Figura 20 -	Substituintes (R) utilizados no composto (I) da Figura 19 com atividade antioxidante promissora.....	25
Figura 21 -	Princípio do método do DCFH-DA.....	25
Figura 22 -	Avaliação da atividade antioxidante das cumarinas em células 3T3 pelo método do DCFH-DA.....	26
Figura 23 -	Perspectiva da nanoescala em comparação a objetos naturais.....	27
Figura 24 -	Estrutura cristalina termodinamicamente estável dos fulerenos.....	29
Figura 25 -	Microscopia eletrônica de varredura dos lipossomas (a) contendo fluoresceína (b).....	29
Figura 26 -	Estrutura dos nanotubos.....	30
Figura 27 -	Embalagem nanotecnológica que retarda o amadurecimento de alimentos..	30
Figura 28 -	Niossome Day Time Skin Treatment®.....	32
Figura 29 -	Representação do lipossoma (a), micela (b) e fusão do lipossoma na membrana celular (c).....	33
Figura 30 -	Estrutura dos niossomas.....	34
Figura 31 -	Exemplos de nanoemulsões vistas por microscopia eletrônica de transmissão contendo ácido oleico (a) e óleo de rícino associado a óleo mineral (b).....	34
Figura 32 -	Microscopia eletrônica de varredura: nanoemulção evitando coalescência..	35
Figura 33 -	Estrutura interna das matrizes TLN e NLS.....	36

Figura 34 -	Estrutura das nanocápsulas poliméricas.....	37
Figura 35 -	Gráfico resultante da pesquisa preliminar do <i>match</i> “cumarinas” na base de dados INPI no período de 2001-2021.....	38
Figura 36 -	Critérios de inclusão utilizados para escolher artigos e patentes.....	40
Figura 37 -	Estrutura química das cumarinas 6 (a) e 153 (b) utilizadas por sua capacidade de emitir fluorescência.....	46
Figura 38 -	Experimento confocal <i>in vitro</i> analisando a permeabilidade de nanoemulsão contendo nanopartículas poliméricas de 80nm contendo Cumarina-6 (100µg/mL) em queratinócitos de ratos.....	47
Figura 39 -	Modelo de rede composta por pré-polímeros nanométricos funcionalizados com cumarinas utilizado em dispositivos médicos.....	49
Figura 40 -	Redução da expressão do microRNA de TNF- $\alpha$ (a) e aumento da retenção do fármaco apremilast no estrato córneo e na epiderme utilizando nanogel contendo nanopartículas lipídicas sólidas (b).....	50
Figura 41 -	Distribuição da 6-metilcumarina nas camadas cutâneas em pele de doador natural e congelada.....	51
Figura 42 -	Estrutura química da umbeliprenina (a) e do aurapteno.....	52
Figura 43 -	Análise da quantidade de melanina produzida em células melan-a após o tratamento com cumarinas oxipreniladas como aurapteno (4) umbeliprenina (5).....	53
Figura 44 -	Estrutura dos derivados cumarínicos que podem causar sensibilidade cutânea.....	53

## 1. INTRODUÇÃO

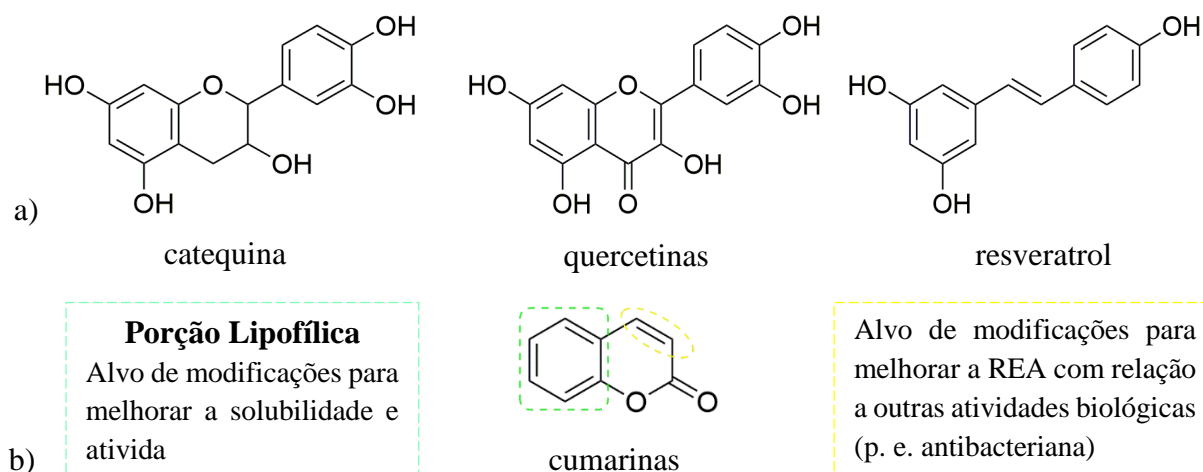
Nos últimos anos as moléculas oriundas do metabolismo vegetal vêm sendo estudadas com o intuito de avaliar seu potencial antioxidante frente às vitaminas e minerais adquiridos na dieta (SHAHIDI et. al, 1992). Dentre estas, podemos destacar os terpenos, compostos nitrogenados e compostos fenólicos (BORGES & AMORIM, 2020). O grupo dos compostos fenólicos é representado pelas catequinas, quercetinas, resveratrol, bem como os ácidos fenólicos e seus derivados, como por exemplo as cumarinas (Figura 1a) (NAMIKI, 1990; FITÓ et. al, 2007).

As cumarinas são produzidas através do metabolismo secundário das plantas pertencentes às famílias *Umbelliferae*, *Asteraceae* e *Rutaceae* (MATOS, 2015). Quimicamente são definidas como lactonas derivadas do ácido orto-hidroxicinâmico, podendo ser isoladas, das flores e frutos das principais representantes das famílias citadas, por métodos de extração com solventes orgânicos ou sintetizadas *in vitro* (KUSTER & ROCHA; SIMÕES et. al, 2003). Estes compostos possuem diversas atividades biológicas atuando como fungicidas, bactericidas, anticoagulantes, antitumorais, antioxidantes, entre outros (HOULT & PAYÁ, 1996).

O mecanismo da ação antioxidante das cumarinas está diretamente relacionado à posição e quantidade de grupos hidroxila ligados ao anel aromático (CAI et al., 2006). A eliminação dos causadores do estresse oxidativo como as espécies reativas de oxigênio (EROs) e de íons de metálicos pelas cumarinas é apontada na literatura pelo termo *scavenging* (SVOBODOVÁ et. al, 2003). As espécies reativas eliminadas são: ânion superóxido, radical hidroxila, oxigênio singlete e peróxido lipídico; portanto, as cumarinas podem ser aplicadas na prevenção do envelhecimento visto que combatem estas EROs produzidas pelo estresse oxidativo ou mesmo em condições fisiológicas (TOREL et. al, 1986; ROBAK & GRYGLEWSKI, 1988).

O caráter lipofílico dos compostos cumarínicos, exemplificado na Figura 1b, torna necessário utilizar solventes orgânicos para promover sua completa solubilização (MURRAY, 1989). Essa característica favorece a absorção através do estrato córneo (EC), que em humanos, fica em torno de 60%, (BECKLEY-KARTEY et al., 1997). Por outro lado, a lipofilia limita a aplicação das cumarinas em produtos dermatológicos antienvhecimento, pois é necessário que o ativo permeie até as últimas camadas cutâneas para atuar na eliminação das EROs, então empregar tecnologias farmacêuticas que aumentem a hidrossolubilidade destas moléculas é mandatório ao criar formulações com este fim (CHAUDHARI, 2012).

Figura 1 – Compostos fenólicos (a) e porções relacionadas a lipofilia e relação estrutura-atividade (REA) das cumarinas (b)



Fonte: Da autora, adaptado do texto de EGAN et al., 1997 e ZHANG & TANG, 2018

A nanotecnologia pode ser utilizada como estratégia tecnológica a fim de viabilizar a utilização das cumarinas como princípio ativo de formulações tópicas. Ao utilizar fármacos nanoencapsulados, carreadores de tamanho nanométrico são obtidos na faixa de 50 a 300nm (DAUDT et al., 2013). Esta estratégia vem sendo estudada de forma recente, mas já é consolidada na área cosmética. Um de seus primeiros relatos foi na década de 1970 onde pesquisadores suíços produziram lipossomas utilizando poliacrilamida e polialquilcianoacrilato contendo diversos ácidos como adípico, cítrico, oxálico e tartático (KHANNA & SPEISER, 1969). As nanopartículas possuem uma grande área superficial, devido a seu tamanho reduzido e isto impacta de forma significativa nas suas propriedades biológicas (MIHRANYAN et al., 2012) tornando vantajosa a sua utilização.

As vantagens relacionadas a utilização de nanoestruturas são inúmeras, e dentre elas podemos citar: i) estabilizar e aumentar a solubilidade aparente do ativo encapsulado (KÜLKAMP-GUERREIRO et al., 2009); ii) controlar sua liberação e disponibilidade se valendo da compartimentalização (SILVA et al., 2010); iii) melhorar o direcionamento do ativo até o alvo desejado (ANTONOW et al., 2018; FRANK et al., 2020); iv) diminuir os efeitos adversos relacionados aos fármacos e ativos cosméticos/dermatológicos (CONTRI et al., 2014); v) aumentar a biodisponibilidade das substâncias veiculadas, direcionamento do ativo ao tecido alvo, promoção da penetração cutânea são comumente descritos na literatura (PALUMBO et al. 2002; FRANK et al., 2015).

Moléculas antioxidantes nanoencapsuladas apresentam aumento de sua atividade (KÜLKAMP-GUERREIRO, 2011), tornando a nanotecnologia uma estratégia fundamental para a produção de formulações dermocosméticas, uma vez que ao se valer desta, os compostos utilizados são mais eficazes e estáveis (DAUDT et al., 2013). Além disso, a nanotecnologia aliada a produtos naturais é um atrativo comercial, pois segundo o Caderno de Tendências 2019-2020 da Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), os compostos de origem orgânica estão sendo revalorizados (ABIHPEC, 2018a). O consumidor se preocupa com os efeitos que o produto adquirido pode causar à sua saúde e ao meio ambiente, e ainda espera rapidez no efeito desejado uma vez que as mídias sociais e o cenário pandêmico exigem fotos e vídeos instantâneos (BARIL et al., 2012; ABIHPEC, 2018a; ROMO & AGUIRRE, 2020)

Com isso, é possível observar que a nanotecnologia vem sendo utilizada nos dermocosméticos visando proteger os ativos da oxidação, melhorar a adesividade, hidratação, espalhabilidade, aumentar atividade, dentre outros (PARDEIKE et al., 2009; SALAVKAR et al., 2011; SHARMA & SHARMA, 2012). As cumarinas integram um grupo de biomoléculas que apresentam características interessantes para o uso em cosméticos que se valem da nanoestruturação. Sendo assim, o objetivo deste trabalho é realizar uma avaliação do estado da arte em bases de dados científicas e tecnológicas a fim de demonstrar as abordagens mais recentes relacionadas às aplicações de compostos cumarínicos em dermocosméticos com ênfase no combate ao envelhecimento, bem como o uso diverso de nanoestruturas contendo cumarinas no âmbito dermatológico.

## **2. REFERENCIAL TEÓRICO**

### **2.1. Expectativa de vida *versus* envelhecimento**

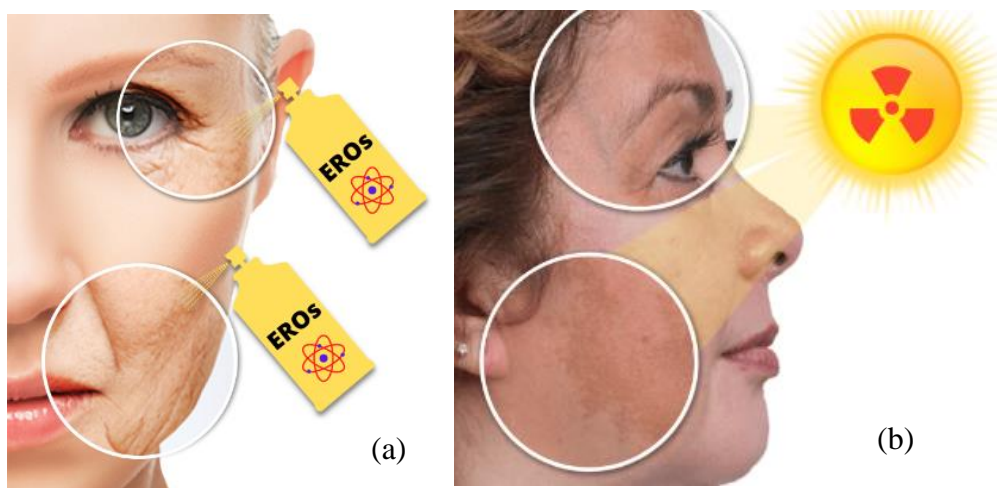
Cícero (106 a.C.- 43 a.C.), um filósofo romano, em sua obra intitulada “De Oratore” escreveu: “o rosto é o espelho da alma”, mostrando que a humanidade possui um interesse milenar em preservar o semblante imaculado (MACÊDO, 2015). Dados apontam que o conhecimento a cerca de rituais de beleza foram difundidos a partir das civilizações do antigo Egito (3000 a. C.), orientais (3000 a. C.) e indianos (1000 a. C.) (SOUZA, 2018; LA PRAIRIE, 2021). Os contemporâneos de Cícero, filósofos e políticos ricos da antiguidade bem como suas famílias, se valiam destes conhecimentos e utilizavam produtos naturais como óleos, unguentos,

leite de origem animal entre outros para minimizar os danos que o acúmulo de anos trazia (BRITO et al., 2013).

A evolução da ciência e a inovação tecnológica aumentou a expectativa de vida em um curto período de tempo. No Brasil, na década 1960 era esperado que os cidadãos vivessem 54,6 anos. Na década de 80, a expectativa de vida era 65,1 anos (BANCO MUNDIAL, 2021). Já no ano de 2019 a expectativa média de 76,6 anos foi alcançada. Contudo, as mulheres lideram com 80,1 anos quando analisados os valores absolutos (CRELIER, 2021). É possível relacionar esta longevidade com a busca exponencial por tecnologias que atuem no combate ao envelhecimento ou que reparem os danos já causados pelo tempo.

O envelhecimento possui duas principais vertentes que tentam explicar sua origem, estas são baseadas nos processos intrínseco (Figura 2a) e extrínseco (Figura 2b) (DUNN & KOO, 2013). A via intrínseca é observada apenas na senescência, quando a pele não apresenta manchas, têm redução da elasticidade e umidade, torna-se mais lisa e pálida e pequenas rugas se manifestam, este processo está relacionado à produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) (FANG et al., 2016).

Figura 2 – Processo intrínseco (a) e extrínseco (b) do envelhecimento cutâneo



Fontes: Da autora, adaptado de CLÍNICA SANTA MARIA, 2021 (a) e ALVES, 2021 (b)

Em contrapartida a via extrínseca, que pode ser denominada como fotoenvelhecimento por estar associada aos danos causados pela radiação ultravioleta, tem como características a presença de rugas marcadas, aspereza, perda da elasticidade e coloração amarelada além disso, pode aparecer em qualquer idade (TOBIN, 2017).

## 2.2. A pele, o “veneno” e o “antídoto”

Visando primordialmente proteção, a pele desempenha um papel fundamental na regulação da temperatura, secreção e excreção de substâncias, bem como na mobilização do sistema imune (BLUME-PEYTAVI, 2016). Também conhecida como o maior órgão do corpo contendo cerca de 2m<sup>2</sup> de área superficial representando até 15% do peso corporal de um adulto (JABLOŃSKA-TRYPUĆ, 2018) este tecido é capaz de converter aproximadamente 1,5 a 5% do oxigênio consumido em EROs através do processo intrínseco (POLJŠAK et al., 2012). Sua constituição em camadas (epiderme, derme e hipoderme) proporciona seletividade e proteção na prevenção contra agentes externos sejam eles mecânicos ou químicos, entretanto, a pele está constantemente exposta aos efeitos do estresse oxidativo que age como um “veneno” para as células sadias (TOBIN, 2017).

O desequilíbrio entre espécies oxidantes e antioxidantes levam ao estresse oxidativo. Os causadores deste fenômeno são as EROs, integrantes do grupo dos radicais livres (RL) que, quando acumulados, causam fundamentalmente danos (BAEK & LEE, 2016) a membrana e outras estruturas constituintes como lipídeos, proteínas, RNA e DNA das células (LEPHART, 2016) que induzem e aceleram o envelhecimento intrínseco além dos fatores genéticos (BARBOSA et al., 2010; GU et al. 2020).

A produção das EROs é, portanto, fisiológica e decorrente do metabolismo aeróbico (cadeia de transporte de elétrons) mitocondrial, então continuamente temos RL como subprodutos da geração de ATP (BARBOSA et al., 2010). Contudo, o papel das EROs é controverso, pois quando estão presentes em pequenas quantidades, provam-se benéficas frente a manutenção celular atuando na ativação da via da lipoxigenase e cicloxigenase e na regulação do processo inflamatório (LEPHART, 2016). Apesar disto, a produção constante de EROs resultou na criação de um mecanismo antioxidante na tentativa de manter a homeostasia e combater os danos que os RL podem causar ao organismo quando estão em altas concentrações (BARBOSA et al., 2010).

Este mecanismo antioxidante se vale de um conjunto de sistemas naturais de eliminação de RL que podem funcionar de maneiras distintas como reparar o tecido danificado pelos radicais, bloquear a ação maléfica e eliminar a espécie reativa ou ainda inibir a produção RL (CLARKSON & THOMPSON, 2000); sendo fundamentalmente um “antídoto” contra o estresse oxidativo. Em suma, é possível dividir estes processos em dois grandes grupos: enzimático e não-enzimático, cada componente destes sistemas é responsável por lidar com



EROs específicas. Algumas destas espécies podem ter apenas uma via de processamento como mostrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Relação de EROs e seus respectivos antioxidantes antagônicos.

ERO	Antioxidantes	
	Endógenos	Exógenos
Superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ )	Superóxido dismutase (SOD) citoplasmática: Zn-Cu mitocondrial: Mn	Vitaminas, zinco, cobre, manganês, picnogenol, EDTA
Radical hidroxila ( $\cdot OH$ )		Vitamina C, picnogenol, dimetil sulfóxido, EDTA, ácido dimercapto succínico e manitol
Oxigênio <i>singlet</i> ( $^1O_2$ )		Betacaroteno
Peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ )	Catalase $Fe_2^+$	
Peróxido lipídico ( $COOH^{\cdot}$ )	Glutationa peroxidase, selênio, cisteína	Vitamina E, selênio

Fonte: Da autora, adaptado do texto de BARBOSA et. al, 2010

No sistema enzimático encontramos três representantes: a catalase (CAT), glutaciona peroxidase (GPx) e superóxido dismutase (SOD). Já as moléculas antioxidantes oriundas do sistema não-enzimático são exemplares endógenos ou exógenos, que são absorvidos na dieta. Estas espécies antioxidantes podem ser definidas como qualquer composto em baixa concentração capaz de inibir ou retardar a oxidação de um substrato que pode ser oxidado (p. e. EROs) (RODRIGO et. al, 2007).

Podemos dividir as espécies antioxidantes do sistema não enzimático em vitaminas hidrossolúveis (vitamina C e vitaminas do complexo B) e lipossolúveis (vitamina A, vitamina E, beta-caroteno), microminerais (zinco, cobre, selênio, magnésio entre outros) e compostos fenólicos (MACHLIN & BENDICH, 1987).

### 2.3. Ativos e formulações antienvhecimento

#### 2.3.1. Ativos antienvhecimento

A redução dos danos causados pelo estresse oxidativo é baseada na redução de rugas e linhas de expressão, melasmas (manchas escuras), alterações na coloração e outras

características associadas ao envelhecimento como a exposição solar (SHARMA & SHARMA, 2012). Para atender estas demandas é necessário utilizar ativos antienvhecimento e seus principais representantes podem ser encontrados no Anexo I. A seguir, será apresentado um apanhado dos ativos utilizados em dermocosméticos e suas funções.

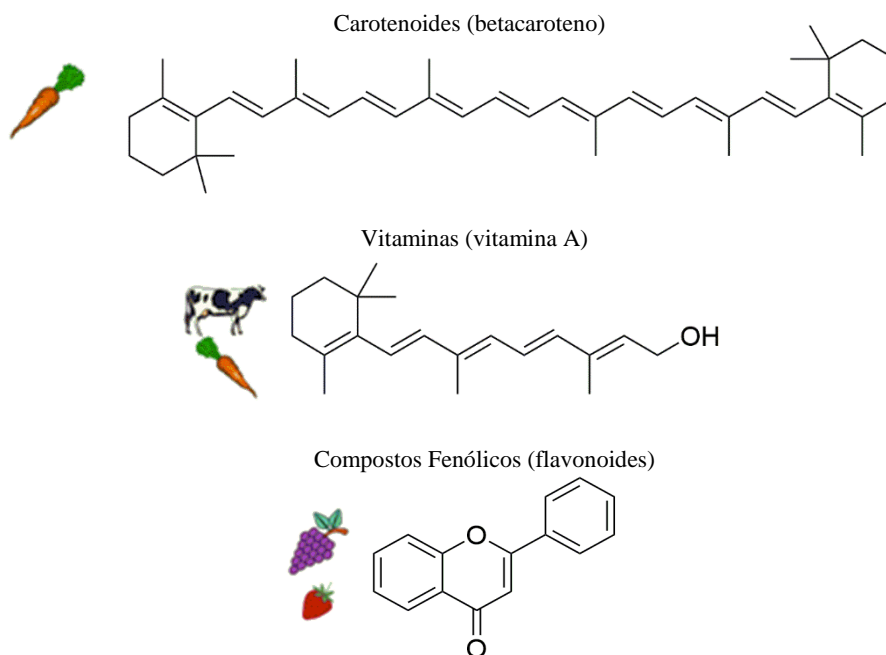
### **2.3.1.1. Antioxidantes**

A primeira linha de combate ao envelhecimento são os antioxidantes e seu uso é bem consolidado nas formulações cosméticas, por isso, merece este destaque inicial (LIMA et al., 2020). Estas moléculas são relatadas há pelo menos 40 anos e podem ser sintéticas ou naturais (PROSERPIO, 1976). Do ponto de vista tecnológico, mesmo que nos últimos anos busca-se utilizar somente produtos naturais, excluir totalmente o produto sintético poderia reduzir a qualidade da formulação final (PROSERPIO, 1976; PULIDO et al., 2000; PEREIRA, 2008).

Inibir a ação dos radicais livres, principalmente EROs, é fundamental no combate ao envelhecimento, e além disso, esses ativos auxiliam na proteção contra a radiação UVA (pois gera RL) e ainda protegem a formulação, pois impedem a degradação dos componentes lipídicos (CHORILLI et al, 2007). Somado a estes efeitos, o uso de antioxidantes pode aumentar o fator de proteção solar (FPS) por agir de forma sinérgica com os ativos dos filtros solares (FRIES & FRASSON, 2010; NUNES et al., 2017).

O mecanismo de ação desses ativos está vinculado ao sistema de prevenção, que impede a formação de EROs; varredura (*scavenging*), que identifica e impede a ação das espécies reativas; ou reparo, que reconstitui a camada afetada (KOURY & DONANGELO, 2003). Sua atividade também pode ser indireta, atuando em sistemas enzimáticos que eliminam as EROs (HALLIWELL & WHITEMAN, 2004). Os principais representantes desta classe de compostos são as vitaminas, os carotenóides e os compostos fenólicos (Figura 4) (VISIOLI et al., 2003; RODRIGO et al., 2007; VINCENT et al., 2007), em especial as cumarinas, que serão o foco deste trabalho. Estas serão apresentadas em um tópico à parte (vide 2.4 Compostos cumarínicos).

Figura 4 – Principais grupos de antioxidaa alguns de seus representantes



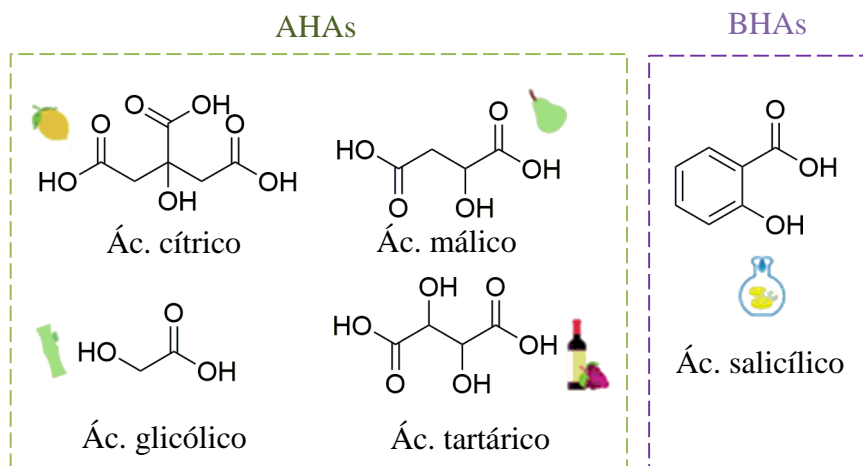
Fonte: Da autora, adaptado de MAMEDE & PASTORE, 2004; RAMALHO & JORGE, 2006

### 2.3.1.2. Hidroxiácidos (HAs)

Este grupo de ácidos carboxílicos é dividido em alfa-hidroxiácidos (AHAs) e beta-hidroxiácidos (BHAs) (Figura 5). Os AHAs normalmente são encontrados em frutas como maçã, pêra, frutas cítricas, cana-de-açúcar, derivados lácteos entre outros, e podem ser utilizados para reduzir a espessura do EC e melhorar a textura da pele através do efeito *peeling* (PREETHA & KARTHIKA, 2009; ROSA & AFONSO, 2014). O mecanismo de ação destes ácidos não foi completamente elucidado, entretanto duas hipóteses contemporâneas podem explicar sua atividade rejuvenescedora. A primeira delas sugere que os AHAs em baixa concentração flexibilizam o EC e absorvem queratina (NARDIN & GUTERRES, 1999). A segunda hipótese aponta que estes ácidos promovem crescimento e diferenciação celular lenta através da redução da concentração de íons cálcio na epiderme (WANG, 1999; TUNG et al., 2000).

Os BHAs são representados por derivados sintéticos aromáticos, que para combater os efeitos do envelhecimento têm ação dose dependente (TUNG et al., 2000). Podem estimular a queratinização do epitélio e reconstituir o EC danificado a 2%, reduzir a quantidade de queratina para efeito antiacne em concentrações acima de 2%, atingir efeito fungicida e bacteriostático na faixa de 1 a 5%, e atuar na hiperqueratose na concentração limite de 10% (PREETHA & KARTHIKA, 2009).

Figura 5 – Principais representantes dos hidróxiácidos alfa e beta



Fonte: Da autora, adaptado do texto de ROSA & AFONSO, 2014

### 2.3.1.3. Despigmentantes

Os agentes que provocam a despigmentação são capazes de corrigir a quantidade de melanina por inibir a enzima tirosinase (Figura 6) (BADRESHIA-BANSAL & DRAELOS, 2007). A hidroquinona, um precursor de cumarinas sintéticas, pode provocar a redução da pigmentação por ser fotossensível (BADRESHIA-BANSAL & DRAELOS, 2007; ALVES et al., 2018). Outro representante que vem tendo destaque é o ácido kójico, derivado do arroz branco, que despigmenta a pele por uma via distinta, que não a da inibição da tirosinase e tem a vantagem de não ser fotossensível (PREETHA & KARTHIKA, 2009).

Figura 6 – Estrutura química dos principais agentes despigmentantes



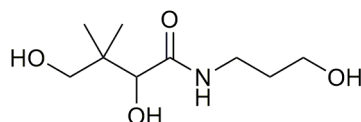
Fonte: Da autora, adaptado de BADRESHIA-BANSAL & DRAELOS, 2007 e PREETHA & KARTHIKA, 2009

### 2.3.1.4. Hidratantes

A boa aparência da pele está vinculada a quantidade de compostos oleosos e água nas camadas. Uma pele seca é caracterizada pela ausência de óleo, já uma pele desidratada é vinculada a falta de água e a perda desses componentes pelo estrato córneo é mais acelerada

do que quando analisamos as demais camadas (SALAVKAR et al., 2011). Por conta disto, agentes emolientes, umectantes e oclusivos são amplamente utilizados nas formulações e muitos destes, oferecem mais de uma propriedade ao mesmo tempo, por exemplo o pantenol (Figura 7) que se comporta como umectante e emoliente (RAJ et al., 2012).

Figura 7 – Estrutura química do pantenol

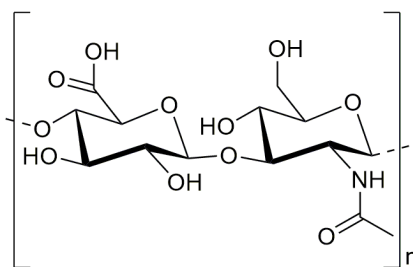


Fonte: Da autora, adaptado de ZHOLOBAK, 2014

### 2.3.1.5. Ácido hialurônico

Este ativo (Figura 8) ocorre naturalmente na pele e é responsável pela reparação do tecido, firmeza e por manter as camadas estruturadas (SHARMA & SHARMA, 2012). A característica da pele íntegra e jovem, firme e sem flacidez é conhecida como efeito *lifting* (NETO & VINHOLES, 2016). Quando escolhidos para integrar uma formulação que previne o envelhecimento o ácido hialurônico, assim como o colágeno e a queratina, proporcionam efeito *lifting* rejuvenescendo o tecido senil (ALCALDE, 2004).

Figura 8 – Estrutura química de uma unidade de ácido hialurônico



Fonte: Da autora, adaptado de SHARMA & SHARMA, 2012

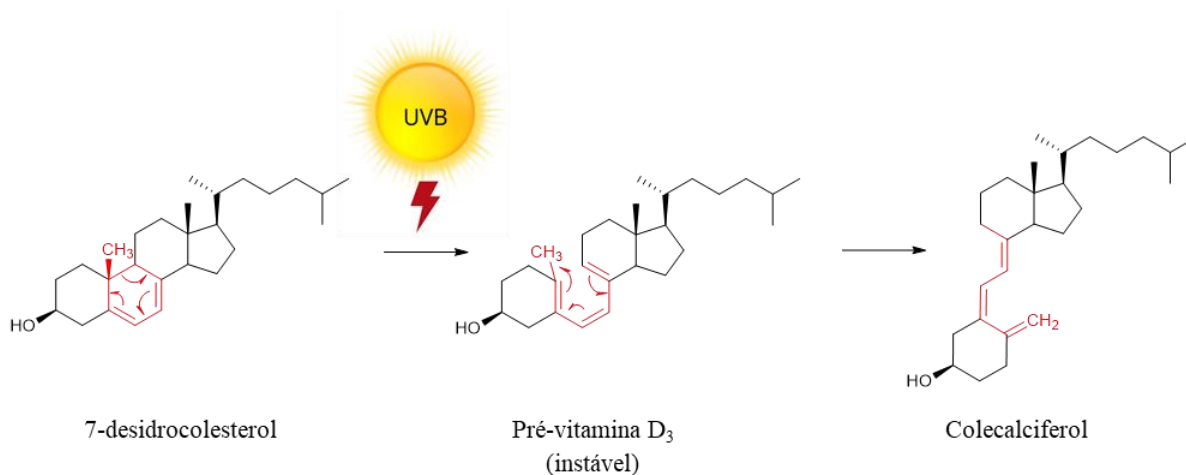
### 2.3.1.6. Protetores Solares

Um dos agentes ambientais que pode causar danos permanentes às células epiteliais como queimaduras e, em última instância, câncer é a radiação solar (FRUET, 2015). A faixa da radiação ultravioleta (UV) encontra-se entre 100 a 400nm e pode ser dividida por comprimento de onda em UVA (320 - 400nm), UVB (280 – 320nm) e UVC (100 – 280nm) sendo que a pele consegue minimamente proteger-se da radiação UVA e UVB por conta presença de melanina e do EC, já a UVC possui uma pequena concentração no ambiente

terrestre por ser filtrada quase em sua totalidade pela camada de ozônio (CASWELL, 2001; FLOR et al., 2007).

A UVA é a radiação de maior incidência terrestre e não causa a queimadura solar, ela é responsável por penetrar em camadas mais profundas da derme e promover a oxidação de leucomelanina que gera o escurecimento da pele também conhecido como bronzeado, esta faixa é capaz de produzir radicais livres e induzir ao melanoma (FLOR et al., 2007). Já a UVB, é responsável pelas queimaduras solares e causa envelhecimento através da transformação de precursores do colesterol (7-desidrocolesterol) em vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) como mostra a Figura 9 (BELLAN et al., 2015). Esta radiação pode também causar danos ao DNA e ainda atuar como imunossupressor, que além ter o poder de causar mutações e induzir o câncer, é capaz de impedir o reconhecimento da célula neoplásica pelo sistema imune (FLOR et al., 2007; FRUET, 2015).

Figura 9 - Biotransformação do 7-desidrocolesterol em colecalfiferol

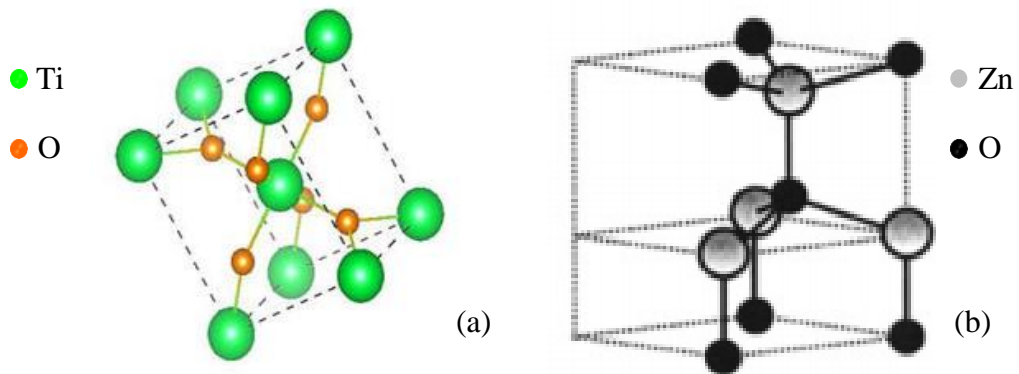


Fonte: Da autora, adaptado da Figura 1 de BELLAN et al., 2015

Os agentes de proteção solar (Figura 10) são incluídos nas formulações pois a proteção natural da pele não é eficaz para combater os danos de UVA e UVB, portanto os ativos conhecidos como filtro solares são capazes de absorver ou refletir estas radiações (MILESI & GUTERRES, 2002). Considerando o efeito estufa e o concomitante aumento da radiação UV, a utilização de formulações contendo ativos de fotoproteção são mandatórias quando buscamos reduzir os danos causados pelo tempo de exposição solar (BOEGER & POULSON, 2006).

A nanotecnologia é amplamente utilizada nos dermocosméticos que contém filtros UV, pois a redução do tamanho da partícula aumenta a espalhabilidade e reduz o efeito branco no tecido em que é aplicado (PAOLA, 2001; MORGANTI, 2010).

Figura 10 – Confôrmeros cristalinos estáveis em condições ambientes de Dióxido de Titânio ( $\text{TiO}_2$ ) (a) e Óxido de Zinco ( $\text{ZnO}$ ) (b)



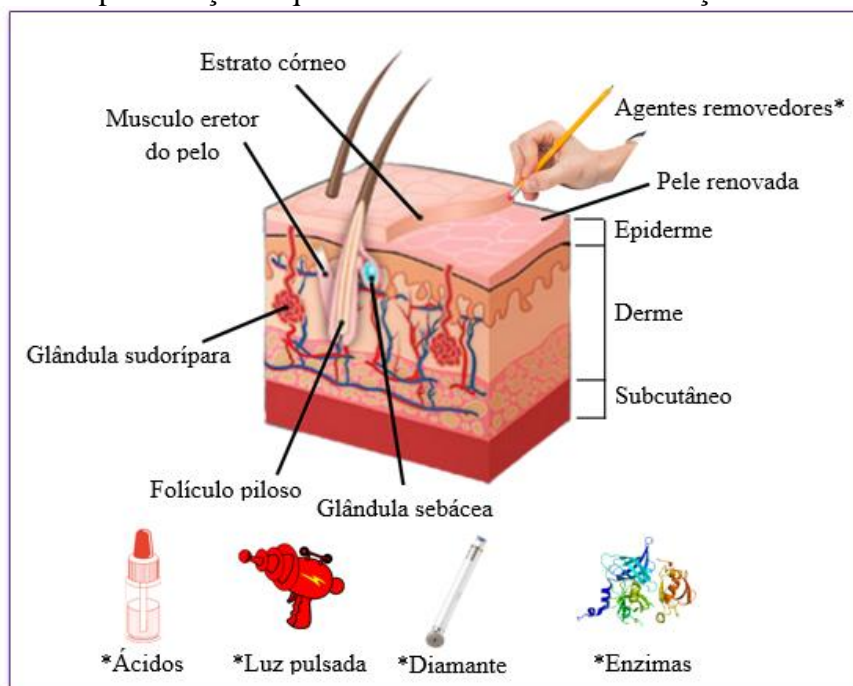
Fonte: Da autora, adaptado da Figura 7 de VITORETI et al., 2017 (a) e da Figura 3 de ESPITIA et al., 2012 (b)

### 2.3.1.7. Agentes esfoliantes

A esfoliação pode ser feita pelos métodos químicos, físicos ou enzimáticos (Figura 11) que visam remover células depositadas no EC (*peeling*) a fim de aumentar a penetração do ativo (MINIÑO & HERNÁNDEZ-LARA, 2003). Os esfoliantes físicos promovem abrasão na camada externa e assim, removem as células (*peeling* diamante, luz pulsada); já os esfoliantes químicos utilizam AHAs então são sensíveis a penetração da radiação UV, por este motivo é necessário associar o uso do protetor solar (FLOR et al., 2007).

O *peeling* enzimático ou biológico é conhecido por utilizar enzimas proteolíticas que hidrolisam as ligações dos aminoácidos que formam a queratina, impedindo sua formação excessiva no estrato córneo. Durante a quebra destas ligações a pele inicia o processo de regeneração sintetizando novas quantidades de fibras de colágeno e elastina, aumentando a flexibilidade da pele e melhorando a textura (TOKER & BAYINDIRLI, 2003).

Figura 11 – Representação esquemática dos métodos de remoção do estrato córneo



Fonte: Da autora, adaptado de CLÍNICA LAGER, 2021

### 2.3.2. Formulações antienvhecimento

Cada ativo necessita de uma formulação que explore sua potencialidade, então os dermocosméticos utilizam as três classificações principais de formas farmacêuticas (FFs) para gerar um produto final com a finalidade desejada (JADOON, 2015). Os produtos que utilizam FFs líquidas podem ser apresentados sob a forma de suspensões, géis, soluções e emulsões (EPSTEIN, 2009). Já para FFs semissólidas formulações em pomadas e pastas são encontradas, e por fim, para as FFs sólidas, é possível encontrar apresentações em sistemas transdérmicos-cosméticos, pó ou sabonete (PATRAVALE & MANDAWGADE, 2008).

A forma farmacêutica mais utilizada em dermocosméticos são as emulsões, já que são mais acessíveis aos consumidores por possuírem fácil aplicação e um período de armazenamento longo (EPSTEIN, 2009). No escopo de formulações antienvhecimento os cremes que utilizam emulsões A/O são os mais indicados para peles secas por sua capacidade emoliente, e peles oleosas com tendência a acne devido a quantidade de água contida no produto que reduz os efeitos desta afecção (LISSANT, 1974). Além destas propriedades, as emulsões são capazes de penetrar até a derme, local onde ocorre a produção produção de colágeno e ácido hialurônico que promovem o efeito *lifting* (ALCALDE, 2004; GIACOMONI, 2008).

O Quadro 2 (ANEXO II) exemplifica as formas farmacêuticas utilizadas em dermocosméticos, suas aplicações e exemplos de formulações contendo os ativos apresentados (vide 2.3.1. Ativos antienvhecimento).



## 2.4. Compostos cumarínicos

Compostos cumarínicos vem sendo estudados há pelo menos 200 anos, o primeiro relato foi no ano de 1820 quando Vogel isolou a cumarina da espécie *Dipteryx odorata* (MURRAY, 1989; SOINE, 1964). O termo “cumarina” provém do nome científico das sementes de *D. odorata* conhecidas como cumaru (*Coumarouna odorata*) (Figura 12). Posteriormente, tornou-se uma designação específica para a 1,2-benzopirona (vide Figura 13) (BORGES et al., 2005).

Estes compostos são produzidos nas plantas pertencentes às famílias *Rutaceae*, *Apiaceae*, *Umbeliferae*, *Asteraceae*, *Graminae*, *Fabaceae* entre outras, sendo retirados das folhas, flores e frutos (MATOS, 2015; RIBEIRO & KAPLAN, 2002). A biossíntese das cumarinas é feita pelo metabolismo secundário dos principais representantes das famílias citadas e estes metabólitos derivam da fenilalanina sendo sintetizados pela via do ácido chiquímico (ANEXO III) (SCHMID & AMRHEIN, 1995).

Suposições ainda são feitas a respeito das funções que estes metabólitos desempenham nas plantas, entretanto especula-se que atuam na regulação do crescimento, bem como imobilizantes da ação de bactérias e fungos (VENUGOPALA et al., 2013).

Figura 12 - Representação botânica das folhas de *Dipteryx odorata* (a), fruto *Coumarouna odorata* (b) e semente, o cumaru (c)



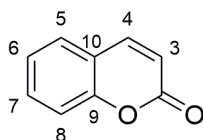
Fonte: Da autora, adaptado de USEFUL TROPICAL PLANTS, 2021

### 2.4.1. Estrutura química, classificação e síntese

Os derivados cumarínicos estão compreendidos em um vasto grupo de compostos fenólicos formados a partir da fusão de um anel  $\alpha$ -pirona com um benzeno, por isso são conhecidos popularmente como  $\alpha$ -benzopironas (EGAN et al., 1990; PATEL et al., 2010). Este

esqueleto base também conhecido como 1,2-benzopirona é mostrado na Figura 13. Podemos definir quimicamente as cumarinas como lactonas derivadas do ácido *o*-hidroxicinâmico, podendo ser isoladas das plantas já citadas, por métodos de extração com solventes orgânicos ou sintetizadas *in vitro* (KUSTER & ROCHA; SIMÕES et. al, 2003).

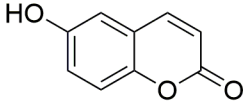
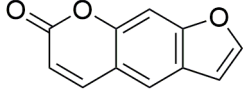
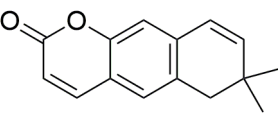
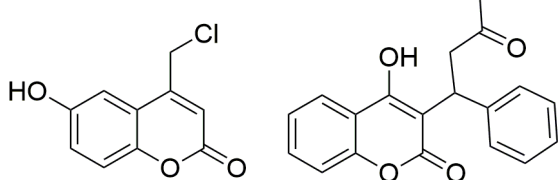
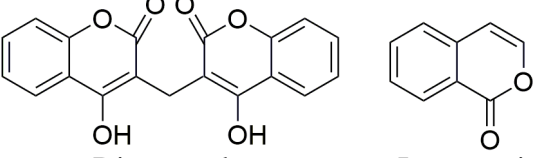
Figura 13 - Estrutura da 1,2-benzopirona: esqueleto base das cumarinas



Fonte: Da autora, adaptado de EGAN et al., 1990

Ainda, os compostos cumarínicos podem ser divididos em cinco classificações como mostrado no Quadro 3. As cumarinas simples são derivadas da 1,2-benzopirona apresentando adição de grupos hidroxila, alcóxidos, alquilas e ainda podem apresentar forma glicosídica. Por sua vez, as furanocumarinas e piranocumarinas apresentam respectivamente anéis de 5 e 6 membros ligados ao esqueleto base. Além disso, encontramos cumarinas com substituições nos carbonos 3 e 4 do anel pirona e outros compostos conhecidos como “miscelâneas” que compreendem as isocumarinas e os dímeros cumarínicos (MURRAY; HERZ & HUNEK, 1978; MURRAY, 1989; BRUNETON, 1995; LACY & O’KENNEDY, 2004).

Quadro 3 - Representantes das classificações das cumarinas

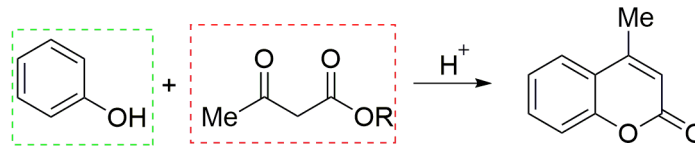
Classificação	Exemplo
Cumarina simples	 6-hidróxicumarina
Furanocumarina	 Psoraleno
Piranocumarina	 xantiletina
Cumarinas com substituições no anel pirano	 4-clorometil-6-hidroxicumarina LaSOM 310* Varfarina
Cumarinas miscelâneas	 Dicumarol Isocumarina

Fonte: Da autora, adaptado de MURRAY, 1989 e LACY & O'KENNEDY, 2004.

\*Nota: Molécula inédita na literatura sintetizada por ALVES et al., 2018

Perkins foi pioneiro na elaboração de uma rota de síntese para cumarinas em 1868, e isto possibilitou a utilização do primeiro componente inovador, sintético e estável à fragrâncias de perfumes em 1882 (CLARK, 1995; YODA, 2020). Ao longo dos anos, diversas rotas sintéticas foram elaboradas como a reação de Pechmann, a condensação de Knoevenagel entre outras (SETHNA & SHAH, 1945). A reação de Pechmann gera cumarinas metiladas em C4 e é baseada na condensação de um componente fenólico (destaque verde) e um  $\beta$ -cetoéster (destaque laranja) com a presença de um ácido de Brønsted ou Lewis, como mostrado na Figura 14 (CUNHA et al., 2015).

Figura 14 - Representação da reação de Pechmann



Fonte: Da autora, adaptado de CUNHA et al., 2015

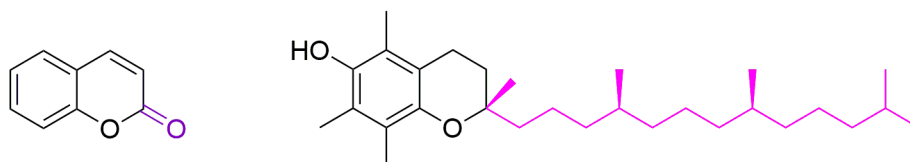
#### 2.4.2. Propriedades físico-químicas

Após a síntese ou isolamento, as cumarinas ocorrem na forma de cristal incolor com aroma próprio (SANTOS et al., 2016). Os compostos cumarínicos são sensíveis a variação de pH, em meio alcalino o anel da lactona se abre, e em meio ácido se fecha (relactonização). Neste processo, impurezas podem ser geradas e o cristal incolor pode apresentar tons de marrom (MURRAY; HERZ & HUNEK, 1978). O peso molecular destes compostos fenólicos varia a cerca de 146.15 g/mol, apresentam ponto de fusão na faixa de 68 a 70°C, e o ponto de ebulição é na temperatura de 303°C (EGAN et al., 1990). Sua solubilização e/ou extração podem ser feitas com solventes orgânicos como álcool, éter e solventes clorados devido ao caráter lipofílico (MURRAY, 1989; SANTOS et al., 2016).

Esta lipofilia favorece a absorção destas moléculas pelo EC, primeira barreira da pele com características lipofílicas, e em humanos, a taxa de penetração das cumarinas fica em torno de 60% (BECKLEY-KARTEY et al., 1997). Mesmo favorecendo a permeação, o caráter lipofílico limita a aplicação dos compostos cumarínicos em dermocosméticos *anti-aging*, já que é necessário que o ativo permeie até as últimas camadas cutâneas para atuar na eliminação das EROs (CHAUDHARI, 2012). Assim, empregar tecnologias farmacêuticas que aumentem a solubilidade aparente destas moléculas é mandatário ao criar formulações antienvhecimento.

Quando comparadas à vitamina E, um ativo já estabelecido no mercado em produtos antienvhecimento, as cumarinas apresentam um caráter mais hidrofílico, já que em C<sub>1</sub> possuem uma carbonila (destaque roxo) ao invés da cadeia carbônica saturada presente no  $\alpha$ -tocoferol (destaque rosa) (Figura 15) (PAYÁ et al., 1992).

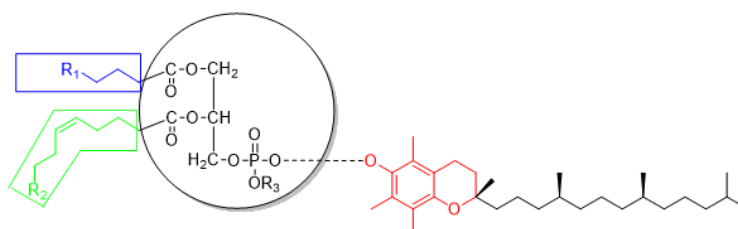
Figura 15 – Comparação entre a estrutura básica das cumarinas e da vitamina E



Fonte: Da autora, adaptado de PAYÁ et al., 1992

Esta hidrofília mínima apresentada faz com que as cumarinas se depositem na superfície da membrana celular, enquanto a vitamina E permanece no interior da célula sendo estabilizada por ligações de hidrogênio entre os fosfolipídeos e o anel cromano (Figura 16) (ZHANG & WANG, 2004). A diferença de localização destes antioxidantes está diretamente relacionada ao *scavenging*, onde as cumarinas livres podem acessar as EROs com mais facilidade enquanto a vitamina E segue imobilizada (ZHANG & WANG, 2004). Estes dados nos levam a crer que os compostos cumarínicos podem atuar de maneira mais efetiva que os antioxidantes já utilizados no mercado para combater o estresse oxidativo.

Figura 16 - Representação da interação entre o  $\alpha$ -tocoferol e fosfolipídeos de membrana



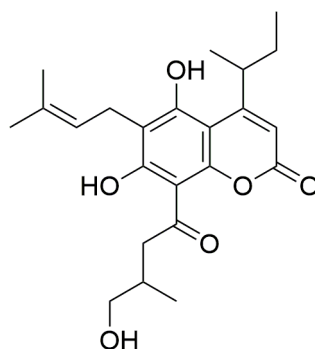
Nota: Em vermelho o anel cromano é representado interagindo com o oxigênio desprotonado do fosfolipídeo. Em azul está representado o ácido graxo saturado e em verde o insaturado.

Fonte: Da Autora

### 2.4.3 Propriedades farmacológicas

O estudo dos compostos cumarínicos tem sido amplamente explorado pela indústria farmacêutica por conta das atividades fungicidas, bactericidas, anticoagulantes, antitumorais, antioxidantes, e outras já descritas (Quadro 4) (HOULT & PAYÁ, 1996). Dentre estas, a aplicação de cumarinas em doenças emergentes como a doença de Chagas e malária se tornou bastante efetiva. Um derivado cumarínico (Figura 17) extraído do caule de *Kielmeyera albopunctata* demonstrou *in vitro* a capacidade de matar 80% da forma tripomastigota de *Trypanosoma cruzi* no sangue infectado em 24 horas (SCIO et al., 2003). Além deste, o psoraleno (vide Quadro 3 - Furanocumarinas) em associação a luz UV demonstrou 60% de eficácia *in vitro* em tripomastigotas plasmáticas (VAN VOORHIS et al., 2003).

Figura 17 - Derivado cumarínico extraído do caule de *Kielmeyera albopunctata* com atividade antichagásica



4-(1-metilpropil)-5,7-dihidroxi-8-(4-hidroxi-3-metilbutiril)-6-(3-metilbut-2-enil)cromen-2-ona

Fonte: Da autora, adaptado de SCIO et al., 2003

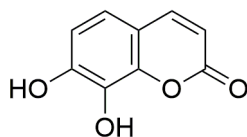
Quadro 4 – Atividades biológicas das cumarinas descritas na literatura

Atividade biológica	Referência
Antinflamatória	PAYÁ et al., 1994
Antimicrobiana	KAWASE et al., 2001
Antimalárica	MU et al., 2002
Tripanocida	SCIO et al., 2003
Bloqueio de canal de Ca <sup>2+</sup>	TAKEUCHI et al., 1991
Vasodilatação	CHEN et al., 2000
Inibição da girasse B	PERIERS et al., 2000
Acaricida	GLEYE et al., 2003
Fungicida	SARDARI et al., 1999
Antiagregação plaquetária	SEKIYA et al., 1982
Antiprurído	MATSUDA et al., 2002
Hepatoproteção	OKAMOTO et al., 2003
Ativador de memória	YAN et al., 2004
Filaricida	TRIPATHI et al., 2000
Analgésica	BONSIGNORE et al., 1998
Antialérgica ( <i>in vivo</i> )	MATSUDA et al., 1999
Anticoagulação	HELGELAND, 1980
Antidepressiva	SINGH et al., 1992
Anti- <i>Helicobacter pylori</i>	BAKER, 2020
Anti-HIV	FULLER et al., 1994
Antiosteoporose	QIN et al., 2003
Antioxidante	ZHANG & WANG, 2004
Antitumoral	ZHANG et al., 2003
Bloqueio da produção de melanina	LEI et al., 2002
Citostática	ZHANG et al., 2003
Diurética	BONSIGNORE et al., 1998
Imunossupressão	TADA et al., 2002
Redução de lipídeos	MADHAVAN et al., 2003

Fonte: Da autora

Por sua vez, a dafnetina (Figura 18) teve sua atividade contra *Plasmodium falciparum* comprovada *in vitro* por reduzir em em 60% a atividade da SOD no parasita, além de interferir na síntese de DNA (MU et al., 2002). A atividade antimalárica está vinculada a capacidade que este derivado cumarínico tem de quelar átomos de ferro (MU et al., 2002).

Figura 18 - Derivado cumarínico com atividade antimalárica: dafnetina



7,8-dihidróxicumarina

Fonte: Da autora, adaptado de MU et al., 2002

Vale ressaltar que ao serem usadas para o uso medicinal, principalmente como adjuvantes da terapêutica antineoplásica, as cumarinas apresentam um intervalo de dose entre 7g/dia, já para a atividade anticoagulante, como em edemas venosos, a dosagem fica em torno de 8mg/dia (LACY & O'KENNEDY, 2004).

#### 2.4.3.1. Propriedade antioxidante

A eliminação das EROs e de cofatores enzimáticos (p. e. ferro e cobre) pelas cumarinas, é baseada no sistema de varredura ou *scavenging* que em inglês refere-se à ação de catar lixo (SVOBODOVÁ et. al, 2003). O alvo de ataque das cumarinas são as seguintes EROs: ânion superóxido, radical hidroxila, oxigênio singlete e peróxido lipídico; (TOREL et. al, 1986; ROBAK & GRYGLEWSKI, 1988).

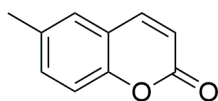
Este mecanismo antioxidante das cumarinas está diretamente relacionado à posição, tipo e quantidade de grupos ligados ao anel benzênico (CAI et al., 2006). Já o anel  $\alpha$ -pirona não apresenta uma influência significativa para esta atividade entretanto, é alvo constante de pesquisa para outras atividades biológicas (vide Figura 1) (EGAN et al., 1997; KANEKO et al., 2003; ZHANG & WANG, 2004; ZHANG & TANG, 2018). Raj e colaboradores (1998) descreveram que as 4-metilcumarinas apresentam caráter fortemente antioxidante frente ao  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) devido a presença de dois grupos acetoxi ou hidróxi em *orto* no anel benzeno (RAJ et al., 2012). Poucos anos mais tarde, Nishiyama e colaboradores (2001) demonstraram que a 7-hidróxicumarina têm efeito antioxidante nas células basais de síntese de colágeno e elastina do tecido conjuntivo humano, os fibroblastos

(NISHIYAMA et al., 2001). Estas informações sugerem que as cumarinas apresentam maior eficácia antioxidante que os ativos já utilizados no mercado dermocosmético.

Visando explorar o potencial antioxidante de cumarinas substituídas em C6 em linhagem de fibroblastos de camundongos (3T3), baseando-se em dados anteriores do grupo de pesquisa e na prospecção de moléculas inéditas, Alves e colaboradores (2018) sintetizaram via reação de Pechmann e *Click Chemistry* híbridos triazólicos (LaSOM 316, 318 e 322) de 4-clorometil-6-hidroxi-cumarina (LaSOM 310) como representado nas Figuras 19 e 20 (ALVES et al., 2018).

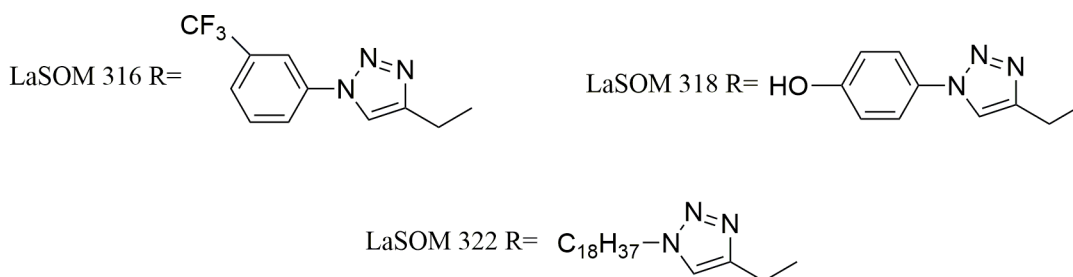
Após as etapas de síntese, as moléculas foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) nas concentrações de 5 a 50µM e aplicadas sob as células de 3T3 previamente impregnadas em placa de cultivo celular onde permaneceram 24hr em incubação (ALVES et al., 2018). Para avaliar a capacidade antioxidante dos híbridos cumarínicos foi utilizado o teste contendo diacetato de dicloro-diidro fluoresceína (DCFH-DA) (RAJNEESH et al., 2017). O DCFH-DA é hidrolisado por esterases intracelulares a um composto não fluorescente a dicloro-diidro fluoresceína (DCFH), que em contato com as EROs, é oxidada a diidroclore fluoresceína (DCF) composto que emite fluorescência como mostra a Figura 21 (RAJNEESH et al., 2017; ALVES et al., 2018).

Figura 19 - Síntese dos híbridos triazólicos de 4-clorometil-6-hidróxi-cumarina



Fonte: Da autora, adaptado do Esquema 1 de ALVES et al., 2018

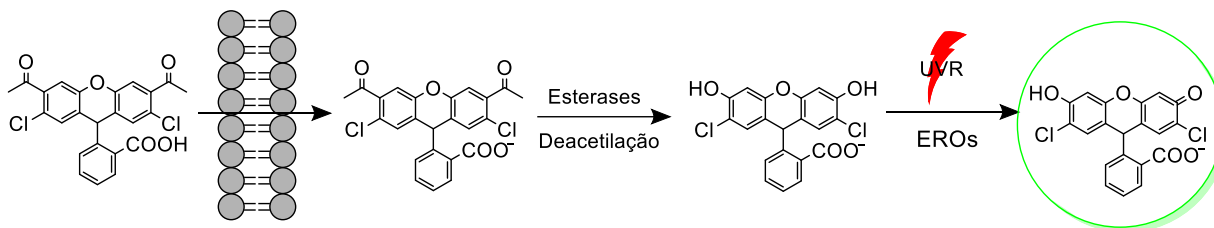
Figura 20 - Substituintes (R) utilizados no composto (I) da Figura 19 com atividade antioxidante promissora



Fonte: Da autora, adaptado da Tabela 2 de ALVES et al., 2018

Figura 21 - Princípio do método do DCFH-DA





Fonte: Da autora, adaptado de RAJNEESH et al., 2017

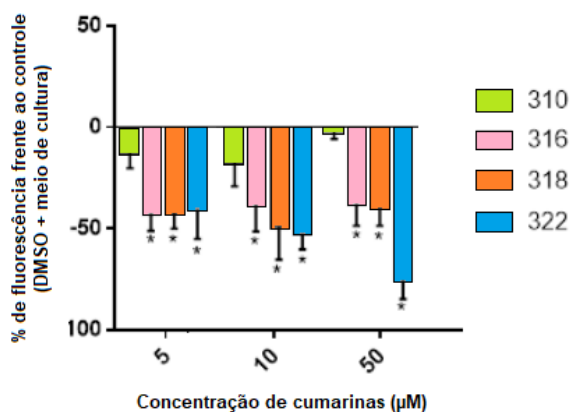
O resultado do teste DCFH-DA *in vitro* é apresentado na Figura 22. É possível visualizar que as moléculas LaSOM 310, LaSOM 316, LaSOM 318 e LaSOM 322 possuem atividade antioxidante (ALVES et al., 2018). Além disso, a adição triazólica melhora a atividade antioxidante quando comparamos os novos híbridos à LaSOM 310. LaSOM 322 é a molécula mais promissora em relação a atividade antioxidante (ALVES et al., 2018), a adição do triazol contendo uma cadeia longa e saturada pode justificar este resultado devido a semelhança estrutural do LaSOM 322 ao  $\alpha$ -tocoferol.

A porcentagem de fluorescência é diretamente proporcional a capacidade antioxidante e é calculada pela seguinte equação (RAJNEESH et al., 2017):

$$\% \text{ Fluorescência} = 100 - \left[ \left( \frac{\text{fluorescência}_{\text{amostra}}}{\text{fluorescência}_{\text{controle}}} \right) \times 100 \right]$$

Sendo o controle constituído de DMSO e meio de cultura (ALVES et al., 2018). Estes resultados sugerem que cumarinas sintéticas apresentam tanta eficácia antioxidante quanto as obtidas por extração da matéria prima vegetal.

Figura 22 - Avaliação da atividade antioxidante das cumarinas em células 3T3 pelo método do DCFH-DA



\*Diferença significativa do controle ( $p < 0,0001$ )

Fonte: Da autora, adaptado da Figura 3 de ALVES et al., 2018

#### **2.4.4. Aplicações dos compostos cumarínicos**

As cumarinas desempenham papéis diversificados na indústria atuando como protagonista bem como insumo secundário (SANTOS et al., 2013; TORRES et al., 2015). A capacidade que estes compostos possuem de emitir fluorescência no UV visível permite sua utilização como cromóforos e corantes de laser (KOVAC & NOVAK, 2002); podem ser aplicadas como inseticidas (HUSSAIN et al., 2018); aditivo alimentar, indústria têxtil e cosmética como corante, aromatizante, fixador de fragrâncias (LAKE, 1999); utilizada na indústria de borrachas e plástico para reduzir os odores dos solventes utilizados durante a produção (FENTEM & FRY, 1992).

A indústria farmacêutica já se vale dos benefícios do dicumarol e da varfarina como agentes anticoagulantes sintéticos (MURRAY, 1989; LACY & O'KENNEDY, 2004). Os compostos cumarínicos têm sido usados para o tratamento da brucelose, linfedema e câncer de mama, rim e pulmão. Neste último caso, pode ser utilizada em associação à cimetidina ou de forma isolada (THORNES et al., 1989; EGAN et al., 1990; BAIRAGI et al., 2012).

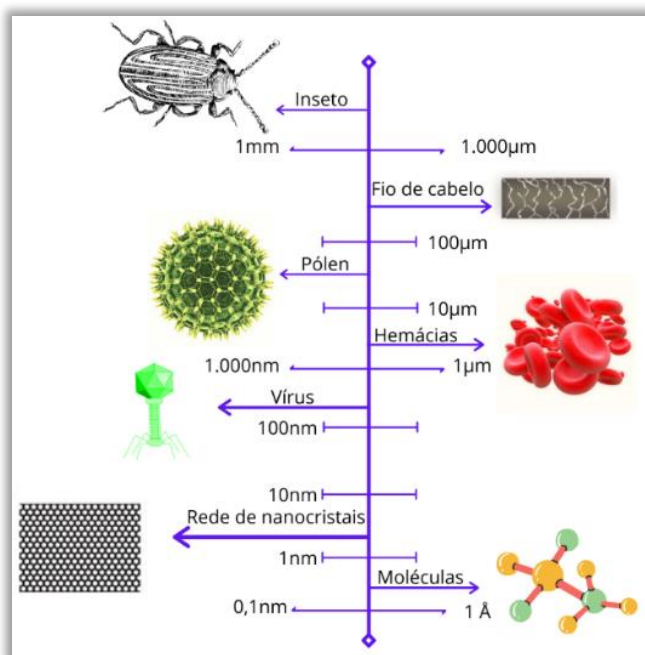
Opdyke (1974) e Cohen (1979) lançaram os primeiros estudos relacionados à toxicidade das cumarinas, e antes mesmo da publicação dos resultados, os Estados Unidos e o Reino Unido proibiram a utilização de cumarinas em alimentos (OPDYKE, 1974; COHEN, 1979). Mas ainda assim é considerada um princípio ativo legalizado, não podendo exceder a quantidade de 2mg/kg, entretanto, em bebidas alcóolicas e balas pode chegar a concentrações de 10 e 50mg/kg respectivamente (COHEN, 1979). Lake (1999) em seu estudo estimou que o contato humano com os compostos cumarínicos em cosméticos fica em torno de 0,04mg/kg/dia, podendo chegar a uma estimativa de 8mg a 7g/dia num período de 2 anos, e como conclusão, o autor aponta que as cumarinas não são genotóxicas para humanos e não apresentam risco à saúde (LAKE, 1999).

Poucos relatos sobre o uso de compostos cumarínicos como agentes fotoprotetores são encontrados na literatura entretanto, estudos apontam que extratos de plantas que contém cumarinas como folhas de *Tabebuia aurea* apresentaram FPS= 6,24 (extrato bruto) (MELO, 2015). A RDC N° 30 de 1° de junho de 2012 da ANVISA regulamenta que para ser considerado agente fotoprotetor a formulação precisa apresentar FPS maior ou igual a 6, sendo assim, é possível inferir que o extrato das folhas de *T. aurea* tem potencial para ser incorporado em formulações fotoprotetoras (BRASIL, 2012).

## 2.5. Nanotecnologia

Considerada uma tecnologia emergente e em expansão, a nanotecnologia é o âmbito da ciência que estuda componentes compreendidos entre 1 e 1000nm (Figura 23) com o objetivo de transformá-los em sistemas maiores, mas esta definição ainda não é universal e aplicável a todos os componentes que se valem desta ciência (BASAVARAJ, 2012). Reduzir o tamanho de partícula não reflete a totalidade de funções que a nanotecnologia fornece aos componentes quando falamos de medicamentos e dermocosméticos (RAMOS et al., 2017).

Figura 23 – Perspectiva da nanoescala em comparação a objetos naturais



Fonte: Da autora, adaptado da Figura 1 de MIHRANYAN et al., 2012

Com o emprego da funcionalização é possível melhorar propriedades físico-químicas como a solubilidade aparente do ativo encapsulado, além de propriedades cinéticas como o controle de liberação, biodisponibilidade por conta da compartimentalização e redução de efeitos adversos (KÜLKAMP-GUERREIRO et al., 2009; SILVA et al., 2010). Propriedades dinâmicas também podem ser alteradas como melhorar o direcionamento do ativo até o alvo desejado e promover a penetração cutânea (PALUMBO et al. 2002; FRANK et al., 2015, 2020; ANTONOW et al., 2018). Outra aplicação benéfica da nanotecnologia aos ativos é a capacidade de estabilizar moléculas instáveis e até mesmo favorecer a atividade biológica a ser

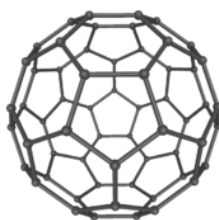
desempenhada (KÜLKAMP-GUERREIRO, 2011; DAUDT et al., 2013). A seguir um breve histórico será apresentado bem como as aplicações da nanotecnologia.

### 2.5.1. Primeiros passos

Intemperismos rochosos, poluição dos rios, atividades vulcânicas, aminoácidos, vírus, bactérias são exemplos claros que as nanopartículas nos cercam há anos (FOX & HARADA, 1958; THENG & YUAN, 2007). Entretanto, a funcionalização de partículas nanométricas e o estabelecimento da nanotecnologia *per se* advieram de estudos baseados na mecânica quântica e nos alótropos de carbono (HOUGH et al., 2011). Pesquisadores alemães desenvolveram o microscópio de tunelamento por varredura que os rendeu um Prêmio Nobel de Física em 1986 (BINNIG & ROHRER, 1985, 1987). O advento deste equipamento foi um marco histórico que possibilitou o desenvolvimento de novas tecnologias que se preocupavam com o tamanho de partícula a nível atômico (HANSMA & TERSOFF, 1987).

Contemporâneo a estes, estudos da química do carbono estavam em alta e novos alótropos de carbono foram descobertos na década de 70, os fulerenos (KROTO; KUZMANY, H. et al., 1983). Os fulerenos são compostos por no mínimo 60 átomos de carbono que estão dispostos em conformação hexagonal, que para garantir a estabilidade termodinâmica, se unem para formar a estrutura cristalina da Figura 24 (PEREIRA & ANTÔNIO, 2012). A elucidação estrutural dos fulerenos foi decisiva para o desenvolvimento da nanotecnologia, e a partir deste marco, a dúvida que mais rondava os pesquisadores da época era sobre a possibilidade de adicionar componentes no interior desta conformação peculiar (RAO et al. 2001).

Figura 24 – Estrutura cristalina termodinamicamente estável dos fulerenos

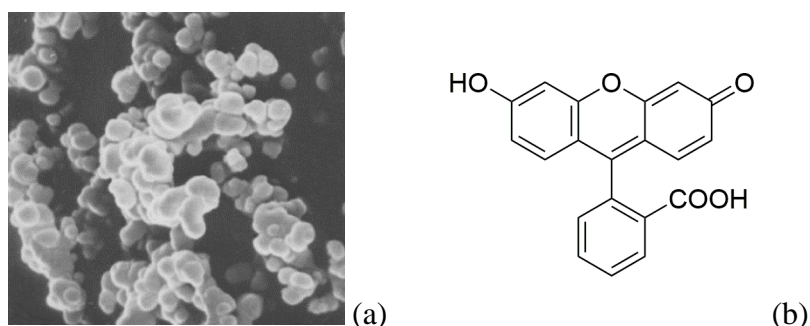


Fonte: Adaptado da Figura 1 de PEREIRA & ANTÔNIO, 2012

Neste mesmo período, pesquisadores suíços publicaram seus estudos utilizando partículas de lipossomas de 200 nm ou menos obtidas por polimerização micelar, utilizando

poliacrilamida e polialquil-cianoacrilato, com o objetivo de envolver partículas de fluoresceína para aplicá-la em cirurgias oncológicas (Figura 25) (KHANNA & SPEISER, 1969; COUVREUR et al., 1977). A fluoresceína é um ativo utilizado como marcador celular desde 1948 que aumenta a taxa de sucesso de ressecções tumorais por emitir fluorescência no tecido afetado (LOVATO et al., 2017), Couvreur e colaboradores testaram a penetração das nanocápsulas em fibroblastos de rato e comprovaram que deposição da fluoresceína atingiu estruturas que antes não era capaz de alcançar, provavelmente por ser um ácido orgânico (COUVREUR et al., 1977).

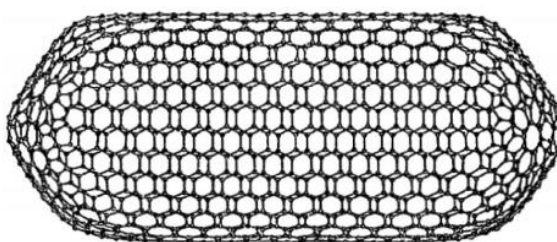
Figura 25 - Microscopia eletrônica de varredura dos lipossomas (a) contendo fluoresceína (b)



Fonte: adaptado da Figura 1 de COUVREUR et al., 1977 (a) e adaptado do texto de LOVATO et al., 2017 (b)

Anos mais tarde em 1991 após o estabelecimento da síntese dos fulerenos em grande escala, novas estruturas foram prospectadas (RAO et al. 2001). Uma delas foram os nanotubos (Figura 26), que despertaram o interesse de muitos grupos de pesquisa por serem mais flexíveis e resistentes do que fibras de carbono mas, principalmente, por sua capacidade de acomodar diversos materiais em seu interior (PEREIRA & ANTÔNIO, 2012). Estas descobertas possibilitaram a inserção oficial da nanotecnologia em protetores solares no ano de 1996 com nanopartículas de dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) e óxido de zinco (ZnO), capazes de oferecer mais estabilidade às moléculas e melhorar a proteção solar (FLOR et al., 2007).

Figura 26 – Estrutura dos nanotubos



Fonte: Adaptado da Figura 3 de PEREIRA & ANTÔNIO, 2012

Em suma, a nanotecnologia tem grande valia quando consideramos sua capacidade de melhorar as propriedades dos ativos escolhidos e o desenvolvimento científico desta ciência possibilita atualmente estudos de direcionamento de fármacos, conceitos que inicialmente eram baseados em uma visão de apoio ao diagnóstico e não ao tratamento (COUVREUR et al., 1977; CHAUDHARI, 2012).

### 2.5.2. Aplicações

A nanotecnologia pode ser utilizada em diversas áreas, dentre elas podemos destacar as indústrias agrícola e de alimentos, petrolífera, eletrônica, médica e farmacêutica (GONÇALVES, 2014). Com o objetivo de aumentar a capacidade de penetração de fertilizantes e estabilizar fitofármacos, a nanotecnologia ganha destaque no agronegócio na forma de aditivo; já na indústria de alimentos a nanofuncionalização pode ser útil ao atuar como antiagregante, no combate a microrganismos, no revestimento de alimentos, e ainda, nanocompostos são desenvolvidos para atuar em embalagens inteligentes como por exemplo, a embalagem que troca de cor conforme a degradação do produto, ou retardam o amadurecimento de alimentos como mostra a Figura 27 (MARTINS et al., 2016).

Figura 27 – Embalagem nanotecnológica que retarda o amadurecimento de alimentos



Fonte: EPTV, 2019

Nanosensores e nanofluidos são ativos tecnológicos importantes para melhorar a eficiência das perfuradoras que prospectam petróleo, além de ser uma alternativa mais barata o emprego da nanotecnologia neste setor reduz os impactos ao meio ambiente (ABDO & HANEEF, 2012). O advento dos nanotubos revolucionou a eletrônica e permitiu a micronização de circuitos e componentes de armazenamento que em tempos não muito antigos ocupavam andares de prédios, nos anos 1990 os pesquisadores já previam os cristais de LED e a redução de dispositivos ao tamanho de fios de cabelo, fatos concretizados nas tecnologias atuais que se tornam até obsoletos com o avanço tecnológico (NOEBE & DREXLER, 1997; ROSA et al., 2020).

O papel de nanocompostos converge nas áreas da farmácia e medicina no âmbito de nanocarreadores, nanosensores e nanomarcadores que são estruturados para identificar e atuar em locais específicos, auxiliando no tratamento, no diagnóstico e até mesmo durante as cirurgias como é o caso das nanopartículas contendo fluoresceína (LOVATO et al., 2017).

Para produzir nanopartículas diversos métodos são relatados, podemos destacar: i) polimerização *in situ*; ou ii) precipitação por, emulsificação-difusão, efeito salting-out, nanoprecipitação e deposição de polímeros na interface (POHLMANN et al., 2008). A indústria farmacêutica se vale destes processos para produzir dermocosméticos.

#### **2.5.2.1. Aplicação da nanotecnologia em dermocosméticos**

Uma das maiores recessões econômica que o Brasil sofreu desde 1996 foi em 2020 por conta da pandemia de COVID-19, com redução do produto interno bruto (PIB) em 4,1% em relação a 2019 (JIMÉNEZ, 2021). No entanto, o ano de 2015 representou um marco no mercado cosmético por conta dos desafios enfrentados no cenário político nacional que refletiu na queda de 3,5% no PIB (em relação a 2014), e na desvalorização cambial, que reduziram o poder de compra dos brasileiros (COSTAS, 2015; IBGE, 2017).

Este declínio econômico fez com que o país perdesse uma posição e assumisse o quarto lugar no ranking maior mercado mundial de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos (HPPC) (ABIHPEC, 2018b). Segundo João Carlos Basílio, presidente-executivo da ABIHPEC, o país conta com 2.794 empresas ativas no setor de HPPC mostrando que para ultrapassar a barreira da competitividade os desenvolvedores de produto precisam encontrar atrativos para prospectar mais consumidores (ABIHPEC, 2019).

Pensando nisto, na procura por produtos cada vez mais naturais e na instabilidade dos ativos a nanotecnologia assume papel fundamental nas formulações de dermocosméticos antienvhecimento (ABIHPEC, 2018a). Uma das primeiras formulações contendo nanoestruturas lançada em 1983 no mercado é o creme *Capture*® de Christian Dior contendo lipossomas, e a primeira formulação antienvhecimento contendo niossomas foi o *Niossome Day Time Skin Treatment*® patenteado pela Lancôme (Figura 28) (ROMERO et al., 2015; BHAT et al., 2019).

Figura 28 - *Niossome Day Time Skin Treatment*®



Fonte: Adaptado da Figura 9 de BHAT et al., 2019

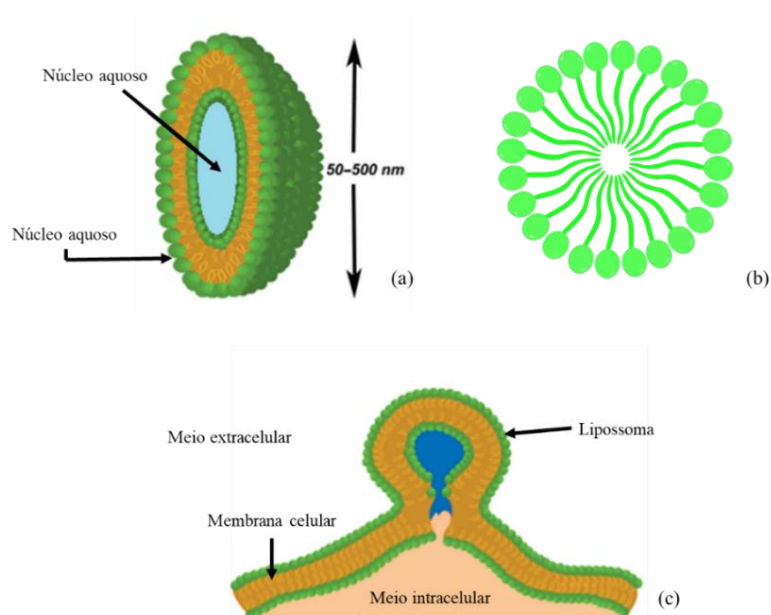
Assim, é pertinente relatar os tipos de nanoestruturas utilizadas em dermocosméticos, dentre estes podemos destacar lipossomas (MIHRANYAN et al., 2012) e niossomas (WITIKA & WALKER, 2021), nanoemulsões (JACOBUS BERLITZ et al., 2019), nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados (SOUTO & MÜLLER, 2008), além de nanocápsulas poliméricas (FRANK et al., 2015). A aplicação da nanotecnologia nos dermocosméticos está vinculada a produtos como hidratantes, fotoprotetores, maquiagens, e a característica comum de aplicação destes representantes é a via de administração (DAUDT et al., 2013).

#### **2.5.2.1.1. Lipossomas**

Os lipossomas são vesículas de bicamada fosfolipídica esféricas com núcleo aquoso com diâmetro na faixa de 25 e 5000nm como mostra a Figura 29a, vale lembrar que uma monocamada fosfolipídica é uma micela Figura 29b (DE LEEUW, 2009; MIHRANYAN et al., 2012). Por conta da presença desta bicamada os lipossomas possuem a habilidade de se fundirem à camada das células por questão de afinidade como mostra a Figura 29c, assim, são as estruturas de escolha para a entrega de substâncias a nível intracelular (DE LEEUW et al., 2009). Além disso, foram os primeiros compostos nanoestruturados relatados no âmbito dos dermocosméticos (ROMERO et al., 2015).



Figura 29 – Representação do lipossoma (a), micela (b) e fusão do lipossoma na membrana celular (c)

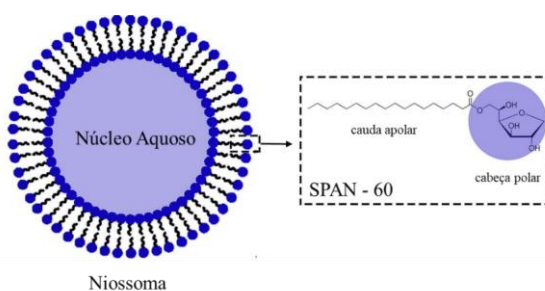


Fonte: Da autora, adaptado de DE LEEUW et al., 2009

#### 2.5.2.1.2. Niossomas

Estruturalmente os niossomas são muito parecidos com os lipossomas a diferença encontra-se na bicamada que neste caso contem surfarctantes e não fosfolipídeos como mostra a Figura 30, possuem estrutura delgada (lamelar) e resultam da mistura de éteres de poliglicerol alquilados ou dialquilados, com colesterol e posterior hidratação em meio aquoso. (MOGHASSEMI & HADJIZADEH, 2014; WITIKA & WALKER, 2021). Vale destacar que niossomas assim como os lipossomas são capazes de saturar o estrato córneo e atuar na permeabilidade de ativos na pele sendo amplamente utilizados em dermocosméticos (MIHRANYAN et al., 2012).

Figura 30 – Estrutura dos niossomas

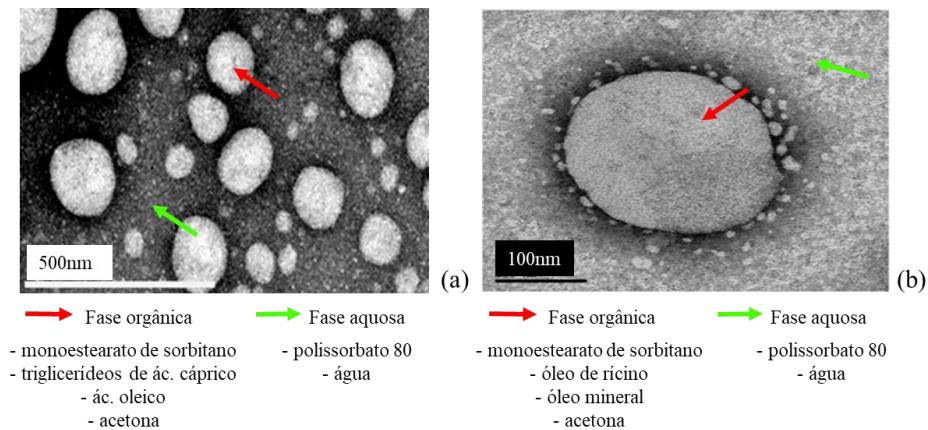


Fonte: Da autora, adaptado da Figura 1 de MOGHASSEMI & HADJIZADEH, 2014

### 2.5.2.1.3. Nanoemulsões

Uma emulsão pode ser definida como a mistura de dois líquidos imiscíveis onde um permanece suspenso no outro, sendo facilmente produzida pela mistura de uma fase apolar (imiscível em água) e uma polar (aquosa) (JACOBUS BERLITZ et al., 2019). Nesta linha, as nanoemulsões são consideradas finas dispersões O/A com tamanho médio de gotícula compreendido entre 50 e 1000nm (Figura 31a e 31b) mas, ao invés de dispersar outro líquido, as nanoemulsões dispersam nanopartículas (DE SÁ COUTINHO et al., 2020); outra diferença emulsões normais é que as nanoemulsões são tão finas que podem ser atomizadas em pulverizadores (LOVELYN & ATTAMA, 2011; JACOBUS BERLITZ et al., 2019)

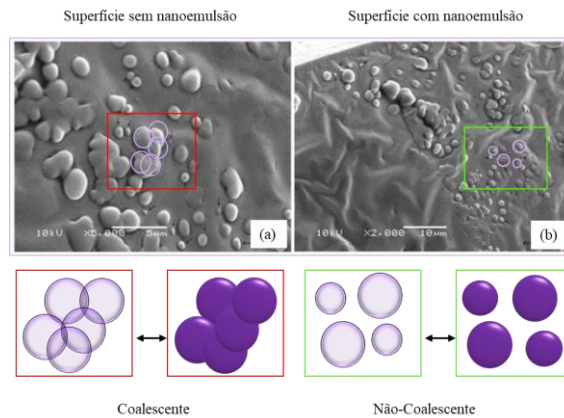
Figura 31 – Exemplos de nanoemulsões vistas por microscopia eletrônica de transmissão contendo ácido oleico (a) e óleo de rícino associado a óleo mineral (b)



Fonte: Da autora, adaptado da Figura 1 de DE SÁ COUTINHO et al., 2020 (a) e da Figura 2 de KATZER et al. 2014 (b)

Nanoemulsões podem ser aplicadas no transporte parenteral de fármacos por poder dissolver grandes quantidades de substâncias hidrofóbicas tornando-as compatíveis com as moléculas podendo protege-las de hidrólise e degradação enzimática (JACOBUS BERLITZ et al., 2019); além disso, as nanoemulsões podem evitar o fenômeno da coalescência (Figura 32) que podem interferir na ação de certos produtos como colírios (KATZER et al. 2014). Por apresentar alto poder de penetração nanoemulsões contendo lipossomas, niossomas e as demais nanoestruturas são amplamente utilizadas em cosméticos, podendo atingir camadas profundas da pele e entregar uma elevada concentração de ativos a este local (LOVELYN & ATTAMA, 2011; SHARMA & SHARMA, 2012).

Figura 32 – Microscopia eletrônica de varredura: nanoemulsão evitando coalescência



Fonte: Da autora, adaptado da Figura 4 de KATZER et al. 2014

#### 2.5.2.1.4. Nanopartículas Lipídicas Sólidas e Transportadores Lipídicos

##### Nanoestruturados

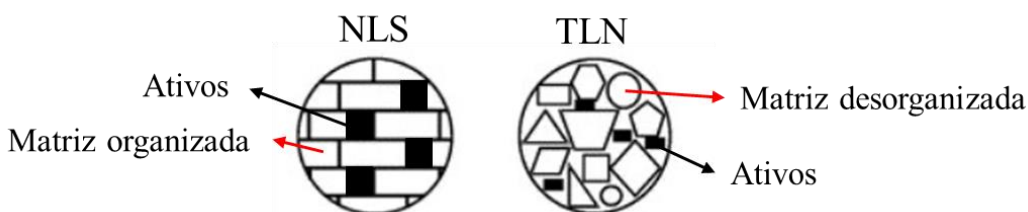
Estas estruturas ocupam uma importante posição na indústria dermocosméticas por conta de sua função transportadora, que é capaz de carrear moléculas altamente lipofílicas (SOUTO & MÜLLER, 2008). São sólidos na temperatura de 20°C, possuem diferenças em sua composição orgânica e na propriedade de agregar os ativos em seu interior (FANG et al., 2008). As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são formadas apenas por lipídeos sólidos enquanto os transportadores lipídicos nanoestruturados (TLN) são constituídos por óleos e lipídeos sólidos, que os permitem armazenar mais ativos que as NLS (MIHRANYAN et al., 2012).

As NLS e os TLN são capazes de manter os ativos estáveis em seu interior, prover liberação modificada e ainda podem induzir a oclusão da pele favorecendo a penetração dos ativos no estrato córneo (SOUTO & MÜLLER, 2008). Dentre estas duas estruturas, as NLS são pioneiras e foram desenvolvidas como uma alternativa à emulsões, nanopartículas poliméricas e emulsões, estas partículas apresentam tamanho médio entre 40 e 1000 nm (FANG et al., 2008). Sua produção é baseada na alteração da fase oleosa clássica por uma emulsão O/A ou por lipídeos sólidos, que compõem 0,1% até 30% da formulação dispersa na fase aquosa e ao final, se o uso de surfactante for necessário, concentrações de 0,5% a 5% podem ser utilizadas (SOUTO & MÜLLER, 2008).

Os TLN são considerados uma evolução das NLS, seu desenvolvimento foi importante para solucionar problemas que as NLS possuem além da questão de armazenamento já citada (MÜLLER et al.; DRAGICEVIC & MAIBACH, 2016). Estes transportadores reduzem a liberação dos ativos no meio durante o período de armazenamento bem como são constituídos por menores quantidades de água, características que aumentam a validade do produto final

(FANG et al., 2008). A diferença de incorporação de ativos entre os TLN e as NLS está relacionada a organização dos sólidos lipídicos no seu interior, as NLS possuem uma matriz mais ordenada que os TLN, e como os ativos podem se depositar tanto na camada lipídica quanto nos espaços da matriz, tendem a apresentar maior concentração nos TLN devido a desordem (Figura 33) (MÜLLER et al., 2002).

Figura 33 – Estrutura interna das matrizes TLN e NLS

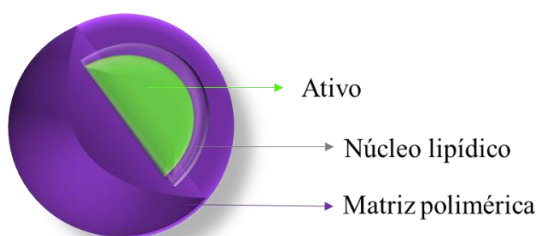


Fonte: Da autora, adaptado da Figura 17 de MÜLLER et al., 2002

#### 2.5.2.1.5. Nanocápsulas Poliméricas

As nanocápsulas poliméricas (NP) são sistemas classificados como nanotransportadores do tipo reservatório que apresentam tamanho de partícula entre 1 e 999 nm (MIHRANYAN et al., 2012; FRANK et al., 2015). Sua composição contém polímeros naturais ou sintéticos que revestem o núcleo no qual os ativos ficam suspensos como mostrado na Figura 34, esta característica estrutural proporciona vantagens as NP (SHARMA & SHARMA, 2012).

Figura 34 – Estrutura das nanocápsulas poliméricas



Fonte: Da autora, adaptado do texto de SHARMA & SHARMA, 2012 e FRANK et al., 2015

Estas partículas podem aumentar a estabilidade e melhorar a atividade dos ativos além de reduzir os efeitos adversos que por ventura venham a ocorrer, além disso as NP podem

proporcionar liberação controlada e efeito sustentado dos ativos por sua capacidade de interagir com a mucosa e com tecidos (FRANK et al., 2015). Outra vantagem de utilizar NP é a possibilidade de funcionalizar sua superfície e inserir marcadores que podem agir como sinalizadores ou até mesmo como carreadores específicos, entregando o ativo no sítio de reconhecimento (MEIER, 2000; FRANK et al., 2015).

### **3. Objetivo**

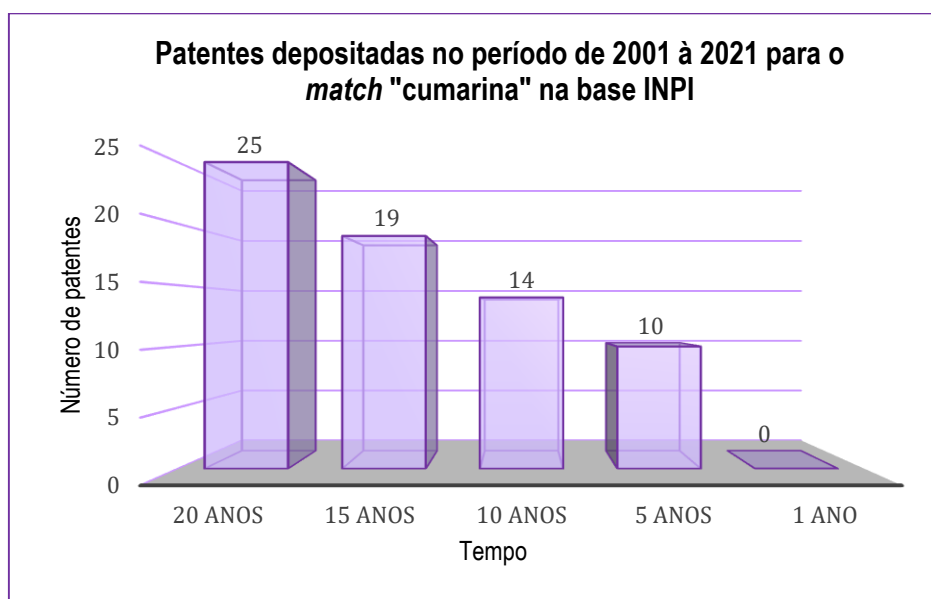
O objetivo do presente trabalho foi analisar e atualizar o estado da arte relacionado as aplicações dermocosméticas das cumarinas com ênfase no combate ao envelhecimento, bem como o uso diverso de nanoestruturas contendo compostos cumarínicos no âmbito dermatológico.

### **4. Metodologia**

A avaliação do estado da arte é um ramo da pesquisa bibliográfica que tem como objetivo trazer discussões acerca de um tópico acadêmico mapeando e atualizando o assunto frente à diversas áreas do conhecimento (FERREIRA, 2002). Neste contexto, os resultados a seguir buscaram trazer informações acerca da aplicação de compostos cumarínicos em formulações tópicas e dermocosméticos, apresentando ou não nanoestruturas.

Com o tema definido, uma busca foi realizada em fontes primárias utilizando as bases de dados Pubmed, Web of Science e Science direct; e as seguintes bases de patentes: Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI), Espacenet e World Intellectual Property Organization (WIPO). O limite definido foi o período de publicação, 2011-2021 para das bases de dados e 2001-2021 para a base de patentes, a partir da data de publicação. A escolha do período para patentes foi baseada em uma pesquisa preliminar (Figura 35) que demonstrou uma redução significativa no número de patentes publicadas quando comparados os períodos 2011-2021 e 2001-2021, consolidando a disparidade entre a pesquisa acadêmica e a produção tecnológica.

Figura 35 – Gráfico resultante da pesquisa preliminar do *match* “cumarinas” na base da dados INPI no período de 2001-2021

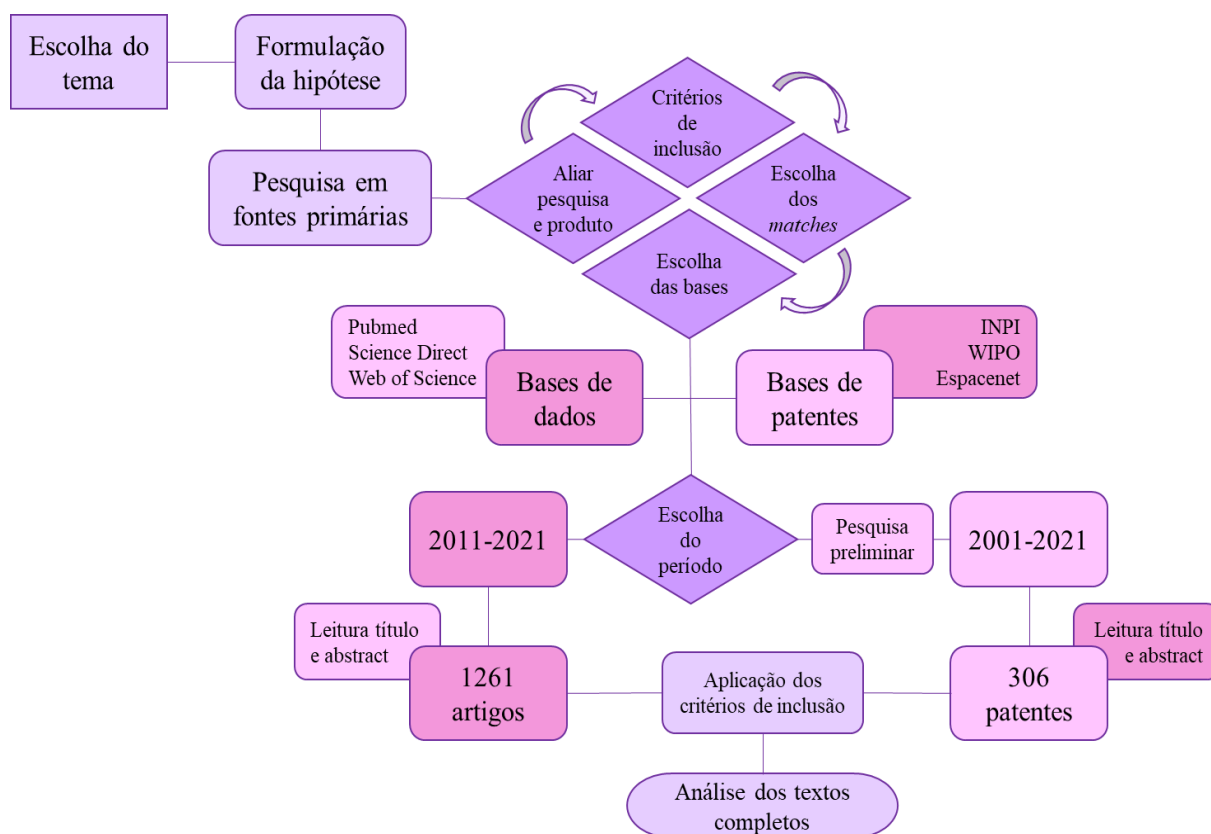


Fonte: Da autora

Para a busca foram utilizadas as seguintes palavras-chave (*matches*) encontradas no título e resumo de artigos: *nano\* coumarin\** e *nanoparticle\* coumarin\** e *coumarin\* skin* e *coumarin\* antioxidant\* skin\** e *coumarin\* antioxidant\* skin\* nano\**. Já para a busca de patentes os *matches* utilizados foram: *coumarin\** e *nano\* coumarin\** e *coumarin\* skin* e *coumarin\* nanoparticle\** e *coumarin\* antioxidant\** bem como suas respectivas traduções para a língua portuguesa para a base de dados INPI no título e resumo. Esta etapa foi realizada no dia 15 de abril do ano de 2021 com o objetivo de direcionar os achados ao tema principal.

O Esquema 1 apresenta o fluxo detalhado da pesquisa e apresenta os valores totais das referências obtidas nas bases citadas. A partir do levantamento inicial, os exemplares encontrados foram analisados de acordo com seus títulos e resumos e os critérios de inclusão foram definidos de formas distintas para artigos e patentes como mostrado na Figura 36.

Esquema 1 – Fluxo metodológico



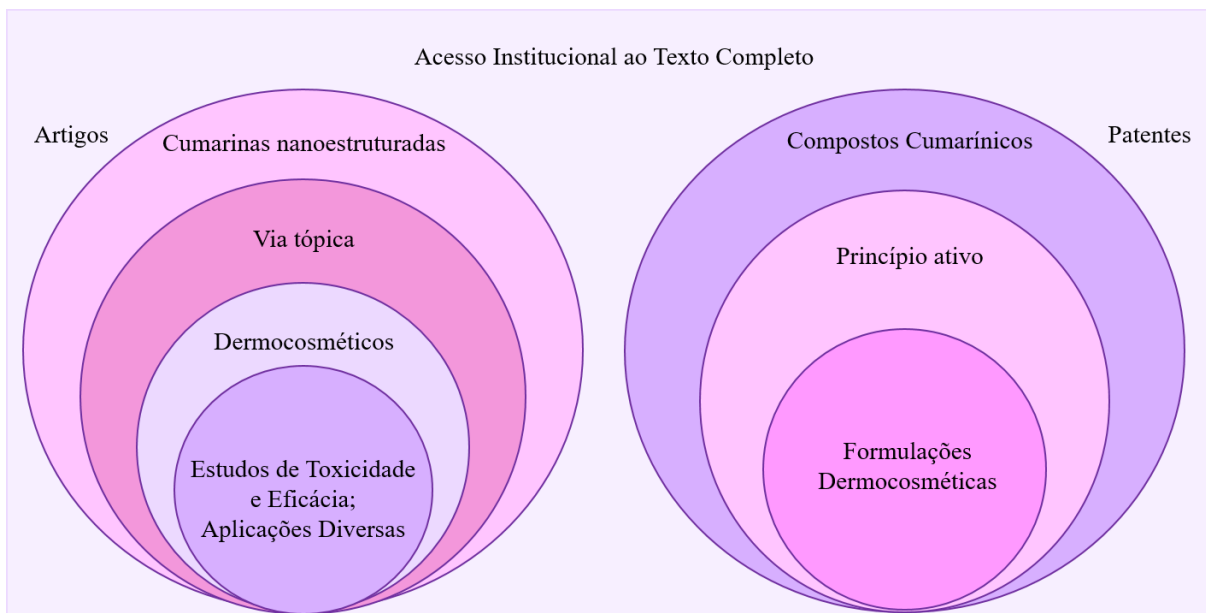
Fonte: Da autora

A Figura 36 mostra que o critério de inclusão comum a todas bases buscadas é a escolha de documentos que possuíam texto completo disponível através do acesso institucional, para artigos os critérios foram relacionados a compostos cumarínicos nanoestruturados ou não, presentes em estudos que relataram aplicações diversa e que utilizavam a via tópica como base para ensaios de toxicidade, eficácia além de ocorrência de cumarinas em formulações dermocosméticas.

Já para patentes os critérios utilizados foram diferentes, considerando que o estudo de compostos cumarínicos nanoestruturados é muito mais abordado em artigos acadêmicos devido aos avanços das pesquisas em relação a produção de produtos finais. Assim, os critérios de inclusão foram baseados em patentes que apresentavam aplicação de compostos cumarínicos como ativos em formulações dermocosméticas.

Após a aplicação destes critérios, os artigos e patentes selecionados foram analisados na íntegra.

Figura 36 – Critérios de inclusão utilizados para escolher patentes e artigos



Fonte: Da autora

## 5. Resultados e Discussão

### 5.1. Resultados

#### 5.1.1. Resultado da busca de artigos

A Tabela 1 apresenta os valores totais da busca nas bases de dados após seguir o fluxo relatado no Esquema 1, é possível observar os valores dos artigos encontrados em cada conjunto de *matches* e também o número total de artigos escolhidos. Dentro dos 121 artigos escolhidos, 4 foram encontrados em duplicata sendo: 1 artigo (GAJEWSKA, et al., 2014) presente nas 3 bases de dados, e 3 artigos (MAHMOOD et al., 2014; GUO et al., 2015; TZANOVA et al., 2021) encontrados apenas nas bases Pubmed e Web of Science, tornando o valor total da busca igual a 117 artigos.

Tabela 1 – Valores totais dos artigos encontrados nas bases de dados escolhidas



Base de dados	Matches	Artigos Encontrados	∑ por base	Artigos escolhidos	∑ por base	Artigos duplicados
Pubmed	nano* coumarin*	157	308	8	43	4
	nanoparticle* coumarin*	79		3		
	coumarin* skin	53		21		
	coumarin* antioxidant* skin*	17		10		
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	2		1		
Science Direct	nano* coumarin*	278	545	14	35	
	nanoparticle* coumarin*	188		7		
	coumarin* skin	71		13		
	coumarin* antioxidant* skin*	8		1		
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	0		0		
Web of Science	nano* coumarin*	230	408	16	43	
	nanoparticle* coumarin*	104		3		
	coumarin* skin	60		18		
	coumarin* antioxidant* skin*	13		5		
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	1		1		
		Sub-total:	1261		121	(-4)
		Total:	1261		117	

Fonte: Da autora

Para atender o critério de inclusão relacionado ao tema, onde os artigos escolhidos deveriam tratar de aplicações diversas de compostos cumarínicos nanoestruturados, inicialmente 408 dos 1261 documentos encontrados foram excluídos por relatarem a presença do composto cumarínico denominado cumarina-6 (C6), utilizado em metodologias de testes de detecção por fluorescência sem envolver nanotecnologia. O somatório dos artigos contendo C6 encontrados em cada *match* pode ser observado na Tabela 2.

A maior incidência do termo cumarinas-6 está nos *matches*: nano\* coumarin\*, e nanoparticle\* coumarin\* como mostrado na Tabela 2. Isto ocorreu, pois muitas das reações de detecção que utilizam C6 apresentam resultados de ordem nanomolar, e os artigos encontrados com o termo *nanoparticle* se referiam a estudos que utilizavam catalizadores químicos nanoparticulados para suas reações que tinham a C6 em sua metodologia para testes de toxicidade. Artigos que continham C6 nanoestruturadas utilizadas para verificar parâmetros de penetração cutânea foram selecionados e compõem os 121 documentos selecionados para análise.

Tabela 2 – Artigos encontrados na literatura contendo o termo cumarinas-6 (C6)

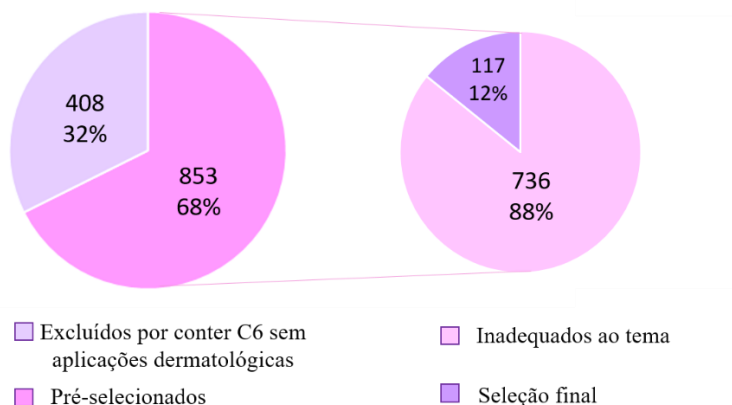
Base de dados	Matches	Artigos Encontrados	Artigos Contendo C6
Pubmed	nano* coumarin*	157	66
	nanoparticle* coumarin*	79	43
	coumarin* skin	53	9
	coumarin* antioxidant* skin*	17	1
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	2	1
Science Direct	nano* coumarin*	278	70
	nanoparticle* coumarin*	188	68
	coumarin* skin	71	16
	coumarin* antioxidant* skin*	8	7
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	0	0
Web of Science	nano* coumarin*	230	74
	nanoparticle* coumarin*	104	45
	coumarin* skin	60	8
	coumarin* antioxidant* skin*	13	0
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	1	0
Total:		1261	408

Fonte: Da autora

O Gráfico 1 apresenta a percentagem de artigos excluídos e selecionados frente ao total de 1261 artigos buscados. É possível observar que dos 853 artigos restantes após a exclusão dos 408 textos que continham C6 sem envolver nanotecnologia, 736 foram excluídos (considerando os duplicados).

Gráfico 1 – Total percentual dos artigos selecionados e excluídos

Representação da percentagem do número de artigos selecionados e excluídos



Fonte: Da autora

Este segundo processo de seleção, considerou artigos não relacionados ao tema

e artigos que não estavam disponíveis gratuitamente culminando nos dados apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 – Resultado dos artigos excluídos que não se adequaram ao tema escolhido e que não disponibilizaram o texto completo gratuitamente

Áreas dos artigos excluídos	Pubmed	Science Direct	Web of Science	Total por área
Artigos de síntese orgânica	42	55	30	127
Artigo de testes bioquímicos	73	92	86	251
Artigos de botânica	102	98	101	301
Artigos de ciências médicas	42	73	55	170
Artigos monetizados	24	20	13	57
Total parcial:	283	338	285	906
Artigos Duplicados: 174 + 4 (duplicados dentre os escolhidos)				
Total excluído: 736				

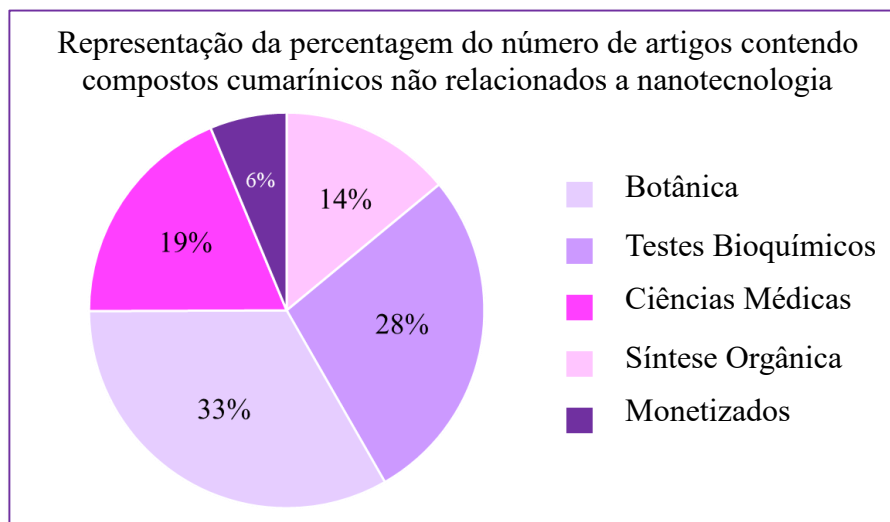
Fonte: Da autora

Os dados apresentados na Tabela 3 e no Gráfico 1 mostram que aproximadamente 90% dos artigos contidos nos 853 resultantes da primeira análise, foram excluídos. O principal motivo da exclusão, é a ausência de cumarinas nanoestruturadas nas áreas de síntese orgânica, testes bioquímicos, botânica e ciências médicas; os documento monetizados foram excluídos imediatamente antes da análise dos abstracts. Informações adicionais que podem ser observadas na Tabela 3 são relacionadas às características das bases de dados e das áreas de conhecimento que exploram o estudo de compostos cumarínicos.

É possível concluir que a maior concentração dos artigos está compreendida na área da botânica, reforçando o interesse em fitocompostos. Esta é seguida pelo interesse em submeter os compostos cumarínicos a testes bioquímicos que avaliem suas potencialidades. O Grafico 2 demonstra as percentagens do número total de artigos contendo cumarinas nas áreas destacadas, que possibilita visualizar a distribuição dos artigos com mais clareza. Com relação às bases de dados, é visto que a base Science Direct indexou mais artigos que as demais, e que a base que apresenta um maior número de artigos gratuitos é a Web of Science.

Gráfico 2 – Representação da percentagem dos artigos que contem compostos cumarínicos

não relacionados a nanotecnologia, distribuídos por área de conhecimento



Fonte: Da autora

### 5.1.2. Resultado da busca por patentes

A Tabela 4 apresenta os valores resultantes da busca nas bases de patentes após seguir o fluxo metodológico descrito no Esquema 1, onde é possível observar os valores totais das patentes encontradas em cada conjunto de *matches* e também o número de patentes escolhidas para compor os achados industriais.

Tabela 4 – Valores totais das patentes encontrados nas bases escolhidas

Bases	<i>Matches</i>	Patentes encontradas	$\Sigma$ por base	Patentes escolhidas	$\Sigma$ por base	Patentes duplicadas
INPI	cumarina*	25	27	3	5	2
	nanoparticula* cumarin*	0		0		
	cumarin* pele	2		2		
	cumarin* antioxidant* pele*	0		0		
	cumarin* antioxidant* pele* nano*	0		0		
Sub-total:			27	5		(-2)
Espacenet	coumarin*	624	695	8	19	7
	nanoparticle* coumarin*	0		0		
	coumarin* skin	71		11		
	coumarin* antioxidant* skin*	0		0		
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	0		0		
WIPO	coumarin*	112	116	8	12	7
	nanoparticle* coumarin*	0		0		
	coumarin* skin	4		4		
	coumarin* antioxidant* skin*	0		0		
	coumarin* antioxidant* skin* nano*	0		0		
Sub-Total:			811	31		(-7)
Total:			838	27		

Fontes: Da autora

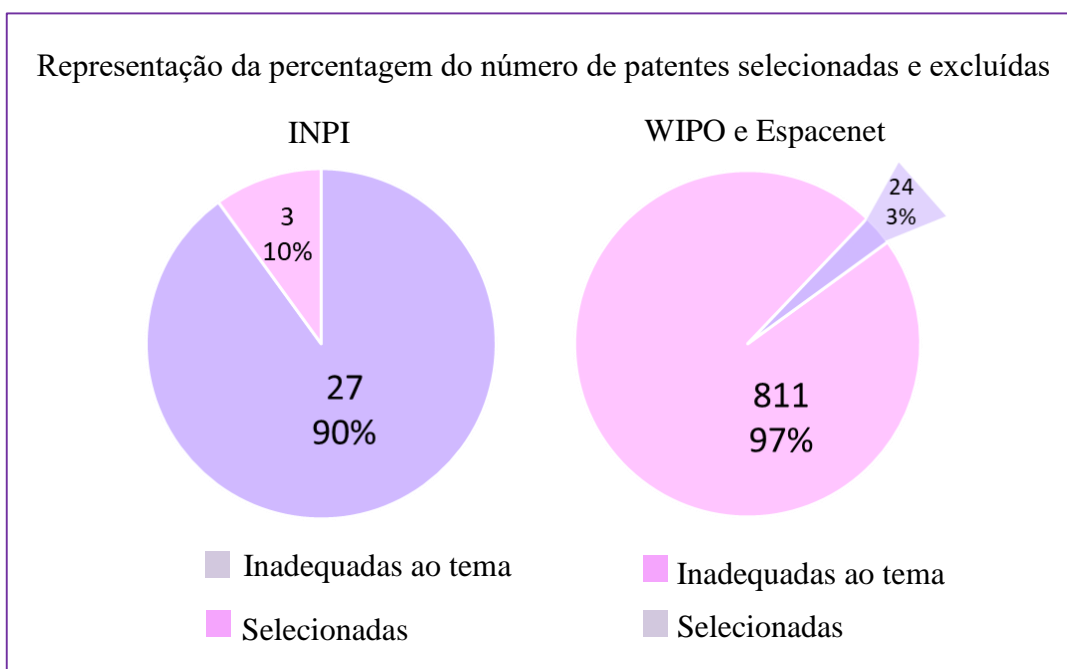
A seleção de patentes contou com peculiaridades quando comparada à busca por

artigos, principalmente se tratando dos *matches* e das patentes duplicadas, que impossibilitou uma análise percentual das 3 bases em conjunto. A base de dados INPI por ser apresentada na língua portuguesa não aceitava termos em inglês como as demais bases portanto foi necessário utilizar a tradução dos *matches*.

Somado a isto, um *match* diferente da seleção de artigos teve de ser inserido nesta busca (coumarin\*/cumarina\*), pois a utilização de nanoestruturas contendo cumarinas não foi relatada nestas bases ao seguir o fluxo metodológico proposto como é possível observar na Tabela 4. Outro ponto que impossibilitou a análise de todas as bases em conjunto foi o número de patentes duplicadas, na base de dados INPI duas patentes duplicadas foram encontradas entre os *matches*, estas representavam a totalidade do *match* cumarina\* pele\* e duas das 3 patentes escolhidas para o *match* cumarina\*; com relação as bases WIPO e Espacenet, 7 corréncias de patentes duplicadas foram encontradas entre as bases, reduzindo o total de patentes escolhidas para 27.

Para atender o critério de inclusão relacionado ao tema de aplicações diversas de compostos cumarínicos, a base INPI foi analisada individualmente das demais por conta de suas particularidades. O Grafico 3 demonstra as percentagens de patentes encontradas e excluídas.

Gráfico 3 – Percentagem de patentes selecionadas e excluídas



Fonte: Da autora

Os dados apresentados na Tabela 4 e Grafico 3 mostram que mais de 90% das

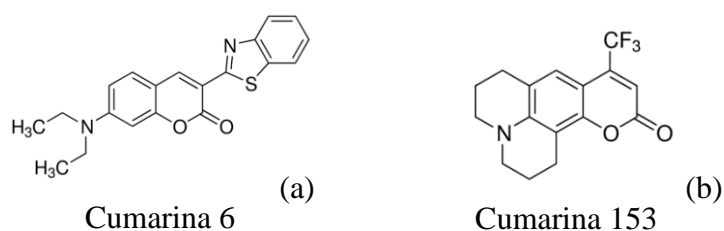
patentes encontradas foram excluídas, isto se deve principalmente a subutilização de compostos cumarínicos em cosméticos como odorizante, e também as suas propriedades anticarcinogênicas e antimicrobianas que são amplamente exploradas em medicamentos de via oral quando consideramos as bases WIPO e Espacenet, que renderam maiores resultados. Com relação a base INPI, as 22 patentes eliminadas (sem contar as duplicadas) foram desenvolvidas utilizando os compostos cumarínicos como agentes de fluorescência, antimicrobianos, inibidores enzimáticos, além de registros de inovação contendo novos métodos de síntese e produtos oftálmicos.

Estes resultados são de grande valia para explicitar o abismo existente entre a pesquisa científica e a produção tecnológica, ao passo que não foram encontrados relatos de nanoestruturas contendo compostos cumarínicos nas patentes filtradas pelos *matches* utilizados. Além disso, é possível observar o caráter inovador do uso de cumarinas como ativos em dermocosméticos considerando o número reduzido de patentes selecionadas com base nos critérios de inclusão.

## 5.2. Discussão

Compostos cumarínicos são um conjunto versátil de moléculas que têm sido amplamente utilizadas em diversos estudos que exploram suas potencialidades por completo (KAUR et al., 2018). Dois representantes deste grupo, a Cumarina-6 (3-(2-benzotiazolil)-7-(dietilamino)cumarinas ou C6) e a Cumarina-153 (2,3,6,7-tetrahidro-9-(trifluorometil)-1*H*,5*H*,11*H*-[1]benzopirano(6,7,8) quinolizil-11-ona ou C153) representadas na Figura 37, surgem como alternativa para testes de toxicidade e capacidade de permeação cutânea de ativos por sua capacidade de emitir fluorescência (SIGMA-ALDRICH 2021a, 2021b). A Tabela 5 – ANEXO IV apresenta os artigos que utilizam nanoestruturas contendo C6 e C153 em suas metodologias.

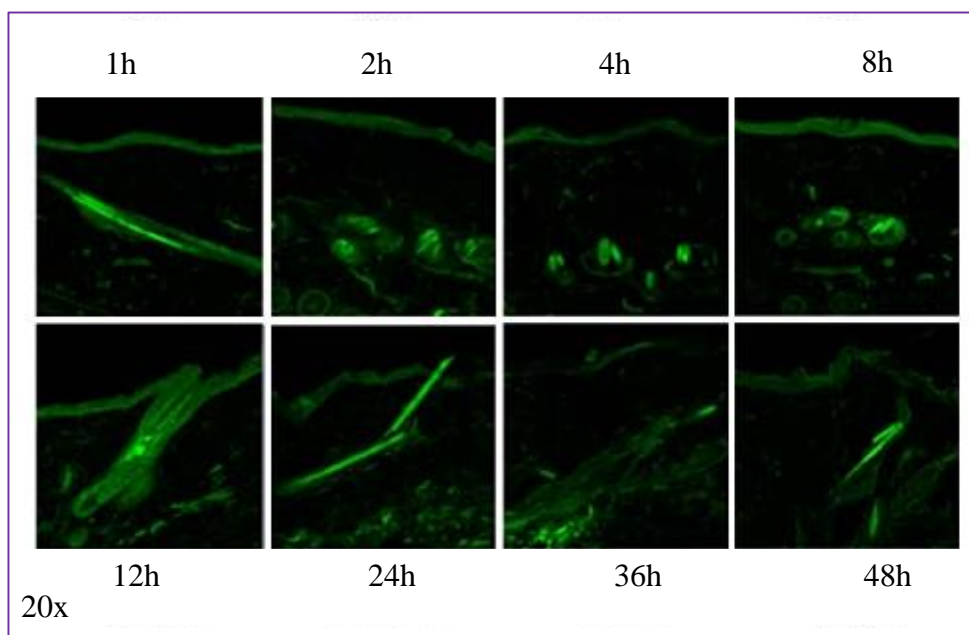
Figura 37 – Estrutura química das cumarinas 6 (a) e 153 (b) utilizadas por sua capacidade de emitir fluorescência



Fonte: Adaptado de SIGMA-ALDRICH 2021a (a) e SIGMA-ALDRICH 2021b (b)

Os estudos que utilizam nanoestruturas para avaliar o aumento da permeabilidade de fármacos (MAZLOUM et al., 2013), ativos cosméticos (NOOR et al., 2020), proteínas (CODONI et al., 2015) e até mesmo anticorpos (SU et al., 2017) comumente utilizam nanopartículas poliméricas ou nanoemulsões. A análise da fluorescência emitida pela C6 é feita por experimentos de microscopia confocal como mostrado na Figura 38, que permite analisar em qual porção da pele ou célula epitelial a nanoestrutura se acumulou no período de tempo no qual permaneceu sob incubação (SU et al., 2017).

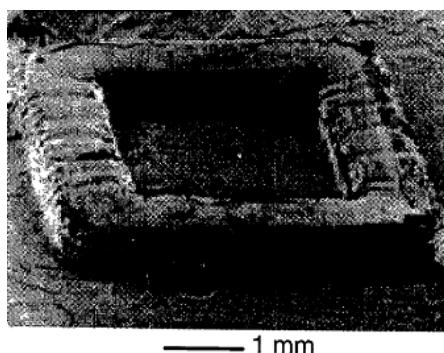
Figura 38 – Experimento confocal *in vitro* analisando a permeabilidade de nanoemulsão contendo nanopartículas poliméricas de 80nm contendo Cumarina-6 (100µg/mL) em queratinócitos de ratos.



Fonte: Adaptado da Figura 5 de SU et al., 2017

Como observado na Figura 38, a emissão de fluorescência está diretamente relacionada a concentração de C6 que penetrou no tecido, e esta é proporcional ao tempo pelo qual o componente biológico permaneceu em contato com a nanoestrutura. A propriedade fluorescente das cumarinas é utilizada também em dispositivos médicos, preparação de implantes *in vivo* e em procedimentos de laparoscopia (STEVEN et al., 2002). A Figura 39 apresenta um modelo de pré-polímero nanotecnológico capaz de criar redes poliméricas em escala milimétrica que emitem fluorescência por ser constituído de cumarinas esterificadas (STEVEN et al., 2002).

Figura 39 – Modelo de rede composta por pré-polímeros nanométricos funcionalizados com cumarinas utilizado em dispositivos médicos.



Fonte: Adaptado da Figura 3 de STEVEN et al., 2002

A atividade anticoagulante das cumarinas têm sido explorada em produtos que visam melhorar a circulação sanguínea de pessoas que apresentam varizes (BOMBARDELLI et al., 2006) mas, estudos mostram que compostos cumarínicos, como a varfarina, podem induzir necrose tecidual em pacientes anticoagulados que apresentam outras alterações bioquímicas como redução da proteína C reativa (MARČIĆ et al., 2016; FRED et al., 2017).

O uso de compostos cumarínicos como co-adjuvantes no tratamento da fibrose cística (CARBONE et al., 2019), fungicidas (MERCER et al., 2013; CHOI et al., 2018; NAWROT et al., 2020), anticolinesterásicos (KARAKAYA et al., 2019), antioxidantes (ABDELGADIR et al., 2013; SINGH et al., 2015; HU et al., 2017; MINATELI et al., 2017; THABET et al., 2018) têm sido explorado na literatura independente da utilização de nanoestruturas.

Entretanto, estudos apresentam avaliação *in vitro* de nanoestruturas contendo cumarinas estão relacionados a patologias dermatológicas como melanoma (ARUNG et al., 2012; CONFORTI et al., 2012; ESKANDANI et al., 2015 ;DAVATGARAN-TAGHIPOUR et al., 2017; GUILLON et al., 2018; MARRELLI et al., 2021), psoríase (CHEN et al., 2018; KOUL et al., 2019; JAMALIS et al., 2020), leishmaniose cutânea (TIUMAN et al., 2012; MANDLIK et al., 2016), hipomelanose (VAN STADEN et al., 2017; SÜZGEÇ-SELÇUK & DIKPINAR, 2020), doenças neurodegenerativas como Parkinson (HU et al., 2011) e Alzheimer (JI et al., 2017), outros tipos de câncer (LIU et al., 2019; SANTANA et al., 2019) como adenocarcinoma (KHAGHANZADEH et al., 2012) e mama (CAO et al., 2020; GKIONIS et al., 2020), além da avaliação da atividade antiinflamatória (LEE et al., 2018; DANESHMAND et al., 2018).

Com relação ao melanoma, a utilização de nanoemulsões (FARD et al., 2018) e nanopartículas poliméricas contendo cumarinas têm sido relatada. Bhattacharyya e colaboradores, demonstram que o uso de nanopartículas poliméricas contendo cumarinas pode

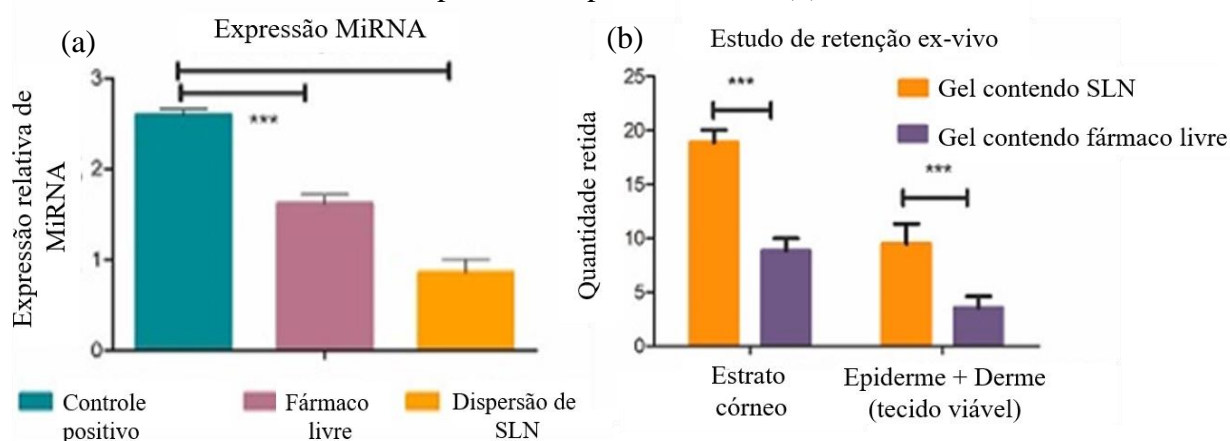


apresentar mais potência na ação antimelanocítica quando comparadas a administração da molécula sem nanoestruturação, isto se deve a capacidade que nanopartículas têm de liberar o ativo no local desejado (BHATTACHARYYA et al., 2011). O estudo de distribuição *in vivo* realizado por estes pesquisadores indicou a presença das nanopartículas poliméricas em diversos órgãos dos camundongos utilizados, assim como no cérebro, indicando que estes carreadores podem ultrapassar a barreira hematoencefálica (BHATTACHARYYA et al., 2011).

Cumarinas presentes no extrato concentrado de raízes de *Nocardioides ferulae*, planta utilizada na medicina tradicional chinesa conhecida como Avendia, foram utilizadas para criar um óleo para tratamento fitoterápico da psoríase (SHANG et al., 2017). A otimização da entrega de fármacos é uma das aplicações de nanoestruturas contendo cumarinas. A fluorescência da C6 atua como marcador do local de concentração de outros ativos como em nanopartículas lipídicas sólidas contendo apremilast (RAPALLI et al., 2021), nanotransferossomos de raloxifeno (MAHMOOD et al., 2014) e niossomas contendo ciclosporina (PANDEY et al., 2021) utilizados no tratamento da psoríase.

Rapalli e colaboradores descreveram que nanopartículas lipídicas sólidas contendo apremilast marcado com C6, são capazes de reduzir a expressão do microRNA de TNF- $\alpha$ , regulador do sistema imune no combate a psoríase, quando veiculados em hidrogel e testados em células de queratinócitos humanos imortalizados (HaCaT) (RAPALLI et al., 2021). A Figura 40 demonstra a redução da expressão do microRNA (a) e o aumento da retenção de apremilast/C6 no estrato córneo e na epiderme relacionado a veiculação em nanogel em comparação ao uso do fármaco livre (b).

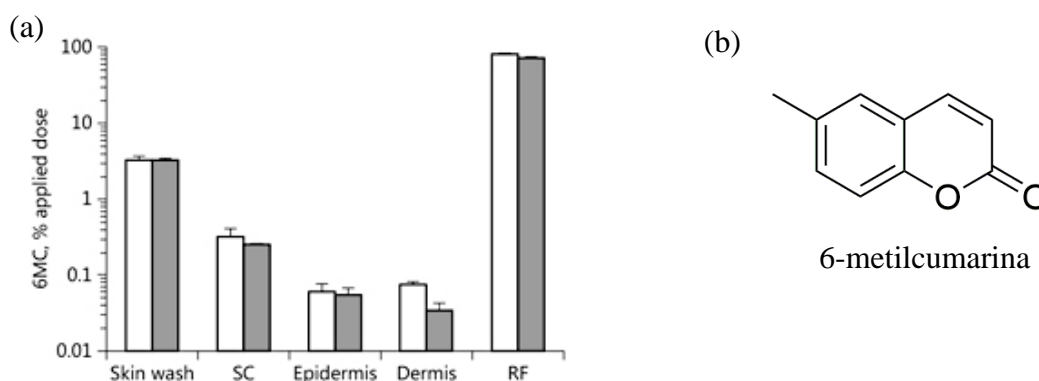
Figura 40 – Redução da expressão do microRNA de TNF- $\alpha$  (a) e aumento da retenção do fármaco apremilast no estrato córneo e na epiderme utilizando nanogel contendo nanopartículas lipídicas sólidas (b)



Fonte: Adaptado do Graphical abstract de RAPALLI et al., 2021

No que diz respeito a dermocosméticos, a penetração cutânea das cumarinas utilizada como ativo sem a aplicação da nanotecnologia também já foi avaliada *in vitro* utilizando amostras de pele humana, doadas eticamente (JACQUES-JAMIN et al., 2017). A Figura 41a apresenta o padrão de distribuição da 6-metilcumarina (Figura 41b) em discos de pele em temperatura ambiente (branco) e em pele congelada previamente por 8-12 semanas (cinza), a fim de evidenciar a capacidade permeante excluindo possíveis interferentes como xenobióticos e enzimas metabolizadorascom; um dos objetivos do estudo foi quantificar a concentração de ativo o estrato córneo (SC), pele após lavagem (Skin wash), epiderme (Epidermis), derme (Dermis) e fluido receptor (RF) em condições não oclusivas (JACQUES-JAMIN et al., 2017).

Figura 41 – Distribuição da 6-metilcumarina nas camadas cutâneas em pele de doador natural e congelada.



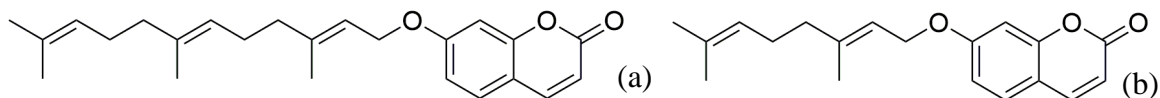
Fonte: Adaptado da Fig.5c de JACQUES-JAMIN et al., 2017

É possível observar na Figura 41a que maior a maior concentração do ativo é no fluido receptor indicando que a cumarinas ultrapassa as camadas com facilidade (RF= 76% e 68% recuperado da dose original administrada em pele natural e congelada respectivamente) entretanto, pouco se recuperou desta molécula nas camadas analisadas (Skin wash = 6% e 4%; SC, Epidermis, Dermis < 0,5% recuperado da dose original administrada) (JACQUES-JAMIN et al., 2017). Outro dado importante é que não houve diferença estatisticamente significativa entre pele natural e congelada indicando que a penetração da 6-metilcumarina não sofre influência direta de interferentes (JACQUES-JAMIN et al., 2017).

Compostos cumarínicos como a umbeliprenina (Figura 42a) e o aurapteno (Figura 42b) são derivados de cumarinas sesquiterpênicas que possuem atividade despigmentante (TADDEO et al., 2019). Estas moléculas foram testadas em melanócitos sadios murinos melan-a e

provaram modular biossíntese de melanina por atuar em receptores  $\beta$  de estrogênio e de hidrocarbonetos de arila. (FIORITO et al., 2018; TADDEO et al., 2019).

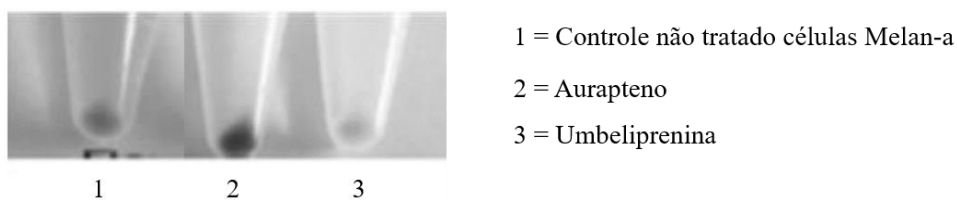
Figura 42 – Estrutura química da umbeliprenina (a) e do aurapteno



Fonte: Adaptado de TADDEO et al., 2019 (a) e FIORITO et al., 2018 (b)

A Figura 43 apresenta visualmente a quantidade de melanina produzida pelas células melan-a após tratamento com 40 $\mu$ M de aurapteno e umbeliprenina. É possível observar que o aurapteno produziu maior aumento da produção de melanina comparado ao controle, e que a umbeliprenina não apresentou aumento significativo (FIORITO et al., 2018). Esta propriedade culminou na produção de formulações de dermocosméticos clareadores contendo cumarinas (HARICHIAN et al., 2003; BAJOR et al., 2005; ITAKURA et al., 2007; CHEVALIER et al., 2008; SHORE et al., 2011; NI et al., 2012)

Figura 43 – Análise da quantidade de melanina produzida em células melan-a após o tratamento com cumarinas oxipreniladas como aurapteno (4) umbeliprenina (5)



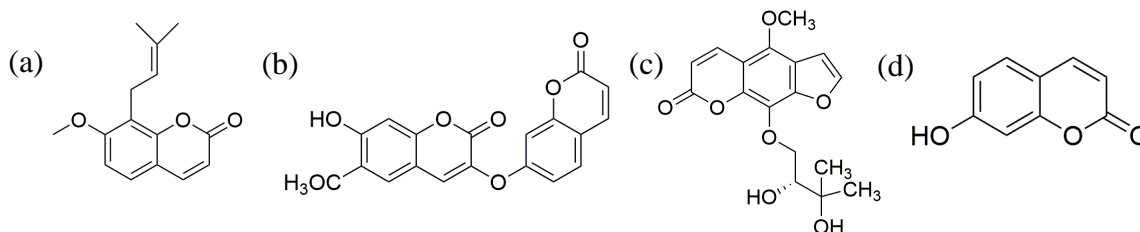
Fonte: Adaptado da Figura 5 de FIORITO et al., 2018

Produtos patenteados que contém compostos cumarínicos como ativos apresentam diversas funções dermatológicas como cremes de ação antiacne (SHARMA et al., 2017) e prevenção da descamação (XIA, 2017), formulações estimuladoras de produção de colágeno (BASRI & KADRI, 2006; BURNIER & LORANT, 2006b; MIELKE et al., 2013), antienvhecimento (BURNIER & LORANT, 2006a; ALLEN et al., 2013), fotoproteção (TOBIAS & VOLKER, 2005; IMAMURA & TADA, 2005). Já para uso corporal, o uso de compostos cumarínicos está relacionado a prevenção de celulites (GUIRAMAND, 2004).

Com produtos contendo cumarinas já estabelecidos no mercado, estudos de segurança e toxicidade foram executados para prevenir possíveis danos a saúde dos usuários (GARRARD,

2014; GAJEWSKA et al., 2014; ROTHE et al. 2017; YAMASHITA et al., 2018; VAUCEL et al., 2019; MOXON et al., 2020). Considerando que o uso secundário dos compostos cumarínicos como odorizante expõem os consumidores a altas doses, amostragens de produtos cosméticos foram realizadas e provaram que a cumarina (1,2-benzopirona) não causa sensibilidade cutânea, mas seus derivados como ostol (Figura 44a), dafnoretina (Figura 44b), biakangelicina (Figura 44c) e umbeliferona (Figura 44d) podem causar (PAN et al., 2014; PANICO et al., 2019).

Figura 44 – Estrutura dos derivados cumarínicos que podem causar sensibilidade cutânea



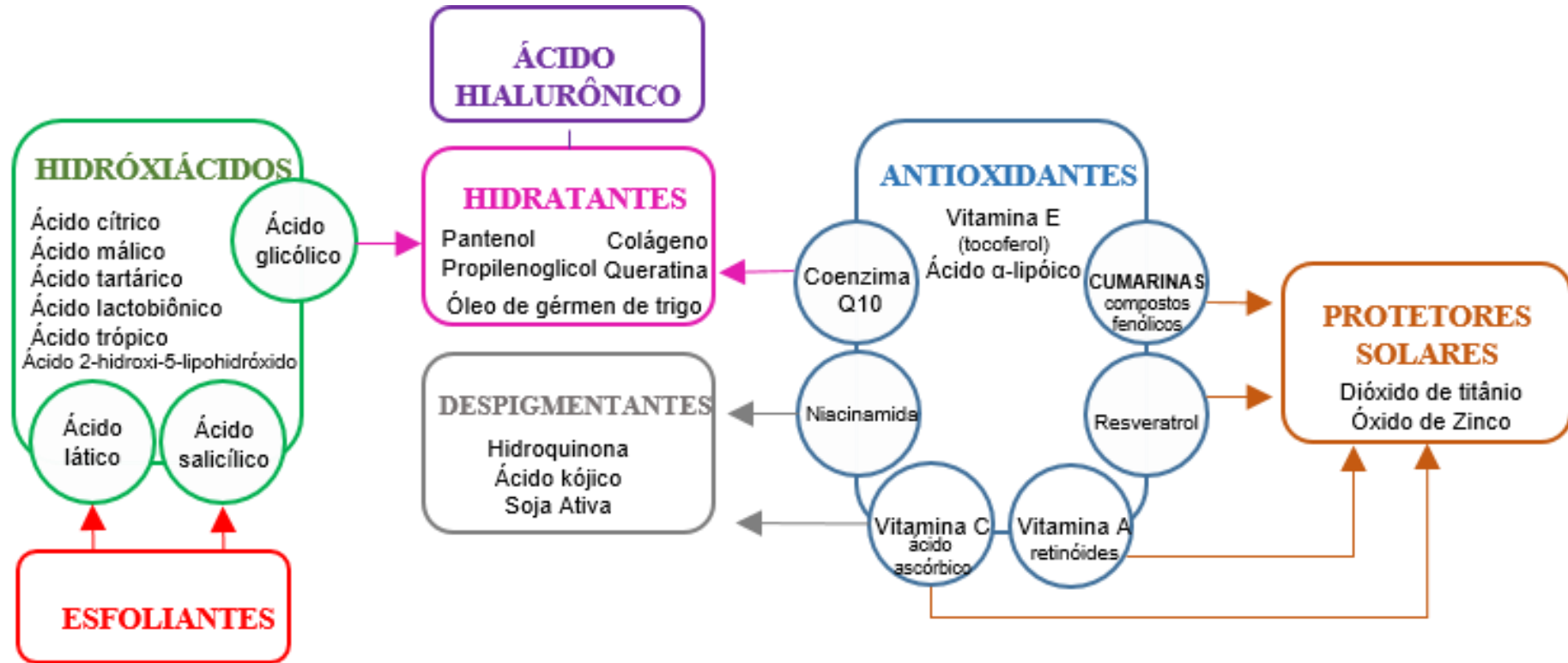
Fonte: Adaptado de PAN et al., 2014 e PANICO et al., 2019

## 6. Conclusão

Os compostos cumarínicos apresentam atividades de interesse científico e tecnológico como ação antineoplásica, antiinflamatória, combate a psoríase, leishmaniose cutânea e estão presentes como ativos em dermocosméticos proporcionando atividade antioxidante, antiacne, despigmentante e estimulante da produção de colágeno. A aplicação dos compostos cumarínicos como princípio ativo em formulações ainda é recente considerando que no desenvolvimento de produtos inovadores, muitas etapas devem ser executadas que demandam anos de pesquisa científica, ensaios pré-clínicos e clínicos para viabilizar a produção e comercialização. Estes fatos, justificam a ausência de produtos dermocosméticos contendo cumarinas nanoestruturadas ao seguir o fluxo metodológico proposto neste trabalho. As cumarinas vêm sendo exploradas quanto sua atuação na fotoproteção e combate ao envelhecimento em produtos patenteados, que sugerem esta aplicação; entretanto, mais pesquisas são necessárias para afirmar sua potencialidade frente a estas funções bem como avaliar a aplicação da nanotecnologia nestas formulações com o objetivo de melhorar a segurança e eficácia. Estas considerações afirmam a impotência científica do presente estudo e apresentam uma grande área ainda pouco explorada que é a utilização de cumarinas nanoestruturadas em dermoscosméticos.

## ANEXO I

Ativos mais utilizados em formulações antienvhecimento



Fonte: Da autora, adaptado do texto de MARÇALO, 2013

## ANEXO II

Quadro 2 – Formas farmacêuticas utilizadas em produtos dermocosméticos, aplicações selecionadas e ativos antienvhecimento presentes

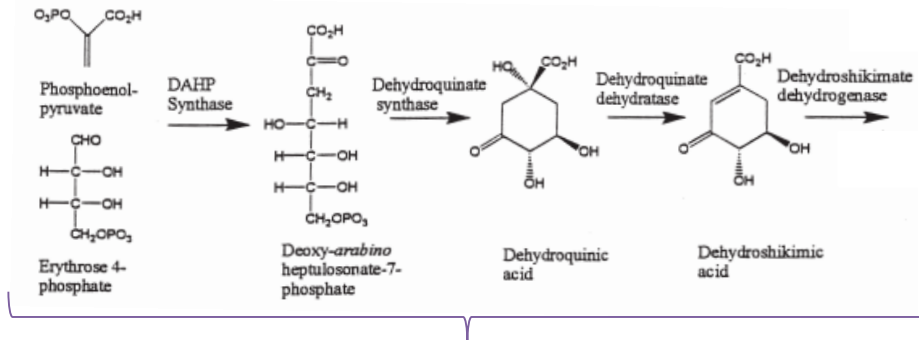
Formas Farmacêuticas		Aplicações	Exemplo de Produtos Comercializados e Ativos Presentes		Referências
Semissólidas	Pomadas	- Fotoprotetoras em bastão* - Clareadoras	*Photoage Stick Dermage® 	Protetor solar (ZiO) Antioxidante (tripeptídeo-1) Ácido Hialurônico	LODEN, 2005 DERMAGE®, 2021d
	Creμες	- Anti-idade* - Hidratantes - Fotoprotetores	*Age Inverse Night Repair Dermage® 	Compostos fenólicos (resveratrol) CUMARINA (odorizante)	EPSTEIN, 2009 DERMAGE®, 2021a
	Gel	- Hidratação* - Limpeza	*Improve Corpo Dermage® 	Antioxidantes (vitaminas A, C e E)	DRAELOS, 2018 DERMAGE®, 2021b
	Pasta	- Anti-acne* - Hidratante* - Esfoliante	* Pasta de Enxofre S.O.S. Vichy® 	Anti-acne (enxofre) Antioxidante (niacinamida) Hidratante (ácido glicólico)	RODAN et al., 2016 VICHY®, 2021

Líquidas	Loção	- Anti-idade* - Adstringente - Limpeza	*Anti-aging corporal ADCOS® 	Ácido Hialurônico Antioxidante (vitamina C)	LODEN, 2005 ADCOS®, 2021a
	Solução	- Tonificante* - Limpeza - Hidratante	*Tônico Iluminador com Vitamina C ADCOS® 	Antioxidantes (ác. ferrúlico [1]; vitamina C; niacinamida [2]) Despigmentante ([1] e [2]); Compostos fenólicos	DRAELOS, 2018 ADCOS®, 2021b
	Sérum	- Anti-idade* - Hidratação	*Sérum Renovador ADCOS® 	AHAs (ác. glicólico, mandélico, lactobiônico) BHA (nanoesfera de ácido salicílico) Antioxidante (niacinamida)	TULINA et al., 2018 ADCOS®, 2021c
Sólidas	Spray	- Fotoprotetor* - Hidratante*	*Photoage Wet Dermage® 	Antioxidante e Hidratante (glicina de soja) CUMARINA (odorizante)	TEPLITZ et al., 2018 DERMAGE®, 2021e
	Penso transdérmico	- Máscaras*	*Resveratrol e Berry Mask Dermage® 	Antioxidante (resveratrol) CUMARINA (odorizante)	PATRAVALE & MANDAWGADE, 2008 DERMAGE®, 2021c

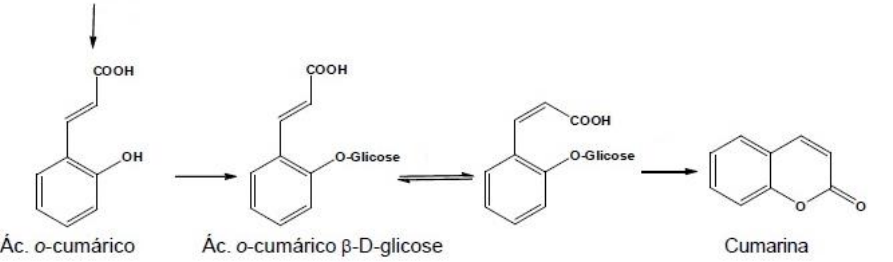
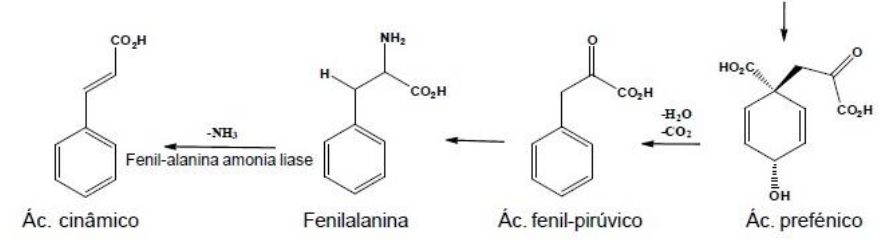
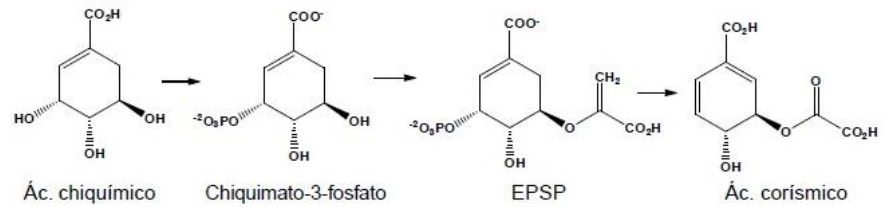
	Sabonetes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anti-acne*</li> <li>- Limpeza*</li> <li>- Esfoliantes</li> </ul>	<p>*Secatriz Dermage®</p> 	<p>AHA (ác. cítrico) BHA (ác. salicílico) CUMARINA (odorizante)</p>	<p>BIGHETTI et al., 2013 DERMAGE®, 2021f</p>
	Pó	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fotoprotetor</li> </ul>	<p>*Pó compacto FPS 50 ADCOS®</p> 	<p>Ácido Hialurônico Protetor solar (ZiO e TiO<sub>2</sub>) Antioxidante (vit. E)</p>	<p>LU et al., 2018 ADCOS®, 2021d</p>



### ANEXO III



Reações de origem do ácido chiquímico



Etapas da biossíntese de cumarinas

Fonte: Adaptado da Figura 1 de WILSON et al., 1998 e da Figura 3 de CZELUSNIAK et al., 2012

## ANEXO IV

Tabela 5 – Lista de referências encontradas pelos *matches* definidos que utilizam a capacidade fluorescente de C6 e C153 em estudos de permeação cutânea e toxicidade de ativos na pele

Cumarina	Referência			
C6	ARAVIND et al., 2021	IBRAHIM et al., 2019	NIU et al., 2016	TER HUURNE et al., 2018
	CASTELLANI et al., 2018	KAHRAMAN et al., 2013	NOOR et al., 2020	TZANOVA et al., 2021
	CHEN et al., 2019	KANEMARU et al., 2019	PATEL et al., 2012	WANG et al., 2019
	CHU et al., 2016	KANG et al., 2020	RAGHUPATHI et al., 2011	WANG et al., 2018
	DEBOTTON et al., 2017	LIU et al., 2017	RAHME et al., 2019	WU et al., 2019
	GE et al., 2019	MAHMOOD et al., 2018	SHI et al., 2018	XIAO et al., 2015
	GUO et al., 2015	MICHINAKA et al., 2011	TAHARA et al., 2017	ZHANG et al., 2018
	HE et al., 2011	MUKHERJEE et al., 2020	TAKEUCHI et al., 2017	
C153	LV et al., 2016	LAVADO et al., 2015		

## Referências Bibliográficas

ABDELGADIR, H. A.; VAN STADEN, J. Ethnobotany, ethnopharmacology and toxicity of *Jatropha curcas* L.(Euphorbiaceae): A review. **South African Journal of Botany**, v. 88, pp. 204-218, 2013. DOI: 10.1016/j.sajb.2013.07.021

ABDO, J.; HANEEF, M. Nano-enhanced drilling fluids: pioneering approach to overcome uncompromising drilling problems. **Journal of Energy Resources Technology**, v. 134, n. 1, pp. 1-6, 2012. DOI: 10.1115/1.4005244

ABIHPEC. Caderno de Tendências Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos 2019-2020. **ABIHPEC/SEBRAE Publicações**, São Paulo, 03 de set. de 2018a. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/publicacao/caderno-de-tendencias-2019-2020/>> Acesso em: 14 de abr. de 2021

ABIHPEC. Indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos tem alta de 4,3% na geração de empregos. **ABIHPEC/Releases**, São Paulo, 15 de maio de 2019. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/release/industria-de-higiene-pessoal-perfumaria-e-cosmeticos-tem-alta-de-43-na-geracao-de-empregos/>> Acesso em: 23 de abr. de 2021.

ABIHPEC. Setor brasileiro de cosméticos em lenta recuperação retoma posições. **ABIHPEC/Clipping**, São Paulo, 20 de jul. de 2018b. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/setor-brasileiro-de-cosmeticos-em-lenta-recuperacao-retoma-posicoes/>> Acesso em: 23 de abr. de 2021

ADCOS® - Derma Complex Anti-aging Corporal. **Loja ADCOS**. Disponível em: <<https://www.lojaadcos.com.br/derma-complex-antiaging-corporal/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021a

ADCOS® - Derma Complex Tônico Iluminador com Vitamina C. **Loja ADCOS**. Disponível em: <<https://www.lojaadcos.com.br/derma-complex-tonico-iluminador-com-vitaminac/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021b

ADCOS® - Neoderm Complex Sérum Renovador. **Loja ADCOS**. Disponível em: <<https://www.lojaadcos.com.br/neoderm-complex-serum-renovador/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021c

ADCOS® - Protetor solar tonalizante FPS 50 pó compacto com ácido hialurônico. **Loja ADCOS**. Disponível em: <<https://www.lojaadcos.com.br/protetor-solar-tonalizante-fps50-pocompacto-acido-hialuronico/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021d

ALCALDE, M. T. Productos cosméticos con efectos Botox. **Offarm**, v. 23, pp. 92-99, 2004. Disponível em: <<http://chemico.mx/downolads/formulas/crema%20con%20botox.pdf>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

ALLEN, E. P.; MOON, T. R.; ZIELINSKI, J. Antioxidant compositions for treatment of inflammation or oxidative damage. Depositante: Perio Sciences LLC. PI n. CA2849910 A1. Depósito: 28 set. 2012. Concessão: 04 abr. 2013. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/047996424/publication/CA2849910A1?q=CA2849910%20A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

ALVES, A. C. S.; MUNHOZ, T.; SOARES, F. G.N.; ROCKENBACH, L.; GAUER, B.; KAWANO, D. F.; GILSANE LINO VON POSER, SOLANGE CRISTINA GARCIA & EIFLER-LIMA, V. L. Synthesis and In Vitro Evaluation of 1, 2, 3-triazole-4-chloromethylcoumarins with Antioxidant Activity. **Letters in Drug Design & Discovery**, v. 15, n. 7, pp. 700-705, 2018. DOI: 10.2174/1570180814666171011165051

ALVES, C.S.; In: **Reinaldo Bessa: Coluna Saúde e Beleza** - Melasma: saiba como tratar esta mancha que afeta a autoestima de muitas mulheres – Foto Divulgação. Atualizado em 05/08/20. Disponível em: <<https://reinaldobessa.com.br/coluna-saude-e-beleza-explica-tudo-que-voce-precisa-saber-sobre-melasma/>> Acesso em: 15 de abr. 2021

ANTONOW, M.B.; FRANCO, C.; PRADO, W.; BECKENKAMP, A.; SILVEIRA, G.P.; BUFFON, A.; GUTERRES, S.S.; POHLMANN, A.R. Arginylglycylaspartic Acid-Surface-Functionalized Doxorubicin-Loaded Lipid-Core Nanocapsules as a Strategy to Target Alpha(V) Beta(3) Integrin Expressed on Tumor Cells. **Nanomaterials**, v. 8, n. 2, pp. 1-18, 2018. DOI:10.3390/nano8010002

ARAVIND, M.; AMALANATHAN, M.; MARY, M. S. M. Synthesis of TiO<sub>2</sub> nanoparticles by chemical and green synthesis methods and their multifaceted properties. **SN Applied Sciences**, v. 3, n. 4, pp. 1-10, 2021. DOI: 10.1007/s42452-021-04281-5

ARUNG, E. T.; KUSPRADINI, H.; KUSUMA, I. W.; SHIMIZU, K.; KONDO, R. Validation of *Eupatorium triplinerve Vahl* leaves, a skin care herb from East Kalimantan, using a melanin biosynthesis assay. **Journal of Acupuncture and Meridian Studies**, v. 5, n. 2, pp. 87-92, 2012. DOI: 10.1016/j.jams.2012.01.003

BADRESHIA-BANSAL, S.; DRAELOS, Z. D. Insight into skin lightening cosmeceuticals for women of color. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 6, n. 1, 32-39, 2007. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/17373159>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

BAEK, J.; LEE, M.-G. Oxidative stress and antioxidant strategies in dermatology. **Redox Report**, v. 21, n. 4, pp. 164-169, 2016. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000015

BAIRAGI, S. H.; SALASKAR, P. P.; LOKE, S. D.; SURVE, N. N.; TANDEL, D. V.; E DUSARA, M. D. Medicinal significance of coumarins: A review. **International Journal of Pharmaceutical Research**, v. 4, n. 2, pp. 16-19, 2012. Disponível em: < [https://www.researchgate.net/publication/260598981\\_Medicinal\\_Significance\\_of\\_Coumarins\\_A\\_Review](https://www.researchgate.net/publication/260598981_Medicinal_Significance_of_Coumarins_A_Review)> Acesso em: 13 de abr. de 2021

BAJOR, J. S.; BARRATT, M. J.; BOSKO, C. A.; HARICHIAN, B.; ROSA, J. G. Skin lightening agents, compositions and methods. Depositante: Unilever PLC. PI n. AU2005219510 A1. Depósito: 16 fev. 2005. Concessão: 15 set. 2005. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034887242/publication/AU2005219510A1?q=TW200531706A>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

BAKER, D. A. Plants against *Helicobacter pylori* to combat resistance: An ethnopharmacological review. **Biotechnology Reports**, v. 26, 2020. DOI: 10.1016/j.btre.2020.e00470.

BANCO MUNDIAL (The World Bank Group) - DataBank World: Development Indicators. Atualizado em 19/03/21. Disponível em: <<https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=SP.DYN.LE00.FE.IN&country=WLD#>> Acesso em: 27 de mar. 2021

BARBOSA, K. B. F.; COSTA, N. M. B.; ALFENAS, R. C. G.; DE PAULA, S. O.; MINIM, V. P. R.; BRESSAN, J. Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, pp. 629-643, 2010. DOI: 10.1590/S1415-52732010000400013.

BARIL, M. B.; FRANCO, G. F.; VIANA, R. S.; ZANIN, S. M. W. Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. **Visão Acadêmica**, v. 13, n. 1, 2012. DOI: 10.5380/acd.v13i1.30018

BASAVARAJ, K. H. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: Present concepts. **Indian Journal of Dermatology**, v. 57, n. 3, pp. 169, 2012. DOI: 10.4103/0019-5154.96186

BASRI, F.; KADRI, A. Composition utilisee en cosmetique ou en pharmacologie pour stimuler la synthese du collagene. Depositantes: Fatima Basri e Ahmed Kadri. PI n. FR2877219 A1. Depósito: 28 out. 2004. Concessão: 05 maio 2006. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034952829/publication/FR2877219A1?q=WO2006045963%20A2>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

BECKLEY-KARTEY, S. A. J.; HOTCHKISS, S. A. M.; CAPEL, M. Comparativein VitroSkin Absorption and Metabolism of Coumarin (1,2-Benzopyrone) in Human, Rat, and Mouse. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 145, n. 1, pp. 34-42, 1997. DOI:10.1006/taap.1997.8154

BELLAN, M.; PIRISI, M.; SAINAGHI, P. P. Osteoporose na artrite reumatoide: papel do sistema vitamina D/hormônio paratireóideo. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 55, n. 3, p. 256-263, 2015. DOI: 10.1016/j.rbr.2014.10.007

BHAT, M. I.; GANESH, N. S.; MAJEED, T.; CHANDY, V. Niosomes a controlled and novel drug delivery system: A brief review. **World Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 8, pp. 481-497, 2019. DOI: 10.20959/wjpr20193-14279

BHATTACHARYYA, S. S.; PAUL, S.; DE, A.; DAS, D.; SAMADDER, A.; BOUJEDAINI, N.; KHUDBUKHSH, A. R. Poly (lactide-co-glycolide) acid nanoencapsulation of a synthetic coumarin: cytotoxicity and bio-distribution in mice, in cancer cell line and interaction with calf thymus DNA as target. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 253, n. 3, pp. 270-281, 2011. DOI: 10.1016/j.taap.2011.04.010

BIGHETTI, A.; DIAS, I.; FREITAS, G.; FRAZÃO, P. Desenvolvimento de sabonete em barra com óleo de buriti (*Mauritia flexuosa L.*). **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 20, n. 5/6, pp. 10-16, 2013. Disponível em: <<http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=203>>. Acesso em: 24 abr. 2021.

BINNIG, G.; ROHRER, H. The Scanning Tunneling Microscope. **Scientific American**, v. 253, n. 2, 1985, pp. 50-58. DOI: 10.1016/0039-6028(83)90716-1

BINNIG, G.; ROHRER, H. Scanning tunneling microscopy—from birth to adolescence (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie**, v. 26, n. 7, pp. 606-614, 1987. DOI: 10.1103/RevModPhys.59.615

BLUME-PEYTAVI, U.; KOTTNER, J.; STERRY, W.; HODIN, M. W.; GRIFFITHS, T. W.; WATSON, R. E.; HAY, R. J.; GRIFFITHS, C. E. Age-Associated Skin Conditions and Diseases: Current Perspectives and Future Options. **The Gerontologist**, v. 56, n. 2, pp. 230-242, 2016. DOI: 10.1093/geront/gnw003

BOEGER, M. R. T.; POULSON, M. Efeitos da radiação ultravioleta-B sobre a morfologia foliar de *Arabidopsis thaliana (L.) Heynh. (Brassicaceae)*. **Acta Botanica Brasílica**, v. 20, n. 2, pp. 329-338, 2006. DOI: 10.1590/S0102-33062006000200008

BOMBARDELLI, E.; CRISTONI, A.; MORAZZONI, P. Formulations containing coumarins and the use thereof in the pharmaceutical and cosmetic fields. Depositante: Indena Spa. PI n. CA2154601 C. Depósito: 25 jul. 1995. Concessão: 16 jun. 2006. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/011369365/publication/CA2154601C?q=COSMETIC%20FORMULATION%20CONTAINING%20COUMARINS>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

BONSIGNORE, L.; COTTIGLIA, F.; LAVAGNA, S.M.; LOY, G.; SECCI, D. Synthesis via carbon suboxide and pharmacological activity of coumarin derivatives. **II Farmaco**, v.53, n. 10-11, pp. 693-697, 1998. DOI: 10.1016/s0014-827x(98)00089-5

BORGES, F.; ROLEIRA, F.; MILHAZES, N.; SANTANA, L.; URIARTE, E. Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. **Current Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 8, pp. 887-916, 2005 DOI: 10.2174/0929867053507315

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Revista Agrotecnologia**, v.11, n.1, pp.54-67, 2020. Disponível em: <<https://www.revista.ueg.br/index.php/agrotecnologia/article/view/9705/7289#:~:text=Resumo%3A%20Os%20metab%3B%20litos%20secund%3A%20A%20rios%20s%20C%3A%20e%20aditivos%20aro%20C%20A%20ticos%20e%20corantes.>> Acesso em: 01 de abr. de 2021

BRASIL. Resolução - RDC N° 30 de 1° de junho de 2012, Aprova Regulamento Técnico Sobre Protetores Solares em Cosméticos, **ANVISA**. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030\\_01\\_06\\_2012.html](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/rdc0030_01_06_2012.html)> Acesso em: 14 de abr. de 2021

BRITO A. M. G.; RODRIGUES S. A.; BRITO R. G.; XAVIER-FILHO, L. Aromaterapia: da gênese a atualidade. **Revista Brasileira de plantas medicinais**, v. 15, n. 4, pp. 789-793, 2013. DOI: 10.1590/S1516-05722013000500021

BRUNETON, J.C. Coumarins. In: Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants. 2ed. Paris, **Paris Intercepted Ltd**, pp. 229-240, 1995.

BURNIER, V.; LORANT, R. Composition, useful e.g. to prevent and/or to fight against the cutaneous signs of ageing comprises, a hydroxy compound and an active agent e.g. anti-glycation agents, active lipolytic agents or lipogenesis inhibitors and/or peptides. Depositante: L'Oreal. PI n. FR2877221 A1. Depósito: 22 nov. 2004. Concessão: 05 maio 2006a. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/036177535/publication/FR2877221A1?q=FR2877221A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

BURNIER, V.; LORANT, R. Cosmetic composition comprising an active agent and a urea compound Depositante: L'Oreal. PI n. WO/2006/048339. Depósito: 15 nov. 2004. Concessão: 11 maio 2006b. Disponível em: <[https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006048339&\\_cid=P20-KO6R1O-38828-1](https://patentscope.wipo.int/search/en/detail.jsf?docId=WO2006048339&_cid=P20-KO6R1O-38828-1)> Acesso em: 15 de abr. de 2021

CAI, Y.-Z.; MEI, S.; JIE, X.; LUO, Q.; CORKE, H. Structure–radical scavenging activity relationships of phenolic compounds from traditional Chinese medicinal plants. **Life Sciences**, n. 78, v. 25, pp. 2872–2888, 2006. DOI:10.1016/j.lfs.2005.11.004

CAO, Z.; LI, W.; LIU, R.; LI, C.; SONG, Y.; LIU, G.; LIU, Y. pH-Responsive Fluorescence Enhanced Nanogel for Targeted Delivery of AUR and CDDP Against Breast Cancer. **International Journal of Nanomedicine**, v. 15, p. 8369-8382, 2020. DOI: 10.2147/IJN.S274842

CARBONE, A.; MONTALBANO, A.; SPANÒ, V.; MUSANTE, I.; GALIETTA, L. J.; BARRAJA, P. Furocoumarins as multi-target agents in the treatment of cystic fibrosis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 180, pp. 283-290, 2019. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.07.025

CASTELLANI, S.; TRAPANI, A.; SPAGNOLETTA, A.; DI TOMA, L.; MAGRONE, T.; DI GIOIA, S.; MANDRACCHIA, D.; TRAPANI, G.; JIRILLO, E.; CONESE, M. Nanoparticle delivery of grape seed-derived proanthocyanidins to airway epithelial cells dampens oxidative stress and inflammation. **Journal of Translational Medicine**, v. 16, n. 1, pp. 1-15, 2018. DOI: 10.1186/s12967-018-1509-4

CASWELL, M. Sunscreen formulation and testing. **Cosmetics and toiletries**, v. 116, n. 9, pp. 49-60, 2001. Disponível em: <<https://www.cosmeticsandtoiletries.com/formulating/category/suncare/914326.html>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

CHAUDHARI, Y. Nanoparticles - A paradigm for topical drug delivery. **Chronicles of Young Scientists**, v. 3, n. 1, pp. 82-85, 2012. DOI:10.4103/2229-5186.94311

CHEN, J.; CHIOU, W.F.; CHEN, C.C.; CHEN, C.F. Effect of the plant -extract osthole on the relaxation of rabbit corpus cavernosum tissue *in vitro*. **The Journal of Urology**, v. 163, pp. 1975-1980, 2000. DOI: 10.1007/978-1-60327-536-1\_8

CHEN, J.; LI, G.; LIU, Q.; LIANG, Y.; LIU, M.; WU, H.; GAO, W. A photocleavable amphiphilic prodrug self-assembled nanoparticles with effective anticancer activity *in vitro*. **Nanomaterials**, v. 9, n. 6, pp. 860, 2019. DOI: 10.3390/nano9060860

CHEN, Y.; ZHANG, Q.; LIU, H.; LU, C.; LIANG, C. L.; QIU, F.; HAN, L.; DAI, Z. Esculetin ameliorates psoriasis-like skin disease in mice by inducing CD4+ Foxp3+ regulatory T cells. **Frontiers in Immunology**, v. 9, pp. 2092, 2018. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02092

CHEVALIER, V.; NGUYEN, Q. L. Preparation of a topical composition, useful to brighten skin, comprises percolation of a fluid under pressure through vegetable substances containing sugar derivatives of coumarin and/or vegetable substances containing vitamin C. Depositante: L'Oreal. PI n. FR2905865 A1. Depósito: 20 set. 2006. Concessão: 21 mar. 2008. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/037978804/publication/FR2905865A1?q=FR2905865A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

CHOI, J. Y.; HWANG, S.; LEE, S. H.; OH, S. H. Asymptomatic hyperpigmentation without preceding inflammation as a clinical feature of citrus fruits-induced phytophotodermatitis. **Annals of dermatology**, v. 30, n. 1, pp. 75, 2018. DOI: 10.5021/ad.2018.30.1.75

CHORILLI, M.; LEONARDI, G. R.; SALGADO, H. R. N. Radicais livres e antioxidantes: conceitos fundamentais para aplicação em formulações farmacêuticas e cosméticas. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 88, n. 3, pp. 113-118, 2007. Disponível em: <[https://www.academia.edu/download/54418058/PAG\\_113a118\\_RADICAIS.pdf](https://www.academia.edu/download/54418058/PAG_113a118_RADICAIS.pdf)> Acesso em: 03 de abr. de 2021

CHU, Q.; XU, H.; GAO, M.; GUAN, X.; LIU, H.; DENG, H. X.; LIU, K.; TIAN, Y., MA, X. Liver-targeting resibufogenin-loaded poly (lactic-co-glycolic acid)-D- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate

nanoparticles for liver cancer therapy. **International Journal of Nanomedicine**, v. 11, pp. 449, 2016. DOI: 10.2147/IJN.S93541

CLARK, G. S. An aroma chemical profile: Coumarin. **Perfumer & Flavorist**, v. 20, n. 6, pp. 23-34, 1995. Disponível em: <[http://www.leffingwell.com/download/clark\\_1998.pdf](http://www.leffingwell.com/download/clark_1998.pdf)> Acesso em: 06 de abr. de 2021

CLARKSON, P. M.; THOMPSON, H. S. Antioxidants: what role do they play in physical activity and health? **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 72, n. 2, pp. 637-646, 2000. DOI: 10.1093/ajcn/72.2.637S

CLÍNICA LAGER – **Peeling Diamante**. Disponível em: <[https://www.clinicalegerportoalegre.com.br/peeling\\_de\\_diamante.htm](https://www.clinicalegerportoalegre.com.br/peeling_de_diamante.htm)> Acesso em: 15 de abr. de 2021

CLÍNICA SANTA MARIA – **Rugas: incomodam e são as grandes vilãs do envelhecimento**. Atualizado em 03/03/21. Disponível em: <<https://clenicastamaria.com.br/rugas-viloes-do-envelhecimento/>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

CODONI, D.; COWAN, J.; BRADLEY, J.; MCAULEY, W. J.; O'CONNELL, M. A.; QI, S. Disc-shaped polyoxyethylene glycol glycerides gel nanoparticles as novel protein delivery vehicles. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 496, n. 2, pp. 1015-1025, 2015. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2015.10.067

COHEN, A. J. Critical review of the toxicology of coumarin with special reference to interspecies differences in metabolism and hepatotoxic response and their significance to man. **Food and Chemical Toxicology**, v. 17, n. 3, pp. 277-289, 1979. DOI: 10.1016/0015-6264(79)90289-X

CONFORTI, F.; MENICHINI, G.; ZANFINI, L.; TUNDIS, R.; STATTI, G. A.; PROVENZANO, E.; MENICHINI, F.; SOMMA, F.; ALFANO, C. Evaluation of phototoxic potential of aerial components of the fig tree against human melanoma. **Cell Proliferation**, v. 45, n. 3, p. 279-285, 2012. DOI: 10.1111/j.1365-2184.2012.00816.x

CONTRI, R. V.; FRANK, L. A.; KAISER, M.; POHLMANN, A.R.; GUTERRES, S. S. The use of nanoencapsulation to decrease human skin irritation caused by capsaicinoids. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, pp. 951-962, 2014. DOI: 10.2147/IJN.S56579

COSTAS, R. Como se chegou à pior recessão desde os anos 90? BBC News Brasil, São Paulo. Publicado em: 01/12/2015. Disponível em: <[https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/12/151201\\_pib\\_terceirotri2015\\_ru](https://www.bbc.com/portuguese/noticias/2015/12/151201_pib_terceirotri2015_ru)> Acesso em: 23 de abr. de 2021

COUVREUR, P.; TULKENS, P.; ROLAND, M.; TROUET, A.; SPEISER, P. Nanocapsules: a new type of lysosomotropic carrier. **FEBS Letters**, v. 84, n. 2, pp. 323-326, 1977. DOI: 10.1016/0014-5793(77)80717-5.

CRELIER, C. Tábuas Completas de Mortalidade: Expectativa de vida dos brasileiros aumenta 3 meses e chega a 76,6 anos em 2019. **Estatísticas sociais IBGE**. Atualizado em 01/02/2021. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/29505-expectativa-de-vida-dos-brasileiros-aumenta-3-meses-e-chega-a-76-6-anos-em-2019>> Acesso em: 27 de mar. de 2021

CUNHA, S.; IUNES, C. E. M.; OLIVEIRA, C. C.; SANTANA, L. L. B. Síntese de ácidos cumarino-3-carboxílicos e sua aplicação na síntese total da aiapina, cumarina e umbeliferona. **Química Nova**, v. 38, n.8, pp. 1125-1131, 2015. DOI: 10.5935/0100-4042.20150096.

CZELUSNIAK, K. E.; BROCCO, A.; PEREIRA, D. F.; FREITAS, G. B. L. Farmacobotânica, fitoquímica e farmacologia do Guaco: revisão considerando *Mikania glomerata Sprengel* e *Mikania laevigata Schulyz Bip. ex Baker*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 14, n. 2, pp. 400-409, 2012. DOI: 10.1590/S1516-05722012000200022

DANESHMAND, S.; JAAFARI, M. R.; MOVAFFAGH, J.; MALAEKEH-NIKOUEI, B.; IRANSHAHI, M.; MOGHADDAM, A. S.; NAJARANF, Z. T.; GOLMOHAMMADZADEH, S. Preparation, characterization, and optimization of auraptene-loaded solid lipid nanoparticles as a natural anti-inflammatory agent: In vivo and in vitro evaluations. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 164, p. 332-339, 2018. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2018.01.054

DAUDT, R. M.; EMANUELLI, J.; KÜLKAMP-GUERREIRO, I. C.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, n. 65, v. 3, pp. 28-31, 2013. DOI: 10.21800/S0009-67252013000300011

DAVATGARAN-TAGHIPOUR, Y.; MASOOMZADEH, S.; FARZAEI, M. H.; BAHRAMSOLTANI, R.; KARIMI-SOUREH, Z.; RAHIMI, R.; ABDOLLAHI, M. Polyphenol nanoformulations for cancer therapy: experimental evidence and clinical perspective. **International Journal of Nanomedicine**, v. 12, pp. 2689, 2017. DOI: 10.2147/IJN.S131973

DE LEEUW, J.; DE VIJLDER, H. C.; BJERRING, P.; NEUMANN, H. A. M. Liposomes in dermatology today. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology**, v. 23, n. 5, pp. 505-516, 2009. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2009.03100.x

DE SÁ COUTINHO, D.; PIRES, J.; GOMES, H.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; SILVA, P. M. R.; MARTINS, M. A.; FERRARINI, S. R.; BERNARDI, A. Pequi (*Caryocar brasiliense Cambess*) - loaded nanoemulsion, orally delivered, modulates inflammation in LPS-induced acute lung injury in mice. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 11, pp. 1075-1092, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12111075

DEBOTTON, N.; BADIHI, A.; ROBINPOUR, M.; ENK, C. D.; BENITA, S. Dermal absorption behavior of fluorescent molecules in nanoparticles on human and porcine skin models. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 524, n. 1-2, p. 290-303, 2017. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.03.091

DERMAGE® - Creme Anti-idade Age Inverse Night Repair. **Loja Dermage**. Disponível em: <<https://www.dermage.com.br/p14507/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021a

DERMAGE® - Hidratante de Vitamina C para corpo Improve Corpo. **Loja Dermage**. Disponível em: <<https://www.dermage.com.br/p34861/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021b

DERMAGE® - Máscara Facial Antioxidante Resveratrol e Berry Mask. **Loja Dermage**. Disponível em: <<https://www.dermage.com.br/p15380/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021c

DERMAGE® - Photoage Stick Color FPS 99. **Loja Dermage**. Disponível em: <<https://www.dermage.com.br/p15462/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021d

DERMAGE® - Photoage Wet FPS 40. **Loja Dermage**. Disponível em: <<https://www.dermage.com.br/p15696/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021e

DERMAGE® - Sabonete em Barra Secatriz. **Loja Dermage**. Disponível em: <<https://www.dermage.com.br/p76521/p>> Acesso em: 24 de abr. de 2021f

DRAELOS, Z. D. The science behind skin care: Cleansers. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 1, pp. 8-14, 2018. DOI: 10.1111/jocd.12469

DUNN, J. H.; KOO, J. Psychological Stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies. **Dermatology Online Journal**, n. 19, v. 6, 2013. Disponível em: <<https://escholarship.org/content/qt3j0766hs/qt3j0766hs.pdf?t=mz35fb&v=lg>> Acesso em: 03 de mar. de 2021

EGAN, D.; JAMES, P.; COOKE, D.; O'KENNEDY, R. Studies on the cytostatic and cytotoxic effects and mode of action of 8-nitro-7-hydroxycoumarin. **Cancer Letters**, v. 118, n. 2, pp. 201-211, 1997. DOI: 10.1016/S0304-3835(97)00331-5

EGAN, D.; O'KENNEDY, R.; MORAN, E.; COX, D.; PROSSER; THORNES, D. The Pharmacology. Metabolism analysis and applications of compounds coumarin and coumarin related. **Drug Metabolism Reviews**, v. 22, n. 5, pp. 503-529, 1990. DOI: 10.3109/03602539008991449

EPSTEIN, H. Cosmeceutical vehicles. **Clinics in Dermatology**, v. 27, n. 5, p. 453-460, 2009. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2009.05.007



EPTV - Projeto que usa a nanotecnologia desenvolve embalagens 'inteligentes' em MG. **EPTV/G1**, Lavras, 24 de abr. de 2019. Disponível em: <<https://g1.globo.com/mg/sul-de-minas/noticia/2019/04/24/projeto-que-usa-a-nanotecnologia-desenvolve-embalagens-inteligentes-em-mg.ghtml>> Acesso em: 24 de abr. de 2021

ESKANDANI, M.; BARAR, J.; EZZATI NAZHAD DOLATABADI, J.; HAMISHEHKAR, H.; NAZEMIYEH, H. Formulation, characterization, and geno/cytotoxicity studies of galbanic acid-loaded solid lipid nanoparticles. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 10, pp. 1525-1538, 2015. DOI: 10.3109/13880209.2014.991836

ESPITIA, P.; SOARES, N.; COIMBRA, J.; ANDRADE, N.; CRUZ, R.; MEDEIROS, E. Zinc Oxide Nanoparticles: Synthesis, Antimicrobial Activity and Food Packaging Applications. **Food and Bioprocess Technology**, v. 5, pp. 1447-1464, 2012. DOI: 10.1007/s11947-012-0797-6.

FANG, J. Y.; FANG, C. L.; LIU, C. H.; SU, Y. H. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 2, pp. 633-640, 2008. DOI: 10.1016/j.ejpb.2008.05.008

FANG, J. Y.; WANG, P. W.; HUANG, C. H.; CHEN, M. H.; WU, Y. R.; PAN, T. L. Skin aging caused by intrinsic or extrinsic processes characterized with functional proteomics. **Proteomics**, v. 16, n. 20, pp. 2718-2731, 2016. DOI: 10.1002/pmic.201600141

FARD, G. H.; KESHAVARZ, T.; DWEK, M.; IQBAL, H. M. N. PO-414 Evaluation and comparison of drug loaded composite nano-emulsions' cellular uptake in malignant melanoma cell line. **ESMO Open**, v. 3, n. 2, pp. A185, 2018. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-EACR25.440

FENTEM, J. H.; FRY J. R. Metabolism of coumarin by rat, gerbil and human liver microsomes. **Xenobiotica**, v. 22, n. 3, pp. 357-367, 1992. DOI: 10.3109/00498259209046647

FERREIRA, N. S. A. As pesquisas denominadas "estado da arte". **Educação & Sociedade**, v. 23, n. 79, pp. 1, 2002. DOI: 10.1590/S0101-73302002000300013.

FIORITO, S.; EPIFANO, F.; PREZIUSO, F.; CACCIATORE, I.; DI STEFANO, A.; TADDEO, V. A.; MEDINA, P.; GENOVESE, S. Natural oxyprenylated coumarins are modulators of melanogenesis. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 152, pp. 274-282, 2018. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.04.051

FITÓ M.; DE LA TORRE, R.; FARRÉ-ALBALADEJO, M.; KHYMENETZ, O.; MARRUGAT, J.; COVAS, M. I. Bioavailability and antioxidant effects of olive oil phenolic compounds in humans: a review. **Annali Dell'istituto Superiore di Sanita**, v. 43, n. 4, pp. 375-381, 2007. Disponível em: < <http://europepmc.org/article/med/1820927> > Acesso em: 29 de mar. de 2021

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; & CORREA, M. A. Protetores solares. **Química Nova**, v. 30, n. 1, pp. 153-158, 2007. DOI: 10.1590/s0100-40422007000100027

FOX, S. W.; HARADA, K. Thermal copolymerization of amino acids to a product resembling protein. **Science**, v. 128, n. 3333, p. 1214, 1958. DOI: 10.1126/science.128.3333.1214

FRANK, L. A.; CONTRI, R. V.; BECK, R. C.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Improving drug biological effects by encapsulation into polymeric nanocapsules. **Wiley Interdisciplinary Reviews Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 7, n. 5, pp. 623-639 2015. DOI: 10.1002/wnan.1334.

FRANK, L. A.; GAZZI R. P.; MELLO, P. A.; CHAVES, P.; PEÑA, F.; BECK, R. C. R.; BUFFON, A.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Anti-HPV Nanoemulsified-Imiquimod: A New and Potent Formulation to Treat Cervical Cancer. **AAPS PharmSciTech**, v. 21, n. 2, 2020. DOI: 10.1208/s12249-019-1558-x

FRED, H. L. Skin necrosis induced by coumarin congeners. **Texas Heart Institute Journal**, v. 44, n. 4, pp. 233-236, 2017. DOI: 10.14503/THIJ-17-6430

FRIES, A. T.; FRASSON, A. P. Z. Avaliação da atividade antioxidante de cosméticos anti-idade. **Contexto & Saúde**, v. 10, n. 19, pp. 17-23, 2010. DOI: 10.21527/2176-7114.2010.19.17-23

FRUET, A. C. **Avaliação do efeito fotoprotetor de compostos fenólicos sobre culturas de células da pele irradiadas por UVA e UVB**. Tese (Doutorado em Insumos Farmacêuticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo. São Paulo, pp. 133. 2015. Disponível em: <[https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-28052015-083539/publico/Andrea\\_Costa\\_Fruet\\_DO\\_cor\\_rigida.pdf](https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/9/9138/tde-28052015-083539/publico/Andrea_Costa_Fruet_DO_cor_rigida.pdf)> Acesso em: 23 de abr. de 2021

FULLER, R.W.; BOKESCH, H.R.; GUSTAFSON, K.R.; McKEE, T.C.; CARDELINNA II, J.H.; McMAHON, J.B.; CRAGG, G.M.; SOEJARTO, D.; BOYD, M.R. HIV-Inhibitory coumarins from latex of the tropical rainforest tree *Calophyllum teysmanii* var. *inophylloide*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 4, n. 16, pp. 1961-1964, 1994. DOI: 10.1016/S0960-894X(01)80543-6

GAJEWSKA, M.; WORTH, A.; URANI, C.; BRIESEN, H.; SCHRAMM, K. W. Application of physiologically-based toxicokinetic modelling in oral-to-dermal extrapolation of threshold doses of cosmetic ingredients. **Toxicology Letters**, v. 227, n. 3, pp. 189-202, 2014. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.03.013

GARRARD, A. Coumarins. **Encyclopedia of Toxicology**, v. 30, pp. 1052-1054, 2014. DOI: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00798-3

GE, H.; CORTEZON-TAMARIT, F.; WANG, H. C.; SEDGWICK, A. C.; ARROWSMITH, R. L.; MIRABELLO, V.; PASCU, S. I. Multiphoton fluorescence lifetime imaging microscopy (FLIM) and super-resolution fluorescence imaging with a supramolecular biopolymer for the controlled tagging of polysaccharides. **Nanoscale**, v. 11, n. 19, pp. 9498-9507, 2019. DOI: 10.1039/C8NR10344E

GIACOMONI, P. U. Advancement in skin aging: the future cosmeceuticals. **Clinics in Dermatology**, v. 26, n. 4, pp. 364-366, 2008. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2008.01.006

GKIONIS, L.; CAMPBELL, R. A.; AOJULA, H.; HARRIS, L. K.; TIRELLA, A. Manufacturing drug co-loaded liposomal formulations targeting breast cancer: Influence of preparative method on liposomes characteristics and in vitro toxicity. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 590, pp. 119926, 2020. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119926

GLEYE, C.; LEWIN, G.; LAURENS, A.; JULLIAN, J.C.; LOISEAU, P.; BORIES, C.; HOCQUEMILLER, R. Acaricidal Activity of Tonka Bean Extracts. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Bioactive Derivatives. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 5, pp. 690-692, 2003. DOI: 10.1021/np020563j

GONÇALVES, J. C. **Nanotecnologia aplicada a pele**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. Lisboa, pp. 73. 2014. Disponível em: <[https://recil.grupolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/4719/1/Nano%20aplica\\_pele%20J\\_Gon%20alves.pdf](https://recil.grupolusofona.pt/jspui/bitstream/10437/4719/1/Nano%20aplica_pele%20J_Gon%20alves.pdf)> Acesso em: 31 de mar. de 2021

GU, Y.; HAN, J.; JIANG, C.; ZHANG, Y. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. **Ageing Research Reviews**, v. 59, p. 1-12, 2020. DOI:10.1016/j.arr.2020.101036

GUILLOIN, C. D.; JAN, Y. H.; FOSTER, N.; CHOUDHURI, M.; SAXENA, J.; MARIANO, T. M.; HECK, D. E.; LASKIN, J. D.; HEINDEL, N. D. Synthesis and evaluation of water-soluble dimethylaminoethyl ethers of methoxsalen for proliferative skin disorders. **Heterocyclic letters**, v. 8, n. 4, p. 729, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7875182/>> Acesso em: 25 de abr. 2021

GUIRAMAND, C. Cosmetic composition, containing coumarin derivatives and lipophilic amino acid. Depositantes: Carole Guiramand e L'Oreal. PI n. WO2004047789 A1. Depósito: 18 nov. 2003. Concessão: 10 jun. 2004. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/032395608/publication/WO2004047789A1?q=WO2004047789%20A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

GUO, T.; ZHANG, Y.; ZHAO, J.; ZHU, C.; FENG, N. Nanostructured lipid carriers for percutaneous administration of alkaloids isolated from *Aconitum sinomontanum*. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 13, n. 1, pp. 1-14, 2015. DOI: 10.1186/s12951-015-0107-3

HALLIWELL, B., WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **British journal of pharmacology**, v. 142, n. 2, pp. 231-255, 2004. DOI: 10.1038/sj.bjp.0705776

HANSMA, P. K.; TERSOFF, J. Scanning tunneling microscopy. **Journal of Applied Physics**, v. 61, n. 2, pp. 1-24, 1987. DOI: 10.1063/1.338189

HARICHIAN, B.; BARRATT, M. J.; BOSKO, C. A. Método cosmético de clareamento da pele e composição cosmética. Depositante: UNILEVER N.V. PI n. 0313980-8 A2. Depósito: 08 ago. 2003. Concessão: 19 jul. 2005. Disponível em: <<https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=671700&SearchParameter=M%C9TODO%20COSM%C9TICO%20DE%20CLAREAMENTO%20DA%20PELE%20E%20COMPOSI%C7%C3O%20COSM%C9TICA%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

HE, J.; ZHAO, Y. Light-responsive polymer micelles, nano-and microgels based on the reversible photodimerization of coumarin. **Dyes and Pigments**, v. 89, n. 3, pp. 278-283, 2011. DOI: 10.1016/j.dyepig.2010.03.032

HELGELAND, L. The Action of Vitamin K and Coumarin Anticoagulants. **Biochemical Education**, v. 8, n. 3, pp. 66-69, 1980. DOI: 10.1016/0307-4412(80)90042-4

HOUGH, R. M.; NOBLE, R. R. P.; REICH, M. Natural gold nanoparticles. **Ore Geology Reviews**, v. 42, n. 1, pp. 55-61, 2011. DOI: 10.1016/j.oregeorev.2011.07.003

HOULT, J. R. S.; PAYÁ, M. Pharmacological and Biochemical Actions of Simple Coumarins: Natural Products with Therapeutic Potential. **General Pharmacology**, n. 27, pp. 713-722, 1996. DOI: 10.1016/0306-3623(95)02112-4

HU, K.; SHI, Y.; JIANG, W.; HAN, J.; HUANG, S.; JIANG, X. Lactoferrin conjugated PEG-PLGA nanoparticles for brain delivery: preparation, characterization and efficacy in Parkinson's disease. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 415, n. 1-2, pp. 273-283, 2011. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.062

HU, M.; YU, Z.; WANG, J.; FAN, W.; LIU, Y.; LI, J.; WU, C. Traditional uses, origins, chemistry and pharmacology of *Bombyx batryticatus*: A review. **Molecules**, v. 22, n. 10, pp. 1779, 2017. DOI: 10.3390/molecules22101779

HUSSAIN, M. I.; ABBAS, S. Q.; REIGOSA, M. J. Activities and Novel Applications of Secondary Metabolite Coumarins. **Planta daninha**, v. 36, 2018. DOI: 10.1590/s0100-83582018360100016.

IBGE – Agência de Notícias: Estatísticas econômicas. **PIB cai 3,5% em 2015 e registra R\$ 6 trilhões**. Publicado em 09/11/2017. Disponível em: <<https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-d-e-noticias/releases/17902-pib-cai-3-5-em-2015-e-registra-r-6-trilhoes>> Acesso em: 23 de abr. de 2021

IBRAHIM, M. N. M.; IQBAL, A.; SHEN, C. C.; BHAWANI, S. A.; ADAM, F. Synthesis of lignin based composites of TiO<sub>2</sub> for potential application as radical scavengers in sunscreen formulation. **BMC Chemistry**, v. 13, n. 1, pp. 1-14, 2019. DOI: 10.1186/s13065-019-0537-3

IMAMURA, H.; TADA, A. Skin care external preparation for summer. Depositante: Pola Chem Ind INC. PI n. JP2005306816 A. Depósito: 26 abr. 2004. Concessão: 04 nov. 2005. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/035435975/publication/JP2005306816A?q=JP2005306816%20A>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

ITAKURA, K.; KONNO, M.; SEI, E. Ameliorating agent for non-uniformity of skin color, external preparation for skin, cosmetic and method for ameliorating non-uniformity of skin color. Depositante: Kose Corp. PI n. JP2007246441 A. Depósito: 13 mar. 2006. Concessão: 27 set. 2007. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/038591108/publication/JP2007246441A?q=JP2007246441%20A>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

JABŁOŃSKA-TRYPUĆ, A.; KRĘTOWSKI, R.; KALINOWSKA, M.; ŚWIDERSKI, G.; CECHOWSKA-

- PASKO, M.; LEWANDOWSKI, W. Possible Mechanisms of the Prevention of Doxorubicin Toxicity by Cichoric Acid—Antioxidant Nutrient. **Nutrients**, v. 10, n. 1, pp. 44, 2018. DOI:10.3390/nu10010044
- JACOBUS BERLITZ, S.; DE VILLA, D.; MASCHMANN INÁCIO, L. A.; DAVIES, S.; ZATTA, K. C.; GUTERRES, S. S.; KÜLKAMP-GUERREIRO, I. C. Azelaic Acid-Loaded Nanoemulsion with Hyaluronic Acid – a New Strategy to Treat Hyperpigmentary Skin Disorders. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, pp. 642-650, 2019. DOI:10.1080/03639045.2019.1569032
- JACQUES-JAMIN, C.; DUPLAN, H.; ROTHE, H.; VAILLANT, O.; EILSTEIN, J.; GRÉGOIRE, S.; CUBBERLEY, R.; LANGE, D.; ELLISON, C.; KLARIC, M.; HEWITT, N.; SCHEPKY, A. Comparison of protocols measuring diffusion and partition coefficients in the stratum corneum. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, n. 7, pp. 806-816, 2017. DOI: 10.1159/000475472
- JADOON, S.; KARIM, S.; BIN ASAD, M. H.; AKRAM, M. R.; KHAN, A. K.; MALIK, A.; CHEN, C.; MURTAZA, G. Anti-aging potential of phytoextract loaded-pharmaceutical creams for human skin cell longevity. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2015, 2015. DOI: 10.1155/2015/709628
- JAMALIS, J.; YUSOF, F. S. M.; CHANDER, S.; WAHAB, R. A. P.; BHAGWAT, D.; SANKARANARAYANAN, M.; ALMALKI, F.; HADDA, T. B. Psoralen derivatives: recent advances of synthetic strategy and pharmacological properties. **Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 3, pp. 222-239, 2020. DOI: 10.2174/1871523018666190625170802
- JI, W. H.; XIAO, Z. B.; LIU, G. Y.; ZHANG, X. Development and application of nano-flavor-drug carriers in neurodegenerative diseases. **Chinese Chemical Letters**, v. 28, n. 9, pp. 1829-1834, 2017. DOI: 10.1016/j.ccl.2017.06.024
- JIMÉNEZ, C. PIB de 2020 no Brasil cai 4,1% com pandemia, o pior resultado em 24 anos. **El País – Economía**, São Paulo. Publicado em 06 de mar. de 2021. Disponível em: <[68](https://brasil.elpais.com/economia/2021-03-03/pib-de-2020-fecha-em-queda-de-41-no-brasil-com-pandemia-de-covid-19.html#:~:text=A%20pandemia%20da%20covid%2D19,Geografia%20e%20Estat%20C3%ADstica%20(IBGE).> Acesso em: 23 de abr. de 2021</a></p>
<p>KAHRAMAN, S.; ÇAKMAK, H. M.; ÇETINKAYA, S.; ÇETINKARA, H. A.; GÜDER, H. S. The effects of coumarin additive on the properties of ZnO nanostructures. <b>Journal of Physics and Chemistry of Solids</b>, v. 74, n. 4, p. 565-569, 2013. DOI: 10.1016/j.jpcs.2012.12.005</p>
<p>KANEKO, T.; BABA, N.; MATSUO, M. Protection of coumarins against linoleic acid hydroperoxide-induced cytotoxicity. <b>Chemico-Biological Interactions</b>, v. 142, n. 3, pp. 239–254, 2003. DOI:10.1016/s0009-2797(02)00077-7</p>
<p>KANEMARU, M.; ASAI, J.; JO, J. I.; ARITA, T.; KAWAI-OHNISHI, M.; TSUTSUMI, M.; KATOH, N. Nanoparticle-mediated local delivery of pioglitazone attenuates bleomycin-induced skin fibrosis. <b>Journal of Dermatological Science</b>, v. 93, n. 1, pp. 41-49, 2019. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2018.11.012</p>
<p>KANG, T.; PARK, C.; MEGHANI, N.; TRAN, T. T.; TRAN, P. H.; LEE, B. J. Shear stress-dependent targeting efficiency using self-assembled gelatin–oleic nanoparticles in a biomimetic microfluidic system. <b>Pharmaceutics</b>, v. 12, n. 6, p. 555, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12060555</p>
<p>KARAKAYA, S.; KOCA, M.; SYTAR, O.; DURSUNOGLU, B.; OZBEK, H. DUMAN, H.; KILIC, C. S. Antioxidant and anticholinesterase potential of Ferulago cassia with further bio-guided isolation of active coumarin constituents. <b>South African Journal of Botany</b>, v. 121, pp. 536-542, 2019. DOI: 10.1016/j.sajb.2019.01.020</p>
<p>KATZER, T.; CHAVES, P.; Bernardi, A.; Pohlmann, A. R.; Guterres, S. S.; Beck, R. C. R. Castor oil and mineral oil nanoemulsion: development and compatibility with a soft contact lens. <b>Pharmaceutical Development and Technology</b>, v. 19, n. 2, pp. 232-237, 2014. DOI: 10.3109/10837450.2013.769569</p>
<p>KAUR, S.; NARAYANAN, A.; DALVI, S.; LIU, Q.; JOY, A.; DHINOJWALA, A. Direct observation of the interplay of catechol binding and polymer hydrophobicity in a mussel-inspired elastomeric adhesive. <b>ACS Central Science</b>, v. 4, n. 10, pp. 1420-1429, 2018. DOI: 10.1021/acscentsci.8b00526</p>
</div>
<div data-bbox=)

KAWASE, M.; VARU, B.; SHAH, A.; MOTOHASHI, N.; TANI, S.; SAITO, S.; DEBNATH, S.; MAHAPATRA, S.; DASTIDAR, S.G.; CHAKRABARTY, A.N. Antimicrobial activity of new coumarin derivatives. **Arzneimittelforschung**, v. 51, n. 1, pp.67-71, 2001. DOI: 10.1055/s-0031-1300004

KHAGHANZADEH, N.; MOJTAHEDI, Z.; RAMEZANI, M.; ERFANI, N.; GHADERI, A. Umbelliprenin is cytotoxic against QU-DB large cell lung cancer cell line but anti-proliferative against A549 adenocarcinoma cells. **DARU Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 20, n. 1, pp. 1-6, 2012. DOI: 10.1186/2008-2231-20-69

KHANNA, S.C.; SPEISER, P. Epoxy resin beads as a pharmaceutical dosage form I: Methods of preparation. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 58, n. 9, pp. 1114–1117, 1969. DOI: 10.1002/jps.2600580916

KOUL, B.; TAAK, P.; KUMAR, A.; KUMAR, A.; SANYAL, I. Genus Psoralea: a review of the traditional and modern uses, phytochemistry and pharmacology. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 232, pp. 201-226, 2019. DOI: 10.1016/j.jep.2018.11.036

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. **Revista de Nutrição**, v. 16, n. 4, pp. 433-441, 2003. DOI: 10.1590/S1415-52732003000400007

KOVAC, B.; NOVAK, I. Electronic structure of coumarins. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 58, n. 7, pp. 1483-1488, 2002. DOI: 10.1016/S1386-1425(01)00598-4

KROTO, H. The birth of C<sub>60</sub>: buckminsterfullerene. In: KUZMANY, H. et al. Electronic Properties of Fullerenes. 1 ed. Berlin/Heidelberg, **Springer-Verlag**, pp. 1-7, 1993. DOI: 10.1007/978-3-642-85049-3

KÜLKAMP-GUERREIRO, I. C. RABELO, B. D.; BERLITZ, S. J.; ISOPPO, M.; BIANCHIN, M. D.; SCHAFFAZICK, S. R.; POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S. Nanoencapsulation improves the in vitro antioxidant activity of lipoic acid. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 7, n. 598, 2011. DOI: 10.1166/jbn.2011.1318.

KÜLKAMP-GUERREIRO, I. C.; PAESE, K.; GUTERRES, S. S.; POHLMANN, A. R. Estabilização do ácido lipoico via encapsulação em nanocápsulas poliméricas planejadas para aplicação cutânea. **Química Nova**, v. 32, n. 2078, 2009. DOI: 10.1590/S0100-40422009000800018

KUSTER, R. M.; ROCHA, L. M. Cumarinas, cromonas e xantonomas. In: SIMÕES, C. O. S.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis, **Universidade UFRGS/ Ed. da UFSC**, 2003, p. 537-556.

LA PRAIRIE - A origem dos rituais de beleza cuidados da pele: uma indulgência. **Editorial Rituais/La Prairie**, Zurich-Volketswil, 2021. Disponível em: <<https://www.laprairie.com/pt-latam/editorials-article?cid=origin-of-beauty-rituals>> Acesso em: 25 abr. de 2021

LACY, A.; O’KENNEDY, R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. **Current Pharmaceutical Design**, v. 10, n. 30, pp. 3797–3811, 2004. DOI: 10.2174/1381612043382693

LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**, v. 45, n. 6, pp. 347–351, 2017. DOI: 10.1016/j.mpmed.2017.03.004

LAKE, B.G. Coumarin Metabolism, Toxicity and Carcinogenicity: Relevante for Human Risk Assessment. **Food and Chemical Toxicology**, v. 37, n. 4, pp. 423-453, 1999. DOI: 10.1016/s0278-6915(99)00010-1.

LAVADO, A. S.; CHAUHAN, V. M.; ZEN, A. A.; GIUNTINI, F.; JONES, D. R. E.; BOYLE, R. W.; AYLOTT, J. W. Controlled intracellular generation of reactive oxygen species in human mesenchymal stem cells using porphyrin conjugated nanoparticles. **Nanoscale**, v. 7, n. 34, p. 14525-14531, 2015. DOI: 10.1039/C5NR00795J

LEE, T. H.; CHEN, Y. C.; HWANG, T. L.; SHU, C. W.; SUNG, P. J.; LIM, Y. P.; KUO, W. L.; CHEN, J. J. New coumarins and anti-inflammatory constituents from the fruits of *Cnidium monnieri*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 15, n. 6, pp. 9566-9578, 2014. DOI: 10.3390/ijms15069566

LEI, T.C.; VIRADOR, V.; YASUMOTO, K.I.; VIEIRA, W.D.; TOYOFUKU, K.; HEARING, V.J. Stimulation of melanoblast pigmentation by 8- methoxypsoralen: the involvement of microphthalmia-associated transcription factor, the protein kinase a signal pathway, and proteasome-mediated degradation. **The Journal of Investigative Dermatology**, v. 119, n. 6, pp. 1341-1349, 2002. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2002.19607.x

LEPHART, E. D. Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. **Ageing Research Reviews**, v. 31, pp. 36–54, 2016. DOI:10.1016/j.arr.2016.08.001

LIMA, A. D. S.; SOUSA, R. G.; LIMA, E. N. Incremento da atividade fotoprotetora e antioxidante de cosméticos contendo extratos vegetais da caatinga. **Brazilian Journal of Natural Sciences**, v. 3, n. 1, pp. 225-225, 2020. DOI: 10.31415/bjns.v3i1.83

LISSANT, K. Emulsions and Emulsions Technology; Surfactant Science Series. 1. ed. New York, **CRC Press**, 1974, cap. 1, 2 e 13, pp. 544.

LIU, C.; LAN, Q.; HE, W.; NIE, C.; ZHANG, C.; XU, T.; JIANG, T.; WANG, S. Octa-arginine modified lipid emulsions as a potential ocular delivery system for disulfiram: A study of the corneal permeation, transcorneal mechanism and anti-cataract effect. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 160, p. 305-314, 2017. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.08.037

LIU, J.; TAN, F.; LIU, X.; YI, R.; ZHAO, X. Exploring the antioxidant effects and periodic regulation of cancer cells by polyphenols produced by the fermentation of grape skin by *Lactobacillus plantarum* KFY02. **Biomolecules**, v. 9, n. 10, pp. 575, 2019. DOI: 10.3390/biom9100575

LODEN, M. The clinical benefit of moisturizers. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 19, n. 6, pp. 672-688, 2005. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2005.01326.x

LOVATO, R. M.; ARAUJO, J. L. V.; VEIGA, J. C. E. Low-cost device for fluorescein-guided surgery in malignant brain tumor. **World Neurosurgery**, v. 104, pp. 61-67, 2017. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.169

LOVELYN, C.; ATTAMA, A. A. Current state of nanoemulsions in drug delivery. **Journal of Biomaterials and Nanobiotechnology**, v. 2, n. 05, pp. 626, 2011. DOI: 10.4236/jbmb.2011.225075

LU, P. J.; FANG, S. W.; CHENG, W. L.; HUANG, S. C.; HUANG, M. C.; CHENG, H. F. Characterization of titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreen powder by comparing different measurement methods. **Journal of Food and Drug Analysis**, v. 26, n. 3, pp. 1192-1200, 2018. DOI: 10.1016/j.jfda.2018.01.010

LV, J.; QIAO, W.; LI, Z. Vesicles from pH-regulated reversible gemini amino-acid surfactants as nanocapsules for delivery. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 146, pp. 523-531, 2016. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2016.06.054

MACÊDO, B. G. Guia de Sobrevivência Corporativa. 1 ed. p.227. **Alta Books Editora**, 2015.

MACHLIN, L. J.; BENDICH, A. Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, v.1, n.6 pp. 441-445, 1987. DOI: 10.1096/fasebj.1.6.3315807

MADHAVAN, G.R.; BALRAJU, V.; MALLESHAM, B.; CHAKRABARTI, R.; LOHRAY, V.B. Novel Coumarin Derivatives of Heterocyclic Compounds as LipidLowering Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 13, n. 15, pp. 2547-2551, 2003. DOI: 10.1016/s0960-894x(03)00490-6

MAHMOOD, S.; MANDAL, U. K.; CHATTERJEE, B. Transdermal delivery of raloxifene HCl via ethosomal system: Formulation, advanced characterizations and pharmacokinetic evaluation. **International journal of pharmaceuticals**, v. 542, n. 1-2, pp. 36-46, 2018. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2018.02.044

MAHMOOD, S.; TAHER, M.; MANDAL, U. K. Experimental design and optimization of raloxifene hydrochloride loaded nanotransfersomes for transdermal application. **International Journal of Nanomedicine**, v. 9, pp. 4331, 2014. DOI: 10.2147/IJN.S65408

MAMEDE, M. E. O.; PASTORE, G. M. Compostos fenólicos do vinho: estrutura e ação antioxidante. **Boletim do Centro de Pesquisa de Processamento de Alimentos**, v. 22, n. 2, pp. 233-252, 2004. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/alimentos/article/viewFile/1192/993>> Acesso em: 15/04/21

MANDLIK, V.; PATIL, S.; BOPANNA, R.; BASU, S.; SINGH, S; Biological activity of coumarin derivatives as anti-leishmanial agents. **PLoS One**, v. 11, n. 10, pp. e0164585, 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0164585

MARÇALO, A. R. A. **Nanotecnologia na Dermocosmética: Aplicação a formulações antienvhecimento**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciência e Tecnologia, Universidade do Algarve. Faro, pp. 90. 2013. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/10400.1/6015>> Acesso em: 03 de abr. de 2021

MARČIĆ, M.; MARČIĆ, L.; TITLIĆ, M. Warfarin-induced skin necrosis in patients with low protein C levels. **Acta Medica Iranica**, v. 54, n. 8, pp. 551-554, 2016. Disponível em: <<https://acta.tums.ac.ir/index.php/acta/article/view/5013/4685>> Acesso em: 24 de abr. de 2021

MARRELLI, M.; PERRI, M. R.; AMODEO, V.; GIORDANO, F.; STATI, G. A.; PANNO, M. L.; CONFORTI, F. Assessment of photo-induced cytotoxic activity of *Cachrys sicula* and *Cachrys libanotis* enriched-coumarin extracts against human melanoma cells. **Plants**, v. 10, n. 1, pp. 123, 2021. DOI: 10.3390/plants10010123

MARTINS, V. C.; BRAGA, E. C. O.; GODOY, R. L. O.; BORGUINI, R. G.; PACHECO, S.; SANTIAGO, M. C. P. A.; NASCIMENTO, L. D. S. M. Nanotecnologia em alimentos: uma breve revisão. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia**, v. 7, n. 2, pp. 25-42, 2016. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/303572235\\_Nanotecnologia\\_em\\_Alimentos\\_Uma\\_breve\\_revisao](https://www.researchgate.net/publication/303572235_Nanotecnologia_em_Alimentos_Uma_breve_revisao)> Acesso em: 23 de abr. de 2021

MATOS, M. J.; SANTANA, L.; URIARTE, E.; ABREU, O. A.; MOLINA, E.; & YORDI, E. G. Coumarins - An Important Class of Phytochemicals. **Phytochemicals - Isolation, Characterisation and Role in Human Health**. Cap. 5, pp. 113-140, 2015. DOI:10.5772/59982

MATSUDA, H.; IDO, Y.; HIRATA, A.; INO, Y.; NARUTO, S. AMAMIYA, T.; KUBO, M. Antipruritic Effect of Cnidii Monnieri Fructus (Fruits of Cnidium monnieri Cusson). **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 25, n. 2, pp. 260-263, 2002. DOI: 10.1248/bpb.25.260.

MATSUDA, H.; SHIMODA, H.; YOSHIKAWA, M. Structure-Requirements of Isocoumarins, Phthalides, and Stilbenes from Hydrangeae Dulcis Folium for Inhibitory Activity on Histamine Release from Rat peritoneal Mast Cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 7, n. 7, pp. 1445-1450, 1999. DOI:10.1016/s0968-0896(99)00058-9

MAZLOUM-ARDAKANI, M.; KHOSHROO, A. Nano composite system based on coumarin derivative–titanium dioxide nanoparticles and ionic liquid: Determination of levodopa and carbidopa in human serum and pharmaceutical formulations. **Analytica Chimica Acta**, v. 798, -p. 25-32, 2013. DOI: 10.1016/j.aca.2013.08.045

MEIER, W. Polymer nanocapsules. **Chemical Society Reviews**, v. 29, n. 5, pp. 295-303, 2000. DOI: 10.1039/A809106D

MELO, N. C. **Avaliação da atividade protetora solar in vitro das espécies pau-mulato (Calycophyllum spruceanum (Benth.) Hook. f. ex K. Schum) e ipê-amarelo (Tabebuia aurea (Silva Manso) Benth. & Hook. f. ex S. Moore)**. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Departamento de Pós-Graduação, Universidade Federal do Amapá. Macapá, pp. 90. 2015. Disponível em: <<http://repositorio.unifap.br:80/jspui/handle/123456789/128>> Acesso em: 13 de abr. de 2021

MERCER, D. K.; ROBERTSON, J.; WRIGHT, K.; MILLER, L.; SMITH, S.; STEWART, C. S.; O NEIL, D. A. A prodrug approach to the use of coumarins as potential therapeutics for superficial mycoses. **PLoS One**, v. 8, n. 11, pp. e80760, 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0080760

MICHINAKA, Y.; MITRAGOTRI, S. Delivery of polymeric particles into skin using needle-free liquid jet injectors. **Journal of Controlled Release**, v. 153, n. 3, p. 249-254, 2011. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.03.024

MIELKE, H.; TANG, S.; WEISE, J. Use of perfume raw materials for stimulating expression of Endo180 for activation of collagen-metabolism and for eliminating defective collagen in aged skin comprising e.g. Coumarin, farnesol, hexyl salicylate, and phenylethyl alcohol. Depositante: Beiersdorf AG. PI n. DE102012210410 A1.

Depósito: 20 jun. 2012. Concessão: 24 dez. 2013. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/049713701/publication/DE102012210410A1?q=DE102012210410%20A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STRØMME, M. Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. **Progress in materials science**, v. 57, n. 5, pp. 875-910, 2012. DOI: 10.1016/j.pmatsci.2011.10.001

MILESI, S. D. S.; GUTERRES, S. S. Fatores determinantes da eficácia de fotoprotetores. **Caderno de farmácia. Porto Alegre, RS**, v. 18, n. 2, pp. 81-87, 2002. Disponível em: < <http://hdl.handle.net/10183/19680>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

MINATELI, M. M.; DEL-VECHIO-VIEIRA, G.; YAMAMOTO, C. H.; ARAÚJO, A. L. S. M.; RODARTE, M. P.; ALVES, M. S.; SOUSA, O. V. Phytochemical contents and biological properties of Vernonia polyanthes Less. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 8, n. 3, p. 1427-1326, 2017. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.8(3).1427-36

MINIÑO, M.; HERNÁNDEZ-LARA, P. Exfoliación química (peelings): su utilidad en la dermatología actual. **Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica**, v. 1, n. 4, pp. 236-246, 2003. Disponível em: < <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=58699>> Acesso em: 03 de mar. de 2021

MOGHASSEMI, S.; HADJIZADEH, A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. **Journal of controlled release**, v. 185, pp. 22-36, 2014. DOI: 10.1016/j.jconrel.2014.04.015

MORGANTI, Pierfrancesco. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 3, pp. 5-13, 2010. DOI: 10.2147/ccid.s4506.

MOXON, T. E.; LI, H.; LEE, M. Y.; PIECHOTA, P.; NICOL, B.; PICKLES, J.; PENDLINGTON, R.; SORRELL, I.; BALTAZAR, M. T. Application of physiologically based kinetic (PBK) modelling in the next generation risk assessment of dermally applied consumer products. **Toxicology in Vitro**, v. 63, pp. 104746, 2020. DOI: 10.1016/j.tiv.2019.104746

MU, L. Y.; WANG, Q. M.; NI, Y. C. In vitro Antimalarial Effect of Daphnetin Relating to Its iron-chelating Activity. **Chinese Journal of Parasitology & Parasitic Diseases**, v. 20, n. 2, pp. 83-85, 2002. Disponível em: < <https://europepmc.org/article/med/12567565>> Acesso em: 08 de abr. de 2021

MUKHERJEE, D.; RAKSHIT, T.; SINGH, P.; MONDAL, S.; PAUL, D.; AHIR, M.; ADHIKARI, A.; PUTHIYAPURAYIL, T. P.; VEMULA, P. K.; SENAPATI, D.; DAS, R.; PAL, S. K. Differential flexibility leading to crucial microelastic properties of asymmetric lipid vesicles for cellular transfection: A combined spectroscopic and atomic force microscopy studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 196, pp. 111363, 2020. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2020.111363

MÜLLER, R. H.; ALEXIEV, U.; SINAMBELA, P.; KECK, C. M. Nanostructured Lipid Carriers (NLC): The Second Generation of Solid Lipid Nanoparticles. In: Dragicevic, N.; Maibach, H. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement, 1 ed, Berlin/Heidelberg, **Springer**, pp. 161-165, 2016. DOI: 10.1007/978-3-662-47862-2\_11

MÜLLER, R. H.; RADTKE, M.; WISSING, S. A. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. **Advanced drug delivery reviews**, v. 54, n. 1, pp. 131-155, 2002. DOI: 10.1016/s0169-409x(02)00118-7.

MURRAY, R. D. H. Coumarins. **Natural product reports**, v. 6, n. 6, pp. 591-624, 1989. DOI: 10.1039/np9890600591

MURRAY, R. D. H. Naturally Occurring Plant Coumarins. In: HERZ, W.; HUNEK, S. Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe / Progress in the Chemistry of Organic Natural Products. Fortschritte. **Springer, Vienna**, v. 35, 1978. DOI: 10.1007/978-3-7091-8505-6\_4

NAMIKI, M. Antioxidants/antimutagens in food. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 29, n. 4, pp. 273-300, 1990. DOI:10.1080/10408399009527528



NARDIN, P.; GUTERRES, S. S. Alfa-hidroxiácidos: Aplicações cosméticas e dermatológicas. **Caderno de farmácia. Porto Alegre, RS**, v. 15, n. 1, pp. 7-14, 1999. Disponível em: < <http://hdl.handle.net/10183/19373>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

NAWROT, J.; GORNOWICZ-POROWSKA, J.; NOWAK, G. Phytotherapy perspectives for treating fungal infections, migraine, seborrheic dermatitis and hyperpigmentations with the plants of the *Centaureinae subtribe (Asteraceae)*. **Molecules**, v. 25, n. 22, p. 5329, 2020. DOI: 10.3390/molecules25225329

NETO, M. D. A. P.; VINHOLES, J. I. A. M. Lifting orofacial cirúrgico em odontologia: Relato de Caso. **Conversas Interdisciplinares**, v. 12, n. 2, p. 1, 2016. Disponível em: <<http://www.periodicos.ulbra.br/index.php/ci/article/view/4056>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

NI, L. K.; ORLOW, S. J. Coumarin compounds as melanogenesis modifiers and uses thereof. Depositantes: Komatsu Li Ni e Seth J Orlow. PI n. US2012220545 A1. Depósito: 27 jan. 2012. Concessão: 30 ago. 2012. Disponível em: < <https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/046581190/publication/US2012220545A1?q=US2012220545%20A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

NISHIYAMA, T.; OHNISHI, J.; HASHIGUCHI, Y. Fused Heterocyclic Antioxidants: Antioxidative Activities of Hydrocoumarins in a Homogeneous Solution. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 65, n. 5, pp. 1127-1133, 2001. DOI: 10.1271/bbb.65.1127

NIU, X.; LIU, Z.; HU, J.; RAMBHIA, K. J.; FAN, Y.; MA, P. X. Microspheres assembled from chitosan-graft-poly (lactic acid) micelle-like core-shell nanospheres for distinctly controlled release of hydrophobic and hydrophilic biomolecules. **Macromolecular Bioscience**, v. 16, n. 7, pp. 1039-1047, 2016. DOI: 10.1002/mabi.201600020

NOEBE, R.; DREXLER, E. K. Nanosystems Molecular Machinery, Manufacturing, and Computation. **Material and Manufacturing Process**, v. 12, n. 1, pp.160-162, 1997. DOI: 10.1080/10426919708935131

NOOR, N. M.; ABDUL-AZIZ, A.; SHEIKH, K.; SOMAVARAPU, S.; TAYLOR, K. M. *In vitro* performance of dutasteride-nanostructured lipid carriers coated with lauric acid-chitosan oligomer for dermal delivery. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 10, pp. 994, 2020. DOI: 10.3390/pharmaceutics12100994

NUNES, A. R.; DE MORAIS, S. M.; VIEIRA, Í. G. P.; DE QUEIROZ, D. B. Efeito sinérgico de proteção solar de um produto extraído da carnauba frente a filtros orgânicos sintéticos. **Anais do Encontro do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas**, p. 1, 2017. DOI: 10.17648/ppgcf-2017-64878

OKAMOTO, T.; KAWASAKI, T.; HINO, O. Osthole prevents anti-Fas antibody-induced hepatitis in mice by affecting the caspase-3-mediated apoptotic pathway. **Biochemical pharmacology**, v. 65, n. 4, pp. 677-681, 2003. DOI: 10.1016/s0006-2952(02)01606-4

OPDYKE, D. L. J. Monographs on fragrance raw materials: Dihydrocoumarin. **Food and Cosmetics Toxicology**, v. 12, n. 4, pp.385-388, 1974. DOI: 10.1016/0015-6264(74)90068-6

PALUMBO, M.; RUSSO, A.; CARDILE, V.; RENIS, M.; PAOLINO, D.; PUGLISI, G.; FRESTA, M. Improved antioxidant effect of idebenone-loaded polyethyl-2-cyanoacrylate nanocapsules tested on human fibroblasts. **Pharmaceutical research**, v. 19, n. 1, pp. 71-78, 2002. DOI: 10.1023/A:1013659516878

PAN, T. L.; WANG, P. W.; ALJUFFALI, I. A.; LEU, Y. L.; HUNG, Y. Y.; FANG, J. Y. Coumarin derivatives, but not coumarin itself, cause skin irritation via topical delivery. **Toxicology Letters**, v. 226, n. 2, pp. 173-181, 2014. DOI: 10.1016/j.toxlet.2014.02.009

PANDEY, S. S.; SHAH, K. M.; MAULVI, F. A.; DESAI, D. T.; GUPTA, A. R.; JOSHI, S. V.; SHAH, D. O. Topical delivery of cyclosporine loaded tailored niosomal nanocarriers for improved skin penetration and deposition in psoriasis: Optimization, ex vivo and animal studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 63, pp. 102441, 2021. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102441

PANICO, A.; SERIO, F.; BAGORDO, F.; GRASSI, T.; IDOLO, A.; DE GIORGI, M.; GUIDO, M.; CONGEDO, M.; DE DONNO, A. Skin safety and health prevention: an overview of chemicals in cosmetic products. **Journal of Preventive Medicine and Hygiene**, v. 60, n. 1, pp. E50-E57, 2019. DOI: 10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.1.1080

PAOLA, M. V. R. V. Princípios de formulação de protetores solares. **Cosmetics & Toiletries**, 13, 74-82. (2001) Disponível em: <<https://www.cosmeticsonline.com.br/edicoes-antiores/detalhes-revista/134>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **International journal of pharmaceutics**, v. 366, n. 1-2, pp. 170-184, 2009. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2008.10.003

PATEL, A. K.; PATEL, N. H.; PATEL, M. A.; BRAHMBHATT, D. I. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some 4-aryl-2,6-di(coumarin-3-yl)pyridines. **Arkivoc**, v. 11, pp. 28-38, 2010. DOI: 10.3998/ark.5550190.0011.b03

PATEL, K. K.; KUMAR, P.; THAKKAR, H. P. Formulation of niosomal gel for enhanced transdermal lopinavir delivery and its comparative evaluation with ethosomal gel. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 4, pp. 1502-1510, 2012. DOI: 10.1208/s12249-012-9871-7

PATRAVALE, V. B.; MANDAWGADE, S. D. Novel cosmetic delivery systems: an application update. **International Journal of Cosmetic Science**, v. 30, n. 1, pp. 19-33, 2008. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2008.00416.x

PAYÁ, M.; GOODWIN, P.A.; LAS HERAS, B.; HOULT, J.R.S. Superoxide scavenging activity in leukocytes and absence of cellular toxicity of a series of coumarins. **Biochemical Pharmacology**, v. 48, n. 3, pp. 445-451, 1994. DOI: 10.1016/0006-2952(94)90273-9

PAYÁ, M.; HALLIWELL, B.; HOULT, J. R. S. Peroxyl radical scavenging by a series of coumarins. **Free Radical Research Communications**, v. 17, n. 5, pp. 293-298, 1992. DOI: 10.3109/10715769209079522

PEREIRA, G. G. **Obtenção de nanoemulsões O/A à base de óleo de semente de uva e oliva aditivadas de metoxicinamato de octila e estudo do potencial antioxidante e fotoprotetor das emulsões**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. São Paulo, pp.138. 2008. DOI: 10.11606/D.60.2008.tde-31032009-143222

PEREIRA, M.; ANTÔNIO, J. Fullerenos: uma breve revisão. **Exacta**, v. 10, n. 2, pp. 269-280, 2012. DOI: 10.5585/Exacta.v10n2.3846

PERIERS, A.M.; LAURIN, P.; FERROUD, D.; HAESSLEIN, J.L.; KLICH, M.; DUPUISHAMELIN, C.; MAUVAIS, P.; LASSAIGNE, P.; BONNEFOY, A.; MUSICKI, B. Coumarin inhibitors of gyrase b with n-propargyloxy-carbamate as an effective pyrrole bioisostere. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, n. 2, pp. 161-165, 2000. DOI: 10.1016/s0960-894x(99)00654-x

POHLMANN, A. R.; GUTERRES, S. S.; JAGER, A. **Sistema nanoparticulado, processo de preparação do mesmo, uso do mesmo, composição fotoprotetora, processo de preparação da mesma, método de prevenção de doenças e distúrbios da pele**. Patente: Privilégio de Inovação. Depositante: Biolab Sanus Farmacêutica LTDA (BR/SP)/ Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS (BR/RS). BR n. PI0805854-7 A2. Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 10/10/2008. Concessão: 11/01/2011. Disponível em:<<https://busca.inpi.gov.br/pePI/jsp/patentes/PatenteSearchBasico.jsp>> Acesso em: 10 de abr. de 2021

POLJŠAK, B.; DAHMANE, R. G.; GODIĆ, A. Intrinsic skin aging: the role of oxidative stress. *Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica*, v. 21, n. 2, pp. 33-36, 2012. DOI: 10.2478/v10162-012-0009-0

PREETHA, J. P.; KARTHIKA, K. Cosmeceuticals—an evolution. *International Journal of ChemTech Research*, v. 1, n. 4, pp. 1217-1223, 2009. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/287695778\\_Cosmeceuticals\\_-\\_An\\_evolution](https://www.researchgate.net/publication/287695778_Cosmeceuticals_-_An_evolution)> Acesso em: 02 de abr. de 2021

PROSERPIO, G.; Natural sunscreens: vegetable derivatives as sunscreens and tanning agents. *Cosmetics & Toiletries*, v. 91, n. 3, pp. 34-46, 1976. Disponível em: <<https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=PASCAL7688006694>> Acesso em: 03/04/21

PULIDO, R.; BRAVO, L.; SAURA-CALIXTO, F.; Antioxidant activity of dietary polyphenols as determined by a modified ferric reducing/antioxidant Power assay. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 48, pp. 3396-3402, 2000. DOI: 10.1021/jf9913458

QIN, L.P.; ZHANG, Q.Y.; TIAN, Y.P.; ZHENG, H.C.; HUANG, M.; HUANG, B.K. Total coumarins from fruits of *Cnidium monnieri* inhibit formation and differentiation of multinucleated osteoclasts of rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, v. 24, n. 2, p. 181-186, 2003. Disponível em: <<http://www.chinaphar.com/1671-4083/24/181.pdf>> Acesso em: 13 de abr. de 2021

RAGHUPATHI, K. R.; AZAGARSAMY, M. A.; THAYUMANAVAN, S. Guest-release control in enzyme-sensitive, amphiphilic-dendrimer-based nanoparticles through photochemical crosslinking. *Chemistry – A European Journal*, v. 17, n. 42, pp. 11752-11760, 2011. DOI: 10.1002/chem.201101066

RAHME, K.; DAGHER, N. Chemistry routes for copolymer synthesis containing PEG for targeting, imaging, and drug delivery purposes. *Pharmaceutics*, v. 11, n. 7, p. 327, 2019. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070327

RAJ, H. G.; PARMAR, V. S.; JAIN, S. C.; GOEL, S.; HIMANSHU, P.; MALHOTRA, S.; SINGH, A.; OLSEN, C. E.; WENGEL, J. Mechanism of Biochemical Action of Substituted 4-Metilbenzopiran-2-oneas. Part I: Dioxygenated 4-Metilcoumarins as Superb Antioxidant and Radical Scavenging Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, v. 6, n. 6, pp. 833-839, 1998. DOI: 10.1016/s0968-0896(98)00043-1

RAJ, S.; JOSE, S.; SUMOD, U. S.; SABITHA, M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, v. 4, n. 3, pp. 186-193, 2012. DOI: 10.4103/0975-7406.99016

RAJNEESH; PATHAK, J.; CHATTERJEE, A.; SINGH, S. P.; SINHA, R. P. Detection of Reactive Oxygen Species (ROS) in Cyanobacteria Using the Oxidant-sensing Probe 2', 7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetate (DCFH-DA). *Bio-protocol*, v. 7, n. 17, 2017. DOI: 10.21769/BioProtoc.2545.

RAMALHO, V. C.; JORGE, N. Antioxidantes utilizados em óleos, gorduras e alimentos gordurosos. *Química nova*, v. 29, n. 4, pp. 755-760, 2006. DOI: 10.1590/s0100-40422006000400023

RAMOS, A. P.; CRUZ, M. A.; TOVANI, C. B.; CIANCAGLINI, P. Biomedical applications of nanotechnology. *Biophysical Reviews*, v. 9, n. 2, pp. 79-89, 2017. DOI: 10.1007/s12551-016-0246-2

RAO, C. N. R.; SATISHKUMAR, B. C.; GOVINDARAJ, A.; NATH, M. Nanotubes. *ChemPhysChem*, v. 2, pp. 78-105, 2001. DOI: 10.1002/1439-7641(20010216)2:2<78::AID-CPHC78>3.0.CO;2-7

RAPALLI, V. K.; SHARMA, S.; ROY, A.; ALEXANDER, A.; SINGHVI, G. Solid lipid nanocarriers embedded hydrogel for topical delivery of apremilast: In-vitro, ex-vivo, dermatopharmacokinetic and anti-psoriatic evaluation. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 63, p. 102442, 2021. DOI: 10.1016/j.jddst.2021.102442

RIBEIRO, C. V. C.; KAPLAN, M. A. C. Tendências evolutivas de Famílias Produtoras de Cumarinas em Angiospermae. *Química Nova*, v. 25, n. 4, pp. 533-538, 2002. DOI: 10.1590/S0100-40422002000400004

ROBAK, J.; GRYGLEWSKI, R. J. Flavonoids are scavengers of superoxide anions. *Biochemical Pharmacology*, v. 37, n. 5, pp. 837-841, 1988. DOI:10.1016/0006-2952(88)90169-4

RODAN, K.; FIELDS, K.; MAJEWSKI, G.; FALLA, T. Skincare bootcamp: the evolving role of skincare. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, v. 4, n. 12, 2016. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001152

RODRIGO, R.; GUICHARD, C.; CHARLES, R. Clinical pharmacology and therapeutic use of antioxidant vitamins. **Fundamental & Clinical Pharmacology**, v. 21, n. 2, pp. 111-127, 2007. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2006.00466.x

ROMERO, G. B.; CHEN, R.; KECK, C. M.; MÜLLER, R. H. Industrial concentrates of dermal hesperidin smartCrystals®—production, characterization & long-term stability. **International journal of pharmaceutics**, v. 482, n. 1-2, p. 54-60, 2015. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.039

ROMO, Z. F. G.; AGUIRRE, S. I. Análisis de la gestión de la comunicación de los influencers farmacéuticos españoles en Instagram durante la pandemia del COVID-19. **Revista española de comunicación en salud**, v. 1, pp. 9-30, jul. 2020. DOI: 10.20318/recs.2020.5402.

ROSA, E.; KREMER, I.; MALDANER, S.; QUADROS, G.; FABRIS, L.; CARDOSO, L.; BOITA, J. A. Perspective on the Properties and Mechanical Applications of Nanostructures. **Ciência e Natura**, v. 42, p. 24, 2020. DOI: 10.5902/2179460X40593

ROSA, N. A.; AFONSO, J. C. A química da cerveja. **Química Nova**, v. 37, pp. 98-105, 2015. DOI: 10.5935/0104-8899.20150030

ROTHER, H.; OBRINGER, C.; MANWARING, J.; AVCI, C.; WARGNIEZ, W.; EILSTEIN, J.; HEWITT, N.; CUBBERLEY, R.; DUPLAN, H.; LANGE, D.; JACQUES-JAMIN, C.; KLARIC, M.; SCHEPKY, A.; GRÉGOIRE, S. Comparison of protocols measuring diffusion and partition coefficients in the stratum corneum. **Journal of Applied Toxicology**, v. 37, n. 7, pp. 806-816, 2017. DOI: 10.1002/jat.3427

SALAVKAR, S. M.; TAMANEKAR, R. A.; ATHAWALE, R. B. Antioxidants in skin ageing—Future of dermatology. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 5, n. 3, pp. 161-168 2011. DOI: 10.22377/ijgp.v5i3.198

SANTANA, E. A.; RODRIGUES, R. F.; DE ALMEIDA, F. B.; DE FARIA MOTA, A. E. M.; CRUZ, R. A. S.; FRANÇA, H. S.; FERNANDES, C. P. Simultaneous extraction and obtention of a novel nano-dispersion from *Mikania glomerata* Spreng: Monitoring coumarin content and increasing the biological and industrial potential of a classical cultivated herb. **Industrial Crops and Products**, v. 135, pp. 49-56, 2019. DOI: 10.1016/j.indcrop.2019.04.006

SANTOS, D. L.; FERREIRA, T. C. L.; FERREIRA, H. D.; SÁ, S.; BORGES, L. L.; TRESVENZOL, L. M. F.; FERRI, P. H.; PAULA, J. R.; FIUZA, T. S. Estudo da anatomia foliar e caulinar e análise dos constituintes químicos dos óleos essenciais das folhas e cascas dos frutos de *Citrus medica* L. **Revista Eletrônica De Farmácia**, v. 13, n. 4, pp. 229–247, 2016. DOI: 10.5216/ref.v13i4.41621

SANTOS, W. H. D.; SIQUEIRA, M. D. S.; SILVA-FILHO, L. C. D. Síntese de derivados 4-aril-3, 4-dihidrocumarínicos catalisada por NbCl<sub>5</sub>. **Química Nova**, v. 36, n. 9, pp. 1303-1307, 2013. DOI: 10.1590/S0100-40422013000900005

SARDARI, S.; MORI, Y.; HORITA, K.; MICETICH, R.G.; NISHIBE, S.; DANESHTALAB, M. Synthesis and Antifungal Activity of Coumarins and Angular Furanocoumarins. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 7, pp. 1933-1940, 1999. DOI: 10.1016/s0968-0896(99)00138-8

SCHMID, J.; AMRHEIN, N. Molecular organization of the shikimate pathway in higher plants. **Phytochemistry**, v. 39, n. 4, pp. 737-749, 1995. DOI: 10.1016/0031-9422(94)00962-S

SCIO, E.; RIBEIRO, A.; ALVES, T.M.A.; ROMANHA, A.J.; SHIN, Y.G.; CORDELL, G.A.; ZANI, C.L. New bioactive coumarins from *Kielmeyera albopunctata*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 5, pp. 634-637, 2003. DOI: 10.1021/np020597r

SEKIYA, K.; OKUDA, H.; ARICHI, S. Selective inhibition of platelet lipoxigenase by esculetin. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 713, n. 1, pp. 68-72, 1982. DOI: 10.1016/0005-2760(82)90167-9

SETHNA, S.; SHAH, N. The Chemistry of Coumarins. **Chemical Reviews**, v. 224, pp. 1–62, 1945. DOI: 10.1021/cr60113a001

SHAHIDI, F.; JANITHA, P. K.; WANASUNDARA, P. D. Phenolic antioxidants. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 32, n. 1, pp. 67–103, 1992. DOI:10.1080/10408399209527581

SHANG, P.; SUN, S.; YU, J. Ointment for treating psoriasis based on resina ferulae root extractive ingredient. Depositante: Junfeng Yu. PI n. CN107456510 A. Depósito: 11 jul. 2017. Concessão: 12 dez. 2017. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/060543905/publication/CN107456510A?q=CN107456510%20A>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

SHARMA, B.; SHARMA, A. Future prospect of nanotechnology in development of anti-ageing formulations. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 4, n. 3, pp. 57-66, 2012. Disponível em: <<https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol4Issue3/4295.pdf>> Acesso em: 02 de abr. de 2021

SHARMA, S.; SUTHAR, A.; SALKAR, K.; KEDAR, S. Formulação antiacne; uso da formulação; e método para prevenir/curar/tratar pelo menos uma afecção de acne. Depositante: Piramal Enterprises Limited. BR n. 112014022393-9 A8. Depósito: 12 mar. 2013. Concessão: 20 jun. 2017. Disponível em: <<https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=993167&SearchParameter=FORMULA%C7%C3O%20ANTIACNE;%20USO%20DA%20FORMULA%C7%C3O%20%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

SHI, N. Q.; LI, Y.; ZHANG, Y.; LI, Z. Q.; QI, X. R. Deepened cellular/subcellular interface penetration and enhanced antitumor efficacy of cyclic peptidic ligand-decorated accelerating active targeted nanomedicines. **International Journal of Nanomedicine**, v. 13, pp. 5537 –5559, 2018. DOI: 10.2147/IJN.S172556

SHORE, L. J.; ROCHA, S. A.; MCKINNEY, M. D. Método cosmético para o clareamento da pele, composição da pele, composição cosmética e composição cosmética para clareamento da pele. Depositante: UNILEVER N.V. PI n. 0709449-3 A2. Depósito: 19 mar. 2007. Concessão: 12 jul. 2011. Disponível em: <<https://busca.inpi.gov.br/pePI/servlet/PatenteServletController?Action=detail&CodPedido=777654&SearchParameter=M%C9TODO%20COSM%C9TICO%20PARA%20O%20CLAREAMENTO%20DA%20PELE,%20COMPOSIC%C7%C3O%20DA%20PELE,%20%20%20%20%20%20%20%20&Resumo=&Titulo=>>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

SIGMA-ALDRICH – Coumarin 6. Disponível em: <[https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/442631?lang=pt&region=BR&cm\\_sp=Insite-\\_-caContent\\_prodMerch\\_gruCrossEntropy-\\_-prodMerch10-4](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/442631?lang=pt&region=BR&cm_sp=Insite-_-caContent_prodMerch_gruCrossEntropy-_-prodMerch10-4)> Acesso em: 29 de abr. de 2021a

SIGMA-ALDRICH – Coumarin 153. Disponível em: <[https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/01511?lang=pt&region=BR&cm\\_sp=Insite-\\_-caContent\\_prodMerch\\_gruCrossEntropy-\\_-prodMerch10-1](https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/01511?lang=pt&region=BR&cm_sp=Insite-_-caContent_prodMerch_gruCrossEntropy-_-prodMerch10-1)> Acesso em: 29 de abr. de 2021b

SILVA, J. A.; APOLINÁRIO, A.C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, pp. 125-131, 2010. Disponível em: <[https://www.researchgate.net/publication/49599619\\_Administracao\\_cutanea\\_de\\_farmacos\\_desafios\\_e\\_estrategias\\_para\\_o\\_desenvolvimento\\_de\\_formulacoes\\_transdermicas](https://www.researchgate.net/publication/49599619_Administracao_cutanea_de_farmacos_desafios_e_estrategias_para_o_desenvolvimento_de_formulacoes_transdermicas)> Acesso em: 31 de mar. de 2021

SINGH, R. P.; NARKE, R. Preparation and evaluation of phytosome of lawsone. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 6, n. 12, p. 5217-5226, 2015. DOI: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(12).5217-26

SINGH, V.; SRIVASTAVA, V.K.; PALIT, G.; SHANKER, K. Coumarin Congeners as Antidepressants. **Arzneimittel-forschung**, v. 42, n. 8, pp. 993-998, 1992. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/1418083>> Acesso em: 13 de abr. de 2021

SOINE, T. O. Naturally occurring coumarins and related physiological activities. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 53, n. 3, pp. 231-264, 1964. DOI: 10.1002/jps.2600530302

SOUTO, E.B.; MÜLLER, R.H. Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN®, NLC®). **International Journal of Cosmetic Science**, 30: 157-165, 2008. DOI: 10.1111/j.1468-2494.2008.00433.x

SOUZA, I. História dos cosméticos da Antiguidade ao século XXI. **Cosmética em Foco**, 1 de abr. de 2018. Disponível em: <<https://cosmeticaemfoco.com.br/artigos/historia-dos-cosmeticos-da-antiguidade-ao-seculo-xxi/>> Acesso em: 25 de abr. de 2021

STEVEN, A.; TAKEHISA, M.; MANABU, M. Coumarin endcapped absorbable polymers. Depositantes: Arnold Steven, Matsuda Takehisa e Mizutani Manabu. PI n. US2002173616 A1. Depósito: 08 maio 2002. Concessão: 21 nov. 2002. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/026843993/publication/US2002173616A1?q=Coumarin%20endcapped%20absorbable%20polymers>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

SU, R.; FAN, W.; YU, Q.; DONG, X.; QI, J.; ZHU, Q.; ZHAO, W.; WU, W.; CHEN, Z.; LI, Y.; LU, Y. Size-dependent penetration of nanoemulsions into epidermis and hair follicles: implications for transdermal delivery and immunization. **Oncotarget**, v. 8, n. 24, pp. 38214, 2017. DOI: 0.18632/oncotarget.17130

SÜZGEÇ-SELÇUK, S.; DIKPINAR, T. Phytochemical evaluation of the *Ferulago* genus and the pharmacological activities of its coumarin constituents. **Journal of Herbal Medicine**, pp. 100415, 2020. DOI: 10.1016/j.hermed.2020.100415

SVOBODOVÁ, A.; PSOTOVÁ, J.; WALTEROVÁ, D. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. **Biomedical papers of the medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czech Republic**, v. 147, n. 2, pp. 137-145, 2003. Disponível em:<<https://mefanet.upol.cz/BP/2003/2/137.pdf>> Acesso em: 29/03/21

TADA, Y.; SHIKISHIMA, Y.; TAKAISHI, Y.; SHIBATA, H.; HIGUTI, T.; HONDA, M.; TAKEDA, Y.; KODZHIMATOV, O. K.; ASHURMETOV, O.; OHMOTO, Y. Coumarins and  $\gamma$ -pyrone derivatives from *Prangos pabularia*: antibacterial activity and inhibition of cytokine release. **Phytochemistry**, v. 59, n. 6, pp. 649-654, 2002. DOI: 10.1016/s0031-9422(02)00023-7

TADDEO, V. A.; EPIFANO, F.; PREZIUSO, F.; FIORITO, S.; CARON, N.; RIVES, A.; DE MEDINA, P.; POIROT, M.; SILVENTE-POIROT, S.; GENOVESE, S. HPLC analysis and skin whitening effects of umbelliprenin-containing extracts of *Anethum graveolens*, *Pimpinella anisum*, and *Ferulago campestris*. **Molecules**, v. 24, n. 3, p. 501, 2019. DOI: 10.3390/molecules24030501

TAHARA, K.; KARASAWA, K.; ONODERA, R.; TAKEUCHI, H. Feasibility of drug delivery to the eye's posterior segment by topical instillation of PLGA nanoparticles. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 4, pp. 394-399, 2017. DOI: 10.1016/j.ajps.2017.03.002

TAKEUCHI, I.; SUZUKI, T.; MAKINO, K. Skin permeability and transdermal delivery route of 50-nm indomethacin-loaded PLGA nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 159, pp. 312-317, 2017. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.08.003

TAKEUCHI, N.; KASAMA, T.; AIDA, Y.; OKI, J.; MARUYAMA, I.; WATANABE, K.; TOBINAGA, S. Pharmacological Activities of the Prenylcoumarins, Developed from Folk Usage as a Medicine of *Peucedanum japonicum* Thunb. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 39, n. 6, pp. 1415-1421, 1991. DOI: 10.1248/cpb.39.1415

TEPLITZ, R. W.; GLAZER, A. M.; SVOBODA, R. M.; RIGEL, D. S. Trends in US sunscreen formulations: Impact of increasing spray usage. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 78, n. 1, pp. 187-189, 2018. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.07.040

TER HUURNE, G. M.; VOETS, I. K.; PALMANS, A. R.; MEIJER, E. W. Effect of intra-versus intermolecular cross-linking on the supramolecular folding of a polymer chain. **Macromolecules**, v. 51, n. 21, pp. 8853-8861, 2018. DOI: 10.1021/acs.macromol.8b01623

THABET, A. A.; YOUSSEF, F. S.; EL-SHAZLY, M.; SINGAB, A. N. B. Sterculia and Brachychiton: a comprehensive overview on their ethnopharmacology, biological activities, phytochemistry and the role of their gummy exudates in drug delivery. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 70, n. 4, pp. 450-474, 2018. DOI: 10.1111/jphp.12876

THENG, B.; YUAN, G. Nanoparticles in the Soil Environment. **Elements**, v. 4, pp. 395-399, 2007. DOI: 10.2113/gselements.4.6.395.

THORNES, D.; DALY, L.; LYNCH, G.; BROWNE, H.; TANNER, A.; KEANE, F.; O'LOUGHLIN, S.; CORRIGAN, T.; DALY, P.; EDWARDS, G.; BRESLIN, B.; BROWNE HY, SHINE, M.; LENNON, F.; HANLEY, J.; McMURRAY, N.; GAFFNEY, E. Prevention of early recurrence of high risk malignant melanoma by coumarin. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 15, pp. 431- 435, 1989. Disponível em: <<https://europepmc.org/article/med/2676609>> Acesso em: 13 de abr. de 2021

TIUMAN, T. S.; BREZAN, M. A.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V. Intramuscular and topical treatment of cutaneous leishmaniasis lesions in mice infected with *Leishmania amazonensis* using coumarin (-) mamea A/BB. **Phytomedicine**, v. 19, n. 13, pp. 1196-1199, 2012. DOI: 10.1016/j.phymed.2012.08.001

TOBIAS, M.; VOLKER, W. Visualization of sun protection agents on the skin. Depositantes: Beiersdorf Ag, Mann Tobias e Wendel Volker. PI n. WO2005067880 A1. Depósito: 23 nov. 2004. Concessão: 28 jul. 2005. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/034716662/publication/WO2005067880A1?q=WO2005067880A1>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

TOBIN, D. J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**, v. 26, n. 1, pp. 37-46, 2017. DOI: 10.1016/j.jtv.2016.03.002.

TOKER, İ.; BAYINDIRLI, A. Enzymatic peeling of apricots, nectarines and peaches. **LWT-Food Science and Technology**, v. 36, n. 2, pp. 215-221, 2003. DOI: 10.1016/S0023-6438(02)00203-7

TOREL, J.; CILLARD, J.; CILLARD, P. Antioxidant activity of flavonoids and reactivity with peroxy radical. **Phytochemistry**, v. 25, n. 2, pp. 383-385, 1986. DOI:10.1016/s0031-9422(00)85485-0

TORRES, É.; SEQUEIRA, S.; PARREIRA, P.; MENDES, P.; SILVA, T.; LOBATO, K.; BRITES, M. J. Coumarin dye with ethynyl group as pi-spacer unit for dye sensitized solar cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry**, v. 310, n. 1, pp. 1-8, 2015. DOI: 10.1016/j.jphotochem.2015.05.017

TRIPATHI, R.P.; TRIPATHI, R.; BHADURI, A.P.; SINGH, S.N.; CHATTERJEE, R.K.; MURTHY, P.K. (coumarins). **Acta Tropica**, v. 76, pp. 101-106, 2000. DOI: 10.1016/s0001-706x(00)00070-x

TULINA, D.; BÉGUIN, A.; PONG, H.; CABARBAS, M. D. M.; KLOKOL, D.; CHAN, M. K.; WONG, M. B. Evaluation of the in vivo cosmetic efficacy of the MF3 blue cell serum gel. One-and two-month test results. **Journal of cosmetic dermatology**, v. 17, n. 2, p. 193-202, 2018. DOI: 10.1111/jocd.12363

TUNG, R. C.; BERGFELD, W. F.; VIDIMOS, A. T.; REMZI, B. K.  $\alpha$ -Hydroxy acid-based cosmetic procedures. **American Journal of Clinical Dermatology**, v. 1, n. 2, pp. 81-88, 2000 DOI: 10.2165/00128071-200001020-00002

TZANOVA, M. M.; HAGESAETHER, E.; THO, I. Solid lipid nanoparticle-loaded mucoadhesive buccal films—Critical quality attributes and in vitro safety & efficacy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 592, pp. 120100, 2021. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.120100

USEFUL TROPICAL PLANTS - *Dipteryx odorata*. Disponível em: <<http://tropical.theferns.info/viewtropical.php?id=Dipteryx+odorata>> Acesso em: 07 de abr. de 2021

VAN STADEN, A. B.; DE CANHA, M.; NQEPHE, M.; RADEMAN, S.; KUMAR, V.; LALL, N. Potential medicinal plants for progressive macular hypomelanosis. **South African Journal of Botany**, v. 111, pp. 346-357, 2017. DOI: 10.1016/j.sajb.2017.04.007

VAN VOORHIS, W.C.; BARRETT, L.K.; EASTMAN, R.T.; ALFONSO, R.; DUPUIS, K. *Trypanosoma cruzi* inactivation in human platelet concentrates and plasma by psoralen (amotosalen HCl) and long-wavelength UV. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 2, pp. 475-479, 2003. DOI: 10.1128/aac.47.2.475-479.2003

VAUCCEL, J.; DONDIA, D.; GENILLIER, N.; NARDON, A.; COURTOIS, A.; BARANDIARAN, P.; LABADIE, M. Severe allergic skin reaction after use of red tiger balm. **Toxicologie Analytique et Clinique**, v. 31, n. 2, pp. S70, 2019. DOI: 10.1016/j.toxac.2019.03.108

VENUGOPALA, K. N.; RASHMI, V.; ODHAV, B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. **BioMed Research International**, v. 2013, pp. 1-14, 2013. DOI: 10.1155/2013/963248

VICHY® - Pasta de Enxofre S.O.S. - Cuidado localizado. **Loja Vichy**. Disponível em: <<https://www.vichy.pt/rosto/pasta-de-enxofre-s-o-s-cuidado-localizado-normaderm/p28479.aspx>> Acesso em: 24 de abr. de 2021

VINCENT, H. K.; INNES, K. E.; VINCENT, K. R. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. **Diabetes Obesity Metabolism**, v. 9, n. 6, pp. 813-839, 2007. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2007.00692.x

VISIOLI, F.; RISO, PP.; GRANDE, S.; GALLI, C.; PORRINI, M. Protective activity of tomato products on *in vivo* markers of lipid oxidation. **European Journal of Nutrition**, v. 42, n. 4, pp. 201-206, 2003. DOI: 10.1007/s00394-003-0415-5

VITORETI, A. B.; VAZ, R.; PENA, A.; RAPHAEL, E.; FERRARI, J.; SCHIAVON, M. Titanium dioxide application in solar cells. **Revista Virtual de Química**, v. 9, n. 4, pp. 1481-1510, 2017. DOI: 10.21577/1984-6835.20170086.

WANG, L.; ZHAO, X.; DU, J.; LIU, M.; FENG, J.; HU, K. Improved brain delivery of pueraria flavones via intranasal administration of borneol-modified solid lipid nanoparticles. **Nanomedicine**, v. 14, n. 16, p. 2105-2119, 2019. DOI: 10.2217/nnm-2018-0417

WANG, X. A theory for the mechanism of action of the  $\alpha$ -hydroxy acids applied to the skin. **Medical hypotheses**, v. 53, n. 5, pp. 380-382, 1999. DOI: 10.1054/mehy.1998.0788

WANG, Z.; GONG, Y.; SU, J.; DING, G.; GAO, F.; CHEN, L.; LI, H. Nano self-aggregation of new benzotriazole-coumarin dyads displaying strengthened emission with huge Stokes shift. **Dyes and Pigments**, v. 157, pp. 140-142, 2018. DOI: 10.1016/j.dyepig.2018.04.055

WILSON, D. J.; PATTON, S.; FLOROVA, G.; HALE, V.; REYNOLDS, K. A. The shikimic acid pathway and polyketide biosynthesis. **Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology**, v. 20, n. 5, pp. 299-303, 1998. DOI: 10.1038/sj.jim.2900527

WITIKA, B. A.; WALKER, R. B. Preformulation characterization and identification of excipients for nevirapine loaded niosomes. **Pharmazie**, v. 76, pp. 77-83, 2021. DOI:10.1691/ph.2021.0137

WU, Z.; CHEN, C.; ZHANG, B.; TANG, L.; SHI, W.; LIAO, D.; WANG, H. EGFP-EGF1-conjugated poly (lactic-co-glycolic acid) nanoparticles, a new diagnostic tool and drug carrier for atherosclerosis. **International Journal of Nanomedicine**, v. 14, pp. 2609 –2618, 2019. DOI: 10.2147/IJN.S199695

XIA, G. Facial cream for preventing and treating skin desquamation and preparation method thereof. Depositante: Anhui Zitan Tech Co LTD. PI n. CN106511113 A. Depósito: 28 dez. 2016. Concessão: 22 mar. 2017. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search/family/058338263/publication/CN106511113A?q=CN106511113A>> Acesso em: 15 de abr. de 2021

XIAO, Haijun; WANG, Lu. Effects of X-shaped reduction-sensitive amphiphilic block copolymer on drug delivery. **International journal of nanomedicine**, v. 10, p. 5309, 2015. DOI: 10.2147/IJN.S85230

YAMASHITA, K.; MIYAZAKI, H.; SHINODA, S.; HAGIWARA, S.; TAKAHASHI, H.; ITAGAKI, H. Assessment of the skin sensitizing potential of chemicals, contained in foods and/or cosmetic ingredients, using a modified local lymph node assay with an elicitation phase (LLNA: DAE) method. **The Journal of toxicological sciences**, v. 43, n. 8, pp. 513-520, 2018. Disponível em: <[https://www.jstage.jst.go.jp/article/jts/43/8/43\\_513/\\_pdf](https://www.jstage.jst.go.jp/article/jts/43/8/43_513/_pdf)> Acesso em: 29 de abr. de 2021

YAN, J. J.; KIM, D. H.; MOON, Y. S.; JUNG, J. S.; AHN, E. M.; BAEK, N. I.; SONG, D. K. Protection against  $\beta$ -amyloid peptide-induced memory impairment with long-term administration of extract of *Angelica gigas* or decursinol in mice. **Progress in NeuroPsychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 28, pp. 25-30, 2004. DOI: 10.1016/S0278-5846(03)00168-4



YODA, J. Overview of recent advances in 3-hydroxycoumarin chemistry as a bioactive heterocyclic compound. **American Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 6, n. 1, pp. 6-15, 2020. DOI: 10.11648/j.ajhc.20200601.12

ZHANG, H. Y.; WANG, L. F. Theoretical elucidation of structure–activity relationship for coumarins to scavenge peroxy radical. **Journal of Molecular Structure: THEOCHEM**, v. 673, n. 1-3, pp. 199–202, 2004. DOI: 10.1016/j.theochem.2003.12.014

ZHANG, J. X.; FONG, W. F.; WU, J. Y. C.; YANG, M.; CHEUNG, H. Y. Pyranocoumarins Isolated from *Peucedanum praeuotorum* as Differentiation Inducers in Human Leukemic HL-60 Cells. **Planta Medica**, v. 69, n. 9, pp. 223-229, 2003. DOI: 10.1055/s-2003-38490

ZHANG, Y. T.; ZHANG, K.; LI, Z.; ZHANG, H. Y.; GUO, T.; LI, Y. Y.; FENG, N. P. DOC-LS, a new liposome for dermal delivery, and its endocytosis by HaCaT and CCC-ESF-1 cells. **IET Nanobiotechnology**, v. 12, n. 8, pp. 1037-1041, 2018. DOI: 10.1049/iet-nbt.2018.5079

ZHANG, Z.; TANG, W. Drug metabolism in drug discovery and development. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 8, n. 5, pp. 721-732, 2018. DOI:10.1016/j.apsb.2018.04.003

ZHOLOBAK, N. M.; SHCHERBAKOV, A. B.; BOGORAD-KOBELSKA, A. S.; IVANOVA, O. S.; BARANCHIKOV, A. Y.; SPIVAK, N. Y.; IVANOV, V. K. Panthenol-stabilized cerium dioxide nanoparticles for cosmetic formulations against ROS-induced and UV-induced damage. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 130, pp. 102–108, 2014. DOI:10.1016/j.jphotobiol.2013.10.015