

TERASEN[®]

LITERATURA DE PRODUTO

Definição: Composto bioativo à base de ácidos fenólicos, rutina, quercetina, CG3, β -caroteno, geranilgeraniol e δ -tocotrienol. Terasen[®]* é um ativo patenteado obtido a partir de uma combinação de extratos de *Bixa orellana* L., *Euterpe oleracea*, *Myrciaria dubia* e *Astrocaryum aculeatum*.

*Disponível na forma de pó por meio da tecnologia patenteada Evolve[®], sistema que disponibiliza compostos oleosos na forma de pó, garantindo a proteção dos ácidos graxos insaturados, a preservação do fitoativos não graxos, o aumento da absorção e melhor biodisponibilidade.

Os bioativos do Terasen[®] diferenciam-se pela sinergia de atuação metabólica, atuando eficientemente nos 12 Hallmarks do envelhecimento celular.

Dosagem Usual: dose de 500mg a 1000mg, que pode ser fracionada em 1 ou 2 vezes ao dia.

Contraindicações

- Não recomendado para gestantes, lactantes e tentantes.
- Contraindicado para indivíduos alérgicos/sensíveis a açaí e/ou urucum.
- Não recomendado para pacientes em uso concomitante de orlistate, lítio e/ou varfarina.

Mecanismos de ação:

Os senoterapêuticos são uma classe de soluções terapêuticas que buscam combater os efeitos dos 12 Hallmarks do envelhecimento, reduzindo a inflamação e o estresse oxidativo, estimulando a renovação celular, produção de colágeno, elastina, ácido

hialurônico, e outros componentes para o reparo e regeneração não apenas da pele, mas do organismo como um todo.



HALLMARKS PRIMÁRIOS

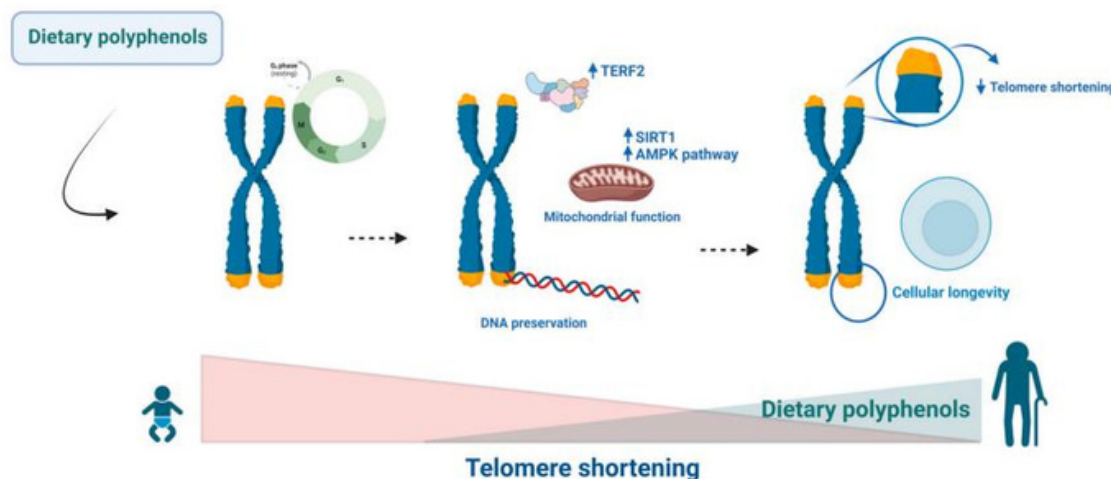
1- Instabilidade genômica

Os polifenóis, em especial as antocianinas são potentes antioxidantes, antimutagênicos, anticarcinogênicos e antiinflamatórios que são benéficos na prevenção de doenças e na proteção da estabilidade do genoma [12, 13,14]. Os mecanismos de proteção incluem modulação da ativação e desintoxicação do carcinógeno, inibição do dano oxidativo ao DNA e alteração na sinalização celular [6,7]. Em experimentos de cultura de células in vitro, em concentrações semelhantes às aquelas alcançáveis no plasma humano por suplementação, os carotenoides inibem a proliferação celular, transformação e formação de micronúcleos, e modulam a expressão de certos genes, evidenciando seu papel como protetor contra a carcinogênese [36]. A atividade

antioxidante foi claramente demonstrada para b-caroteno em humanos; linfócitos isolados após uma única grande dose de suplemento são resistentes a danos oxidativos in vitro [37].

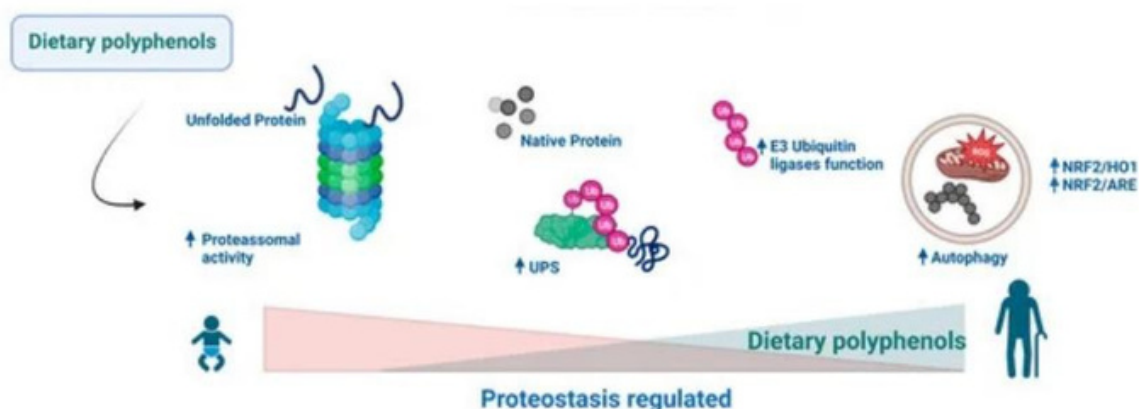
2- Encurtamento de telômeros

Estudos mostraram que tocotrienóis são capazes de reverter a morfologia fibroblastos senescentes, e aumentar a fase de proliferação celular, o que resulta na manutenção do comprimento alongado dos telômeros e restauração da atividade da telomerase. Além disso, a ação antioxidante dos tocotrienóis confere proteção contra peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e prevenção de perda da atividade da telomerase [9,10,11]. O uso de polifenóis como quercetina e antocianinas, encontrados no TERASEN®, através do seu reconhecido potencial antioxidante e antiinflamatório, permitem a diminuição da apoptose e a prevenção de danos cromossômicos induzidos por peróxido de hidrogênio (H_2O_2) em células linfoblásticas humanas [49]. Um outro estudo mostrou que a quercetina foi capaz de prevenir a apoptose de miócitos cardíacos, prevenindo o encurtamento dos telômeros e a perda da expressão de TERF2, resultados que foram atribuídos ao potencial efeito antioxidante desses compostos [50].



3- Perda de proteostase

Durante o envelhecimento, o aumento das EROs afeta os processos proteassomais e autofágicos. Consequentemente, a proteostase é perdida, como demonstrado pelo acúmulo prejudicial de agregados proteicos e organelas danificadas, como as mitocôndrias. Vários relatos têm demonstrado que os polifenóis da dieta podem reverter os efeitos deletérios associados a essa característica do envelhecimento [51, 52].

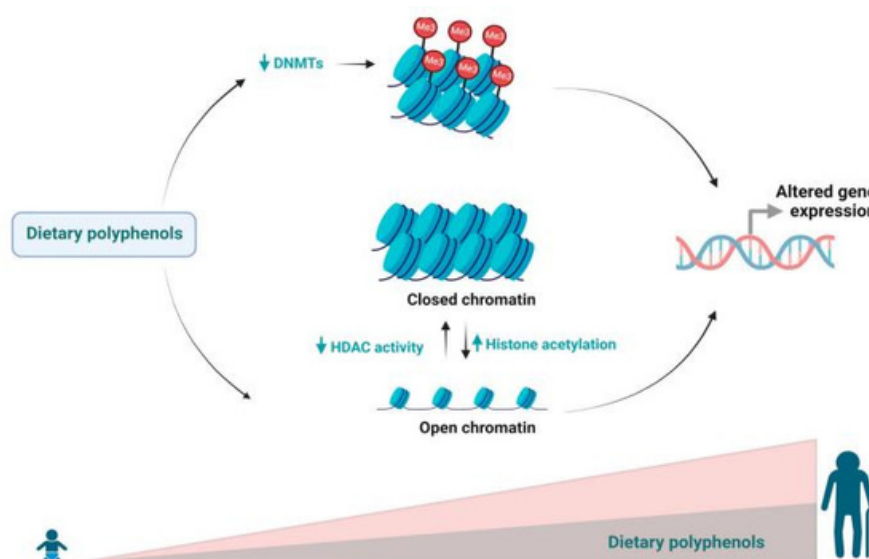


4- Distúrbios de macroautofagia

A autofagia é um processo de remoção de resíduos ou excesso de proteínas e organelas. Autofagia prejudicada e o declínio dessa via relacionado à idade favorece a patogênese de muitas doenças que ocorrem especialmente em idade avançada, como doenças neurodegenerativas e câncer [31]. A maioria dos estudos atuais apoia a opinião de que diminuir a autofagia acelera o envelhecimento, e aumentar a autofagia pode retardar o envelhecimento [32]. Estudos envolvendo a quercetina mostraram a sua atuação regulando a autofagia e a apoptose para restaurar o número total de células ósseas, prevenindo a osteoporose induzida por hipoestrogenismo [33]. Em termos de neuroproteção, a quercetina reduziu a neurodegeneração de *C. elegans* envelhecido por meio de mitofagia mediada pela via PINK1/Parkin [34]. Como potencial indutor de autofagia, a quercetina em uma nanoestrutura foi capaz de induzir a autofagia, pela promoção da fusão do autofagossomo e lisossoma, acelerando a depuração de A β (uma das causas de doenças neurodegenerativas) [35].

5- Alterações epigenéticas

O envelhecimento é acompanhado por uma série de características incluindo alterações genéticas e epigenéticas. Essas alterações epigenéticas associadas ao envelhecimento incluem metilação do DNA, modificação de histonas, remodelamento da cromatina, regulação do RNA não-codificante (ncRNA) e modificação do RNA, todos os quais participam da regulação do processo de envelhecimento e, portanto, contribuem para doenças relacionadas ao envelhecimento [47].



O consumo de alimentos ricos em polifenóis proporciona inúmeros benefícios, atribuídos principalmente às suas propriedades antioxidantes, com consequente redução do estresse oxidativo, fortemente associado ao envelhecimento tecidual. Tem sido intensamente estudado por suas propriedades desmetilantes, atuando como inibidor da DNA metiltransferase (DNMT) em vários tipos de câncer de pulmão, leucemia e câncer de mama, bem como em algumas doenças neurodegenerativas [48].

HALLMARKS ANTAGÔNICOS

6- Detecção de nutrientes desregulada

A via de sinalização mTOR é o principal regulador sensível a nutrientes, e regula a proliferação celular, a apoptose e a autofagia, portanto essa via de sinalização é inerente à diversos mecanismos neoplásicos. Os flavonoides presentes no TERASEN® como a quercetina, além de possuir ações antioxidantes e citoprotetoras, realizam a modulação da via de sinalização mTOR, controlando a proliferação celular e o desenvolvimento de câncer [16,17]. A *Bixa orellana*, uma fonte rica em delta-tocotrienol, demonstrou inibição significativa na captação de glutamina, e seus derivados glutamato e glutatona em linhagens celulares de câncer no pulmão, o que resulta na inibição da proliferação celular e indução de apoptose via “down regulation” da via mTOR [18].

7- Disfunção mitocondrial

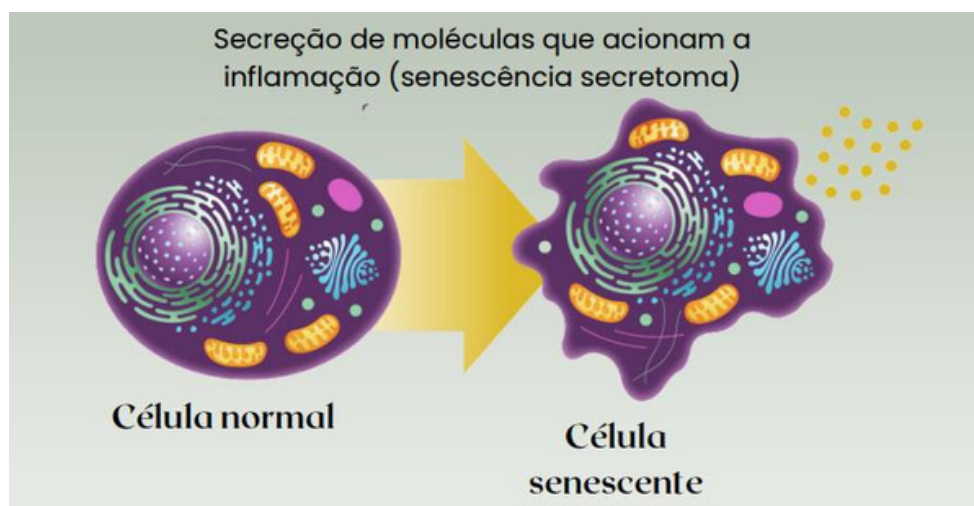
O envelhecimento é acompanhado por perda progressiva da função celular e deterioração de tecidos. As mitocôndrias não são apenas fornecedoras de energia, mas também são essenciais no desenvolvimento de doenças associadas ao envelhecimento, como doenças neurodegenerativas e doenças cardiovasculares. Processos como desequilíbrio do sistema antioxidante e inflamações exacerbadas são responsáveis pelas disfunções mitocondriais [19, 20].

O bloqueio da via do mevalonato tem sido associado à disfunção mitocondrial, especialmente envolvendo menor potencial de membrana mitocondrial e maior liberação de fatores pró-apoptóticos no citosol. Além disso, uma severa redução da prenilação proteica também tem sido associada à autofagia defeituosa, possivelmente causando ativação do inflamassoma, e subsequente, morte celular [21].

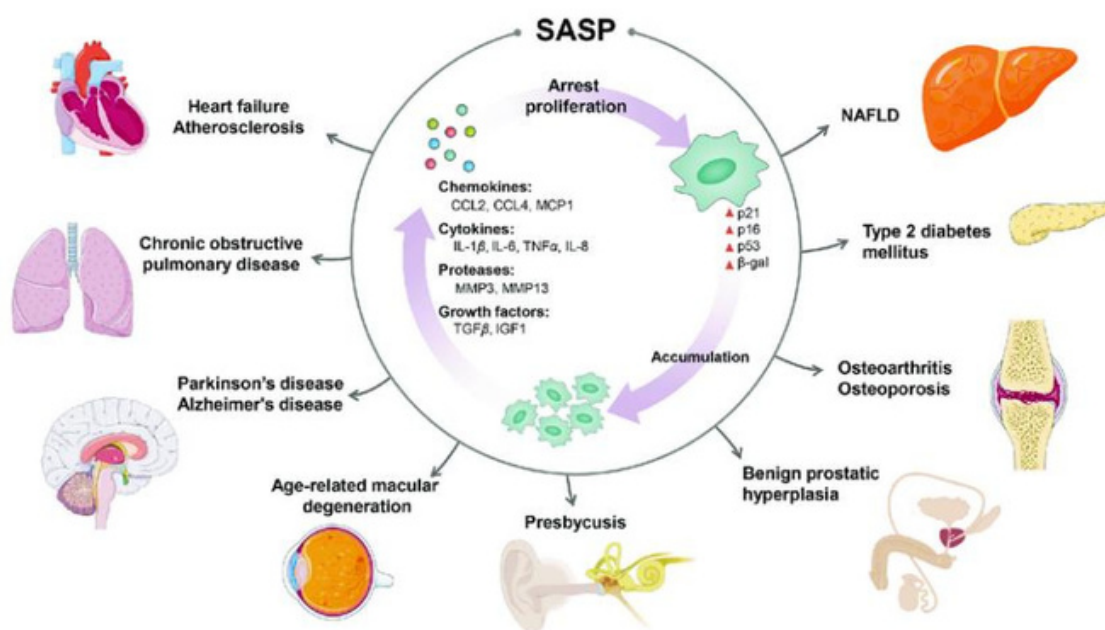
Portanto, a suplementação com TERASEN®, rico em geranilgeraniol (um substrato importante na vida do mevalonato), previne disfunções mitocondriais, através da reposição na própria via metabólica. Além disso, a diminui a fragmentação fusão mitocondrial, principalmente em células musculares, prevenindo a sarcopenia [22].

8- Senescência celular

A senescência celular, é o período no qual, as células gradualmente perdem sua capacidade replicativa, até o momento da cessação completa da divisão do ciclo celular [1]. É uma resposta provocada por danos agudos ou crônicos. Em humanos, as células senescentes se acumulam em vários tecidos, afetando principalmente fibroblastos, células endoteliais e células imunes, embora todos os tipos de células possam sofrer senescência durante o envelhecimento. O processo é desencadeado, pelo menos em parte, pelo encurtamento dos telômeros com o envelhecimento [2].

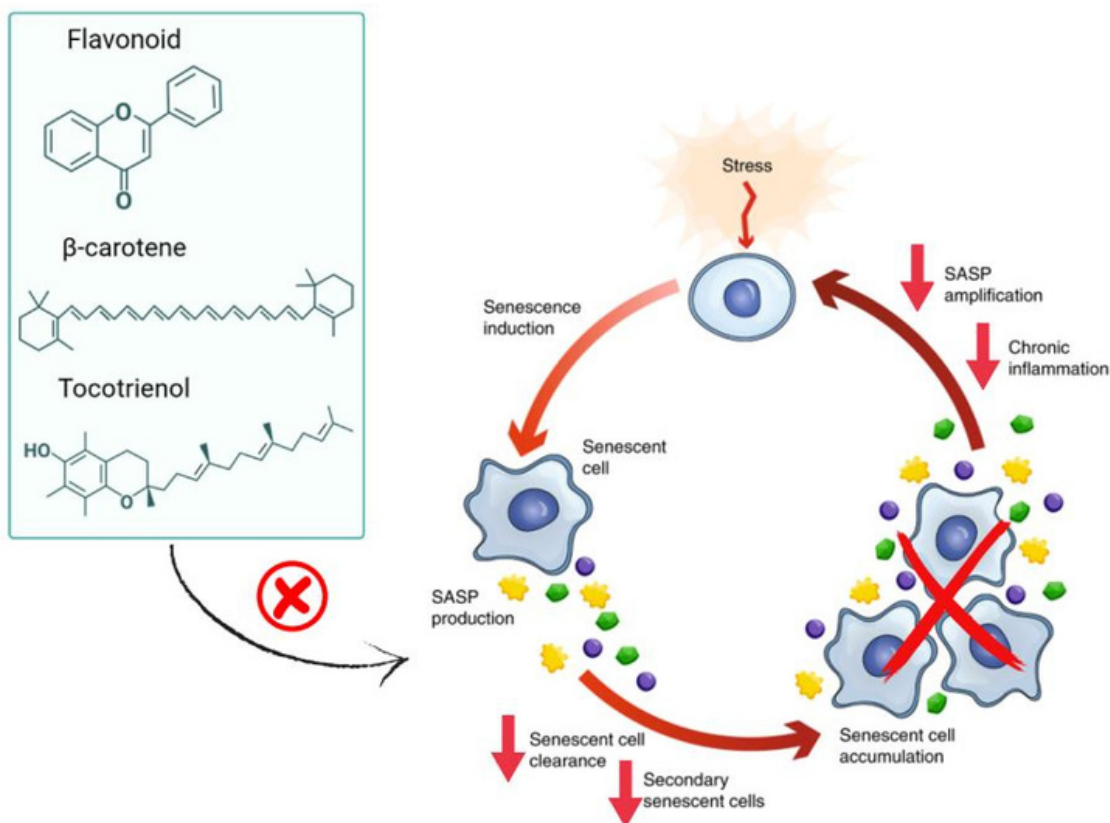


As células senescentes de estágio tardio, promovem a indução da produção de quimiocinas, proteínas degradantes da matriz extracelular e moléculas inflamatórias conhecidas como fenótipo secretor associado à senescência (SASP) que possuem relação com várias doenças relacionadas à idade [3,4,5].



A regulação do SASP ocorre por diferentes mecanismos, apresentando diferentes vias de sinalização e regulação, das quais as principais envolvem, fator nuclear kappa B (NF- κ B), as vias associadas à interleucina e a via mTOR (alvo da rapamicina em mamíferos) [3,4,5]. No microambiente tecidual, a SASP envolve quimiocinas, citocinas, proteases e fatores de crescimento, que têm uma série de efeitos negativos nas células vizinhas, na matriz extracelular circundante e em outros componentes estruturais [3,4,5].

Uma vez que as EROs estão envolvidas na sinalização pró-inflamatória explorada pelas células senescentes para espalhar a inflamação no nível sistêmico e podem ser considerados como fatores SASP, a atividade anti-EROs e antiinflamatória dos polifenóis e flavonoides são definidas como anti-SASP. Flavonoides como quercetina exercem efeitos anti-SASP em fibroblastos humanos através do aumento da capacidade resistência ao estresse oxidativo, eles induzem um efeito rejuvenescedor em fibroblastos senescentes [23], e aumentam a expectativa de vida em modelos *in vivo* como *Saccharomyces cerevisiae* [24] e *C. elegans* [25].



Os tocotrienóis são nutrientes com propriedades senolíticas. Eles exercem dois efeitos complementares: estimulam a senescência das células cancerígenas, reduzindo seu potencial maligno e retardando o processo de envelhecimento, e reduzindo o acúmulo de células senescentes no tecido saudável [26, 27].

9- Exaustão de células-tronco

As células-tronco são células com capacidade de autorrenovação e de diferenciação em diversas categorias funcionais de células, sendo importantíssimas no processo de recomposição de tecidos danificados [28]. O arranjo coordenado do microambiente da medula óssea (MO) é essencial para a manutenção das células-tronco hematopoiéticas e seus progenitores (HSPC) [28,29]. A quiescência e/ou mobilização dessas células na circulação em condições não fisiológicas ou de estresse, como infecções e inflamação, podem acelerar esse processo de morte celular [29].

Além dos polifenóis terem um efeito antiinflamatório, eles são capazes de reduzir o número de células progenitoras imaturas (CFU-C) e os níveis aumentados de sEPCR (um componente da via da proteína C, regulador primário da coagulação sanguínea e um componente crítico da resposta do hospedeiro a estímulos inflamatórios), induzidos por

lipopolissacarídeo (um agente inflamatório). Estes estudos demonstram a capacidade dos polifenóis em prevenir, preservar e estimular as células-tronco [30].

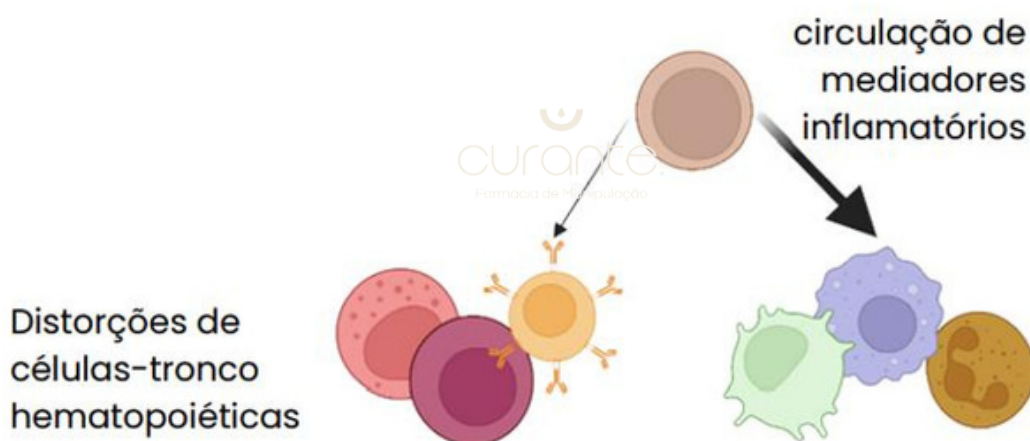
10- Comunicação intercelular alterada

O envelhecimento está associado a alterações progressivas na comunicação intercelular que aumentam o ruído no sistema e comprometem a regulação homeostática e hormética. Uma das causas primárias de tais alterações é a secreção de SASP, que causa distúrbios na comunicação intercelular. Marcadores celulares como a cronificação de reações inflamatórias acopladas ao declínio da imunovigilância contra patógeno são aspectos inerentes a esse processo. Logo, a suplementação com o TERASEN® promove blindagem antioxidante e antiinflamatória, que garante preservação da comunicação intercelular e homeostase.

HALLMARKS INTEGRATIVOS

11- Inflammaging

A inflamação aumenta durante o envelhecimento (inflamação crônica de baixo grau) com manifestações sistêmicas, bem como com fenótipos patológicos locais, incluindo arteriosclerose, neuroinflamação, osteoartrite e degeneração discal intervertebral [3]. Consequentemente, as concentrações circulantes de citocinas inflamatórias e biomarcadores (como a PCR) aumentam com o envelhecimento. Em associação com o aumento da inflamação, a função imunológica diminui [4].



Este fenômeno ocorre pela exposição cada vez maior do ser humano a cargas antigênicas, tendo como principal vilão o estresse oxidativo, estilo de vida não saudável, estresse físico e mental. Tudo isso altera a resposta de todo o sistema imunológico e endócrino, resultando em degeneração orgânica, aparecimento de cânceres, doenças autoimunes, envelhecimento e morte precoce [5].

A espécie vegetal ***A. aculeatum*** é rica em betacaroteno e flavonoides altamente antioxidantes e anti-inflamatórios. Possui efeito neuroprotetor capaz de prevenir a perda de memória e os danos oxidativos proteicos e lipídicos, provocando uma resposta antioxidante no córtex cerebral, conferindo proteção contra DRA'S [15]. O avanço da idade é acompanhado por um aumento crônico da inflamação sistêmica basal, contribuindo para um aumento do risco de desenvolvimento de doenças crônicas relacionadas à idade. Assim como outros órgãos, a pele sofre declínio funcional durante o envelhecimento, tornando-se mais frágil e suscetível a infecções. Na pele humana, as células senescentes, incluindo os melanócitos epidérmicos, estão associadas a alterações na morfologia das fibras elásticas, enrugamento da pele e maior percepção da idade [37].

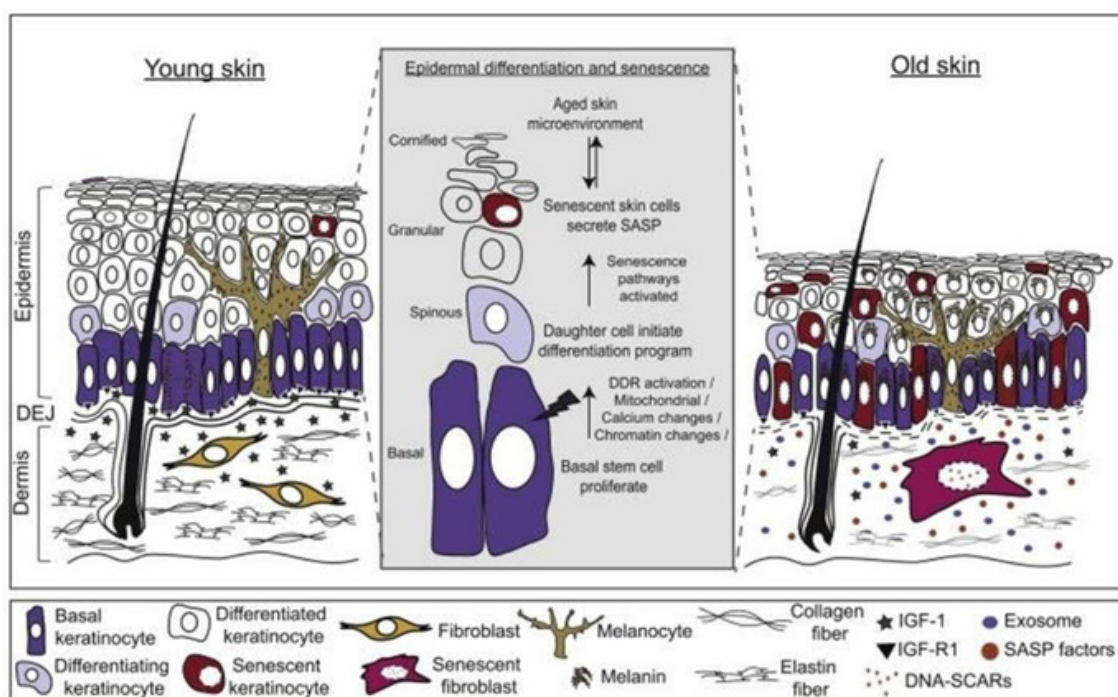
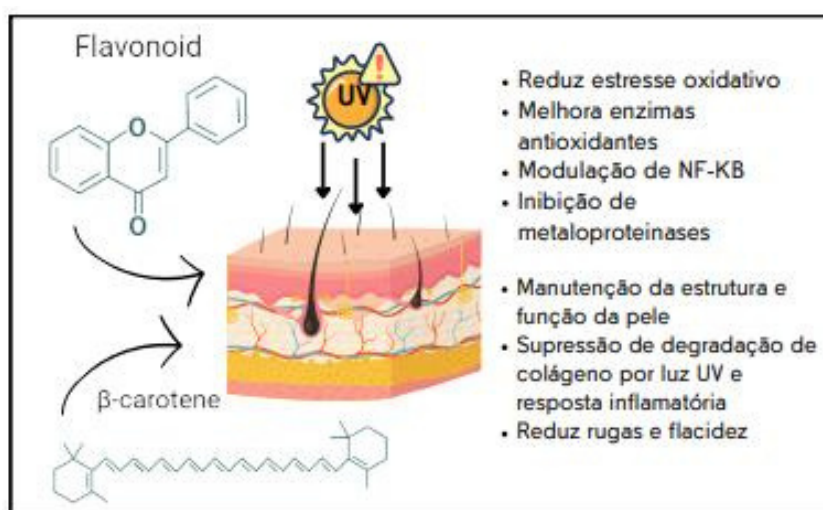


Figura obtida Ho & Dreesen, 2021 [37].

Diversos bioativos que compõem o TERASEN® atuam combatendo a inflamação e promovendo a longevidade da pele. Os tocotrienóis previnem o envelhecimento cutâneo

através diminuição da geração de EROs, diminuição da ativação de NF-k, bem como expressão de mRNA de COX-2, produção de PGE2, interleucinas em linhagens de queratinócito humanos [39, 40]. Por terem uma alta difusão na pele, os carotenoides são substâncias marcadoras para toda a rede antioxidante da pele humana [41,42]. Isso se deve ao fato de antioxidantes formarem cadeias protetoras no tecido humano, atuando sinergicamente, de forma a protegerem-se mutuamente contra a ação destrutiva dos radicais livres, e em particular das espécies reativas de oxigênio [41,42,43]. O β -caroteno também é capaz de interagir com a enzima lipoxigenase epidérmica humana, afetando a peroxidação lipídica na pele humana, como um eliminador de radicais livres ou como um inibidor específico da lipoxigenase, provendo uma dupla ação antioxidante e protetora na pele [44].

Efeitos de carotenoides e flavonoides nos danos à pele devido à radiação ultravioleta [45]:

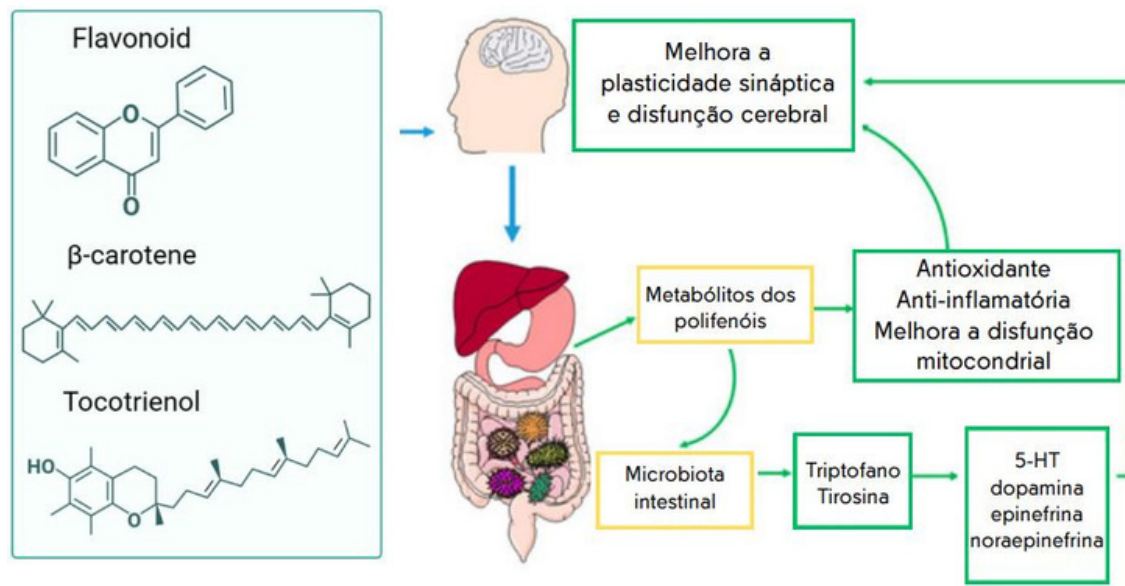


Em geral, os flavonoides e carotenoides presentes no TERASEN® reduzem e previnem os danos à pele devido à exposição aos raios UV. Seu papel na proteção da pele se dá através de vários mecanismos, principalmente envolvendo as vias MAPK, Nrf2 e NF-kB, responsáveis pelo estresse oxidativo e reações inflamatórias [45].

12- Disbioses de microbiomas

O funcionamento do microbioma intestinal está intrinsecamente ligado à saúde da pele e é um dos principais reguladores do eixo intestino-pele. O trato gastrointestinal tem papel fundamental na regulação da renovação das células epiteliais, no reparo da exposição à luz UV, na hidratação da pele, no controle da velocidade de cicatrização de feridas e na influência do microbioma da pele [46]. Quando compostos fitoquímicos presentes no

TERASEN® garantem uma saúde intestinal maior, também contribuem para a saúde da pele quanto à sua disbiose.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 GURĂU, Felicia et al. Anti-senescence compounds: a potential nutraceutical approach to healthy aging. *Ageing Research Reviews*, v. 46, p. 14-31, 2018.
- 2 TUTTLE, Camilla SL et al. Cellular senescence and chronological age in various human tissues: a systematic review and meta-analysis. *Aging Cell*, v. 19, n. 2, p. e13083, 2020.
3. GUO, Jun et al. Aging and aging-related diseases: From molecular mechanisms to interventions and treatments. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, n. 1, p. 391, 2022.
4. LI, Zhe et al. Aging and age-related diseases: from mechanisms to therapeutic strategies. *Biogerontology*, v. 22, n. 2, p. 165-187, 2021.
5. LÓPEZ-OTÍN, Carlos et al. The hallmarks of aging. *Cell*, v. 153, n. 6, p. 1194- 1217, 2013.
- 6.DUTHIE, Susan J. Berry phytochemicals, genomic stability and cancer: evidence for chemoprotection at several stages in the carcinogenic process. *Molecular nutrition & food research*, v. 51, n. 6, p. 665-674, 2007.
7. FERGUSON, Lynnette R. Role of plant polyphenols in genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 475, n. 1-2, p. 89-111, 2001.

8. COLLINS, Andrew R. Carotenoids and genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 475, n. 1- 2, p. 21-28, 2001.
9. MAKPOL, Suzana et al. Tocotrienol-rich fraction prevents cell cycle arrest and elongates telomere length in senescent human diploid fibroblasts. *BioMed Research International*, v. 2011, 2011.
10. MAKPOL, Suzana et al. γ -Tocotrienol prevents oxidative stress-induced telomere shortening in human fibroblasts derived from different aged individuals. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 3, p. 35-43, 2010. REFERÊNCIAS
11. MARCON, Francesca et al. Diet-related telomere shortening and chromosome stability. *Mutagenesis*, v. 27, n. 1, p. 49-57, 2012.
12. TIWARI, Vinod; WILSON, David M. DNA damage and associated DNA repair defects in disease and premature aging. *The American Journal of Human Genetics*, v. 105, n. 2, p. 237-257, 2019.
13. FERRUCCI, Luigi et al. Measuring biological aging in humans: A quest. *Aging cell*, v. 19, n. 2, p. e13080, 2020.
14. HUMPHREYS, Vikki et al. Age-related increases in DNA repair and antioxidant protection: a comparison of the Boyd Orr Cohort of elderly subjects with a younger population sample. *Age and ageing*, v. 36, n. 5, p. 521- 526, 2007.
15. GUEX, Camille Gaube et al. Tucumã (*Astrocaryum aculeatum*) extract: phytochemical characterization, acute and subacute oral toxicity studies in Wistar rats. *Drug and Chemical Toxicology*, v. 45, n. 2, p. 810-821, 2022.
16. ABOTALEB, Mariam et al. Flavonoids in cancer and apoptosis. *Cancers*, v. 11, n. 1, p. 28, 2018.
17. HUSSAIN, Yaseen et al. Flavonoids targeting the mTOR signaling cascades in cancer: A potential crosstalk in anti-breast cancer therapy. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2022, 2022.
18. RAJASINGHE, Lichchavi Dhananjaya; HUTCHINGS, Melanie; GUPTA, Smiti Vaid. Delta-tocotrienol modulates glutamine dependence by inhibiting ASCT2 and LAT1 transporters in non-small cell lung cancer (NSCLC) cells: A metabolomic approach. *Metabolites*, v. 9, n. 3, p. 50, 2019.
19. AMORIM, João A. et al. Mitochondrial and metabolic dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature Reviews Endocrinology*, v. 18, n. 4, p. 243- 258, 2022.
20. CHOW, Ching K. et al. Vitamin E regulates mitochondrial hydrogen peroxide generation. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 27, n. 5-6, p. 580- 587, 1999.

21. TRICARICO, Paola Maura; CROVELLA, Sergio; CELSI, Fulvio. Mevalonate pathway blockade, mitochondrial dysfunction and autophagy: a possible link. *International journal of molecular sciences*, v.16, n.7, p.16067-16084, 2015.
22. MAO, Gaowei et al. Effect of a mitochondria-targeted vitamin E derivative on mitochondrial alteration and systemic oxidative stress in mice. *British journal of nutrition*, v. 106, n. 1, p. 87-95, 2011.
23. LIM, Hyun; PARK, Haeil; KIM, Hyun Pyo. Effect of flavonoids on senescence-associated secretory phenotype formation from bleomycin-induced senescence in BJ fibroblasts. *Biochemical Pharmacology*, v.96, n.4, p.337-348, 2015.
24. CHONDROGIANNI, Niki et al. Anti-ageing and rejuvenating effects of quercetin. *Experimental gerontology*, v.45, n.10, p.763-771, 2010.
25. ARGYROPOULOU, Aikaterini et al. Natural compounds with anti-ageing activity. *Natural product reports*, v.30, n.11, p.1412-1437, 2013.
26. MALAVOLTA, Marco et al. Modulators of cellular senescence: mechanisms, promises, and challenges from in vitro studies with dietary bioactive compounds. *Nutrition research*, v. 34, n. 12, p.1017-1035, 2014.
27. DURANI, L.W. et al. Targeting genes in insulin-associated signalling pathway, DNA damage, cell proliferation and cell differentiation pathways by tocotrienol-rich fraction in preventing cellular senescence of human diploid fibroblasts. *Clin Ter*, v.166, n.6, p.e365-73, 2015.
28. WU, H.A.O.; SUN, Yi Eve. Epigenetic regulation of stem cell differentiation. *Pediatric research*, v. 59, n. 4, p. 21-25, 2006.
29. TOMPKINS, Joshua D. et al. Epigenetic stability, adaptability, and reversibility in human embryonic stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.109, n.31, p.12544-12549, 2012.
30. TORELLO, Cristiane O. et al. Polyphenols Modulate Quiescence/Mobilization of Hematopoietic Immature Cells through APC/EPCR/PAR-1 Axis. *Blood*, v.132, p.3830, 2018.
31. RUSSELL, Ryan C.; YUAN, Hai-Xin; GUAN, Kun-Liang. Autophagy regulation by nutrient signaling. *Cell research*, v.24, n.1, p.42-57, 2014.
32. KWON, Yoojin et al. Autophagy is pro-senescence when seen in close-up, but anti-senescence in long-shot. *Molecules and cells*, v.40, n.9, p.607, 2017.
33. VAKILI, Sina et al. Quercetin and vitamin E alleviate ovariectomy-induced osteoporosis by modulating autophagy and apoptosis in rat bone cells. *Journal of Cellular Physiology*, v. 236, n. 5, p.3495-3509, 2021.

34. CHO, Injeong; SONG, Hyun-Ok; CHO, Jeong Hoon. Flavonoids mitigate neurodegeneration in aged *Caenorhabditis elegans* by mitochondrial uncoupling. *Food Science & Nutrition*, v. 8, n. 12, p. 6633-6642, 2020.
35. LIU, Jun et al. Roles of telomere biology in cell senescence, replicative and chronological ageing. *Cells*, v. 8, n. 1, p. 54, 2019.
36. COLLINS, Andrew R. Carotenoids and genomic stability. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, v. 475, n. 1-2, p. 21-28, 2001.
37. WAAIJER, Mariëtte EC et al. P16INK4a positive cells in human skin are indicative of local elastic fiber morphology, facial wrinkling, and perceived age. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*, v. 71, n. 8, p. 1022-1028, 2016.
38. HO, Chin Yee; DREESSEN, Oliver. Faces of cellular senescence in skin aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, v. 198, p. 111525, 2021.
39. NAKAGAWA, Kiyotaka et al. γ -Tocotrienol reduces squalene hydroperoxide-induced inflammatory responses in HaCaT keratinocytes. *Lipids*, v. 45, p. 833-841, 2010.
40. SHIBATA, Akira et al. Suppression of γ -tocotrienol on UVB induced inflammation in HaCaT keratinocytes and HR-1 hairless mice via inflammatory mediators multiple signaling. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 58, n. 11, p. 7013-7020, 2010.
41. HAAG, Stefan F. et al. Determination of the antioxidative capacity of the skin in vivo using resonance Raman and electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Experimental dermatology*, v. 20, n. 6, p. 483-487, 2011.
42. LADEMANN, Juergen et al. Carotenoids in human skin. *Experimental dermatology*, v. 20, n. 5, p. 377-382, 2011. PALOZZA, Paola; KRINSKY, Norman I. β -Carotene and α -tocopherol are synergistic antioxidants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, v. 297, n. 1, p. 184-187, 1992.
43. DARVIN, Maxim E.; STERRY, Wolfram; LADEMANN, Jürgen. Resonance Raman spectroscopy as an effective tool for the determination of antioxidative stability of cosmetic formulations. *Journal of Biophotonics*, v. 3, n. 1-2, p. 82-88, 2010.
44. BAR-NATAN, Ronit et al. Interaction between β -carotene and lipoxygenase in human skin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, v. 28, n. 8, p. 935-941, 1996.
45. ANBUALAKAN, Kirushmita et al. A Scoping Review on the Effects of Carotenoids and Flavonoids on Skin Damage Due to Ultraviolet Radiation. *Nutrients*, v. 15, n. 1, p. 92, 2022.
46. CHANG, Hsin-Wen et al. Alteration of the cutaneous microbiome in psoriasis and potential role in Th17 polarization. *Microbiome*, v. 6, n. 1, p. 1-27, 2018.

47. WANG, Kang et al. Epigenetic regulation of aging: implications for interventions of aging and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, v. 7, n. 1, p. 374, 2022.
48. PEREIRA, Quélita Cristina et al. The Molecular Mechanism of Polyphenols in the Regulation of Ageing Hallmarks. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 24, n. 6, p. 5508, 2023.
49. SHI, John et al. Polyphenolics in grape seeds—biochemistry and functionality. *Journal of medicinal food*, v. 6, n. 4, p. 291-299, 2003. REFERÊNCIAS
50. SHENG, Rui; GU, Zhen-Lun; XIE, Mei-Lin. Epigallocatechin gallate, the major component of polyphenols in green tea, inhibits telomere attrition mediated cardiomyocyte apoptosis in cardiac hypertrophy. *International journal of cardiology*, v. 162, n. 3, p. 199-209, 2013.
51. KLAIPS, Courtney L.; JAYARAJ, Gopal Gunanathan; HARTL, F. Ulrich. Pathways of cellular proteostasis in aging and disease. *Journal of Cell Biology*, v. 217, n. 1, p. 51-63, 2018. 52. SYKIOTIS, Gerasimos P. et al. The role of the antioxidant and longevity promoting Nrf2 pathway in metabolic regulation. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, v. 14, n. 1, p. 41, 2011. 53. FAFIÁN-LABORA, Juan Antonio; O'LOGHLEN, Ana. Classical and nonclassical intercellular communication in senescence and ageing. *Trends in Cell Biology*, v. 30, n. 8, p. 628-639, 2020.