UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações
fotoprotetoras com antioxidantes naturais nanoencapsulados**

ELISA DA CRUZ FELIPPIM

**Ribeirão Preto
2019**

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

ELISA DA CRUZ FELIPPIM

**Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações fotoprotetoras
com antioxidantes naturais nanoencapsulados**

Ribeirão Preto
2019

ELISA DA CRUZ FELIPPIM

**Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações fotoprotetoras
com antioxidantes naturais nanoencapsulados**

Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para
obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e
Cosméticos

Orientada: Elisa da Cruz Felippim

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Patrícia M.B.G.
Maia Campos

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Priscyla Daniely
Marcato Gaspari

Ribeirão Preto
2019

<p>FELIPPIM, E.C</p>	<p>Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações fotoprotetoras com antioxidantes naturais nanoencapsulados</p>	<p>Espaço de 2,5 cm reservado para etiqueta de localização da biblioteca</p>	<p>MESTRADO FCFRPUSP 2019</p>
--------------------------	--	---	---------------------------------------

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Felippim, Elisa Da Cruz

Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações fotoprotetoras com antioxidantes naturais nanoencapsulados. Ribeirão Preto, 2019.

182 p.; 30cm.

Dissertação de Mestrado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: Maia Campos, Patrícia Maria Berardo Gonçalves

1. Cosmetologia. 2. Eficácia Clínica. 3. Carreadores lipídicos Nanoestruturados. 4. Quercetina 5. FPS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Elisa da Cruz Felippim

Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações fotoprotetoras com antioxidantes naturais nanoencapsulados

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Mestre em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

RESUMO

FELIPPIM, E.C. **Desenvolvimento e eficácia clínica de formulações fotoprotetoras com antioxidantes naturais nanoencapsulados**. 2019. 132 f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

O desenvolvimento de fotoprotetores visa a proteção contra os danos na pele decorrentes da radiação solar, comprovado que é um dos fatores que contribui para o desequilíbrio da homeostasia celular, principalmente relacionados a alterações pigmentares, queimaduras solares e ao dano oxidativo responsáveis pelo fotoenvelhecimento, estudos recentes comprovam os benefícios do uso de matérias-primas de origem vegetal para proteção contra os danos da radiação ultravioleta (UV). Neste contexto, o desenvolvimento de formulações multifuncionais como os fotoprotetores acrescidos de antioxidantes, podem ampliar o espectro de proteção da radiação solar, incluindo não só a proteção UV, mas também do visível (VIS) e infravermelho (IV), prevenindo alterações provenientes do estresse oxidativo. Dentre os antioxidantes, a quercetina se destaca por ser um flavonoide que apresenta propriedades anti-inflamatória e pode proteger contra os danos induzidos pela radiação UV. No entanto, a adição de antioxidantes em formulações de uso tópico ainda é um desafio, devido à instabilidade e solubilidade nas formulações. Dessa forma, o encapsulamento da quercetina em nanopartículas é uma alternativa inovadora que tem sido utilizada para superar os desafios da administração tópica de antioxidantes, pode favorecer aspectos relacionados à estabilidade física, química e propriedades sensoriais. Assim, o objetivo do presente estudo foi desenvolver e avaliar a eficácia clínica de formulações fotoprotetoras contendo o antioxidante quercetina nanoencapsulado no aumento da proteção solar. Para tal, foram desenvolvidas formulações fotoprotetoras contendo ou não quercetina nanoencapsulando; as quais foram avaliadas em relação as propriedades físico-mecânicas, sensoriais e fator de proteção solar (FPS) *in vivo*. Além disso, foi realizado um estudo de eficácia clínica com as formulações estáveis contendo ou não CLNs com antioxidantes. O estudo clínico foi realizado em participantes do sexo feminino, 20-35 anos, fototipos II e III, com hábitos de fotoproteção e após 60 dias de aplicação. Foram feitas medidas do conteúdo aquoso do estrato córneo, perda de água transepidermica, ecogenicidade, microrrelevo, viscoelasticidade e eritema da pele. Os resultados obtidos mostraram que a formulação desenvolvida foi estável e apresentou um comportamento reológico pseudoplástico. Além disso, a correlação do comportamento reológico, perfil de textura e propriedades sensoriais possibilitou a escolha correta das matérias-primas e, consequentemente, melhora do FPS sem aumentar a quantidade de filtros UV. Os resultados obtidos no estudo clínico mostraram que a presença de CLNs contendo ou não quercetina aumenta a eficácia da mesma. Por fim, o uso de CLNs para administração de quercetina na pele auxiliou no aumento do FPS quando adicionadas a uma formulação fotoprotetora convencional, além de atuar no aumento da hidratação e proteção da barreira cutânea.

Palavras chaves: Eficácia Clínica; Filtro Solar; Carreadores Lipídicos Nanoestruturados; Quercetina, FPS.

ABSTRACT

FELIPPIM, E.C. **Development and clinical efficacy of photoprotective formulations with natural antioxidants nanoencapsulated.** 2019. 183 f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

The development of photoprotectors aims to protect against skin damage caused by solar radiation, proven to be one of the factors that can contribute to the imbalance of cellular homeostasis, mainly related to pigmentation, sunburn and oxidative damage responsible for photoaging, recent studies prove the benefits of using plant-based raw materials to protect the skin against damage from ultraviolet (UV) radiation. In this context, the development of multifunctional formulations such as antioxidant-enhanced photoprotectors can provide greater protection, including not only UV but also visible (VIS) and infrared (IR) protection, preventing changes from oxidative stress. Among antioxidants, quercetin stands out for being a flavonoid that has antioxidant, anti-inflammatory properties and protection against damage induced by UV radiation. However, the addition of antioxidants in topical formulations still a challenge due the instability and solubility in formulations. Thus, encapsulation of quercetin in nanoparticles is an innovative alternative that has been used to overcome challenges of topical administration of antioxidants, as well as favoring aspects related to physical-chemical stability and sensory properties. In this context, the aim of the present study was to develop and evaluate the clinical efficacy of photoprotective formulations containing nanoencapsulated quercetin, to increase sun protection. Photoprotective formulations were developed with or without Nanostructured Lipid Carriers (NLCs) quercetin; which were evaluated physical-mechanical parameters, sensory properties and sun protection factor (SPF) *in vivo*. Subsequently, clinical efficacy was performed with stable formulations containing or not NLCs with quercetin. The clinical study was conducted with female participants, 20-35 years old, phototypes II and III, with photoprotection habits and after 60 days of application. Measurements were made of stratum corneum water content, transepidermal water loss, skin echogenicity, microrelief, viscoelasticity and erythema of the skin. The results showed that the developed formulation was stable and presented a pseudoplastic rheological behavior. Moreover, the correlation of rheological behavior, texture profile and sensory properties allowed the correct choice of raw materials and, consequently, improved SPF without increasing the amount of UV filters. Furthermore, the results obtained in the clinical study showed that the presence of NLCs containing or not quercetin increases its efficacy. Finally, the use of NLCs for the administration of quercetin to the skin helped increase SPF when added to a conventional photoprotective formulation, as well as increasing hydration and protection of the skin barrier.

Keywords: Clinical Efficacy, Sunscreen; Nanostructure lipid carriers; Quercetin, SPF.

1. INTRODUÇÃO

Os danos causados pela radiação solar ao longo dos anos podem acumular e causar efeitos irreversíveis, sendo necessário o uso de fotoprotetores. Esses efeitos têm sido associados à radiação ultravioleta (UV), especificamente UVA e UVB. A maior parte dos produtos disponíveis no mercado absorve a radiação solar no espectro UVB (290-320nm), relacionados com danos nas primeiras camadas da pele; e a radiação UVA (320- 400nm) com danos nas camadas mais profundas da pele, a derme por exemplo.

Entretanto, a incidência de radiação solar no Brasil é elevada ao longo do ano todo, sendo possível identificar sinais precoces do fotoenvelhecimento na população. Além disso, a exposição à radiação ultravioleta altera uma variedade de eventos de sinalização celular, causando modificações na estruturas celulares como ácidos nucleicos, proteínas celulares e lipídeos e reações inflamatórias responsáveis pelo fotoenvelhecimento, resultando em rugas, alterações no padrão de pigmentação da pele e, com a exposição excessiva, podem desencadear o câncer de pele (BALOGH et al, 2011; CORRÊA, 2015).

Neste contexto, há uma intensa busca de medidas com intuito de prevenir, retardar e amenizar as consequências da exposição solar, oferecendo diversos benefícios para pele em um único produto. Assim, a área de pesquisa e desenvolvimento de cosméticos busca o desenvolvimento de formulações fotoprotetoras seguras, estáveis e eficazes com alta capacidade de proteção, havendo a necessidade de conhecer as matérias primas que compõe a formulação e como elas interagem. Além disso, estudos tem demonstrado que a incorporação de antioxidante às formulações fotoprotetoras pode fornecer maior proteção, devido a neutralização das espécies reativas de oxigênio (EROS) produzidas pela radiação solar. Portanto, a associação de filtro solares e antioxidantes pode ser eficaz para potencializar o efeito fotoprotetor (SOUZA & CAMPOS, 2017).

A quercetina (3,3',4',5,7-pentahidroxi flavona), é um flavonoide encontrado em maior quantidade em vegetais e frutas, apresenta propriedades antiapoptótica, anti-inflamatório, antibacteriano e antioxidante, responsável principalmente à sua capacidade em eliminar radicais livres, inibição da peroxidação lipídica e quelação de íons metálicos (MAITI et al., 2005; VICENTINI et al., 2010). Desta maneira, a quercetina possui potencial para ser empregado em formulações com finalidades fotoprotetoras, agindo principalmente nos danos causados na pele pela exposição à radiação UV. Apesar dessas atividades promissoras, a quercetina apresenta baixa solubilidade em água e incapacidade de penetrar na pele, além de apresentar fotossensibilidade, uma vez que a quercetina pode ser degradada pela radiação UV e formar produtos que podem exibir efeitos pró-apoptóticos (CASAGRANDE et al., 2006; VICENTINI

et al., 2011; HATAHET et al, 2016). Assim, algumas estratégias têm sido desenvolvidas, como por exemplo o encapsulamento da quercetina em carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN).

A nanotecnologia tem sido apontada como promessa na área cosmética, tendo em vista alcançar maior eficácia das substâncias ativas, além de oferecer características sensoriais diferenciados ao produto. O potencial dos CLNs para aplicação tópica tem sido demonstrado em vários estudos. Devido à natureza lipídica, tamanho reduzido das partículas e elasticidade, o carreador protege a quercetina da degradação decorrente da exposição à luz e dos demais componentes da formulação, auxiliando na estabilidade do produto e na liberação gradual da quercetina evitando possíveis irritações locais que poderiam ocorrer no caso de formulações convencionais (VITORINO et al., 2013; HATAHET et al, 2016). Sendo assim, além da possibilidade de aumentar a permeação na pele da quercetina, possibilitando sua aplicação tópica, o encapsulamento da quercetina em carreadores lipídicos nanoestruturados também é uma maneira de aumentar sua estabilidade química e sua fotoestabilidade (VITORINO et al., 2013).

O desenvolvimento de formulações fotoprotetoras envolve a combinação de dois ou mais filtros solares para a obtenção de formulações com alto fator de proteção solar (FPS), envolvendo a escolha criteriosa das matérias-primas a fim de alcançar produtos estáveis e com propriedades sensoriais adequadas às finalidades propostas. Diante disso, o estudo das propriedades físico-mecânicas das formulações em desenvolvimento é fundamental para a seleção das matérias-primas, bem como correlacionar com as características sensoriais, permitindo desenvolver formulações com sensorial diferenciado, permitindo a continuidade no tratamento cosmético e boa espalhabilidade na pele (SHIRATA & MAIA CAMPOS, 2016). Para isso, a análise do perfil de textura utilizando o equipamento texturômetro TA. XT plus é fundamental para avaliação da consistência e espalhabilidade das formulações, permitindo assim analisar a influência dos componentes nas propriedades mecânicas das formulações (SHIRATA & MAIA CAMPOS, 2016; CALIXTO & MAIA CAMPOS, 2017). Além disso, a análise reológica, que vem sendo muito utilizada nas indústrias cosmética e farmacêutica, garante que a consistência e o espalhamento dos produtos podem ser reproduzidos de lote para lote, assegurando a qualidade tecnológica do produto acabado (BRUMMER, 2006; CALIXTO et al, 2018a).

Além disso, é de fundamental importância a realização de estudos clínicos de eficácia para a comprovação da eficácia clínica das formulações propostas (SHIRATA & MAIA CAMPOS, 2016). Assim, as técnicas de biofísica e de análise de imagem são técnicas não invasivas que permitem avaliar as características da pele e a eficácia clínica de produtos

cosméticos nas reais condições de uso. Para a avaliação de eficácia vários parâmetros são avaliados, tais como o conteúdo aquoso do estrato córneo, a perda de água transepidérmica, o microrrelevo e as propriedades mecânicas da pele, a ecogenicidade da derme e as características morfológicas e estruturais da epiderme.

Apesar do amplo conhecimento sobre o potencial uso dos nanocarreadores e as propriedades antioxidantes da quercetina, existem poucos estudos clínicos que avaliem a eficácia clínica contendo esses ingredientes combinados. Assim, a proposta do presente trabalho, o desenvolvimento de formulações fotoprotetoras contendo quercetina nanoencapsuladas em Carreadores Lipídicos Nanoestruturados (CLNs), apresenta como contribuição a elucidação das características físico-mecânicas das formulações e a avaliação da eficácia das mesmas por técnicas de biofísica e análise de imagem da pele visando o desenvolvimento de produtos mais estáveis, eficazes e compatíveis com a pele.

2. CONCLUSÃO

Nas condições experimentais deste estudo, foi possível concluir que:

Dentre as formulações fotoprotetoras desenvolvidas, as formulações F3 que continham sílica, *Acrrylates/C10-30 Alkyl Acrylate Crosspolymer* e com a adição dos filtros solares após a dispersão em *Paraffinum Liquidum (and) Lanolin Alcohol (and) Oleyl Alcohol* foram consideradas estáveis e apresentaram comportamento reológico não newtoniano do tipo pseudoplástico.

Na avaliação do perfil de textura, a adição das substâncias ativas objeto de estudo reduziu o parâmetro trabalho de cisalhamento e, conseqüentemente, melhorou as propriedades sensoriais da formulação, o que favorece a aplicação do fotoprotetor e conseqüente formação de um filme protetor na pele.

A correlação do comportamento reológico e perfil de textura com a análise sensorial das formulações possibilitou a escolha correta das matérias-primas e suas combinações uma vez que pode identificar características importantes para modular o desempenho da formulação, contribuindo para melhora do FPS sem alterar a quantidade de filtros UV. Por meio da formação de um filme oclusivo pelas nanopartículas lipídicas na superfície da pele que aumentam a hidratação imediata e reduziram a perda de água transepidérmica no estudo imediato

Na avaliação da eficácia clínica em longo prazo, a formulação fotoprotetora desenvolvida com CLN e CLN contendo quercetina mostrou eficácia na melhora da hidratação, viscoelasticidade da pele e controle da perda de água transepidérmica. Além disso, foram obtidos resultados significativos na melhora da ecogenicidade e GrayIndex- melhora da hidratação para a formulação com CLN e quercetina quando comparada com as demais formulações.

Por fim, a formulação proposta, contendo CLNs com quercetina, apresentou perfil de textura, comportamento reológico e propriedades sensorial adequadas às finalidades propostas, bem como eficácia clínica imediata e em longo prazo no equilíbrio hidrolipídico da pele e melhora das alterações cutâneas relacionadas ao fotoenvelhecimento, como o viscoelasticidade e relação de ecogenicidade da pele. Dessa forma, foi obtida uma formulação inovadora para proteção solar.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABIHPEC, Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, Caderno de tendências 2019-2020. Disponível em: <https://abihpec.org.br/publicacao/caderno-de-tendencias-2019-2020/>. Acesso em 29 de julho de 2019.

ACCETTURI, C., CASTILHO, K., OLIVEIRA, M. S. D., BERARDOCCO, R., CASTILHO, V. C., LOUSANA, G. Pesquisa clínica no Brasil. In *Pesquisa clínica no Brasil*, (2002).

ALVES, Vanessa Dias et al. Effect of glycerol and amylose enrichment on cassava starch film properties. *Journal of Food Engineering*, v. 78, n. 3, p. 941-946, 2007.

ANDREASSI, M., STANGHELLINI, E., ETTORRE, A., DI STEFANO, A., & ANDREASSI, L.; Antioxidant activity of topically applied lycopene. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 18, n. 1, p. 52-55, 2004.

ATTAMA, A. A., MOMOH, M. A., & BUILDERS, P. F., Lipid nanoparticulate drug delivery systems: a revolution in dosage form design and development. *Recent advances in novel drug carrier systems*, v.5, p.107-140, 2012.

BAGATIN, E.; DE VASCONCELOS, N. C., L.; SOARES, J. L. M., Ultrasound and dermatology: basic principles and main applications in dermatologic research. *Expert Review of Dermatology*, v. 8, n. 5, p. 463-477, 2013.

BAHARI, A.; AKOH, C. C.; Synthesis of a Cocoa Butter Equivalent by Enzymatic Interesterification of Illipe Butter and Palm Midfraction. *J Am Oil Chem Soc*, v.95, p. 547-555, 2018.

BAHARI, L. A. S.; HAMISHEHKAR, H.; The Impact of Variables on Particle Size of Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers; A Comparative Literature Review; *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, n.6, v.2, p.143-151, 2016.

BALOGH, T. S., VELASCO, M. V. R., PEDRIALI, C. A., KANEKO, T. M., BABY, A. R. Proteção à radiação ultravioleta: recursos disponíveis na atualidade em fotoproteção. *An Bras Dermatol*, v.86, n.4, p.732-42, 2011.

BADEA, G., LĂCĂTUȘU, I., BADEA, N., OTT, C., & MEGHEA, A., Use of various vegetable oils in designing photoprotective nanostructured formulations for UV protection and antioxidant activity. *Industrial Crops and Products*, v.67, p.18-24, 2015.

BAREL, A.O.; PAYE, M.; MAIBACH, H.I. (Ed.). *Handbook of cosmetic science and technology*. 3rd ed. New York: Informa Healthcare, p.869, 2009.

BEHLING, E. V., SENDÃO, M. C., FRANCESCATO, H. D. C., ANTUNES, L. M. G., BIANCHI, M. D. L. P. Flavonoide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. *Alimentos e Nutrição Araraquara*, v.15, n.3, p.285-292, 2008.

BERKEY, C.; BINIEK, K.; DAUSKARDT, R. H. Screening sunscreens: protecting the biomechanical barrier function of skin from solar ultraviolet radiation damage. *International journal of cosmetic science*, v. 39, n. 3, p. 269-274, 2017.

BOSE, S., DU, Y., TAKHISTOV, P., & MICHNIAK-KOHN, B., Formulation optimization and topical delivery of quercetin from solid lipid based nanosystems. *International journal of pharmaceutics*, v.441, n.1-2, p.56-66, 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução nº 899: Validação De Métodos Analíticos E Bioanalíticos Métodos Analíticos, 2003.

BRASIL, Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), Guia para Avaliação de Segurança de Produtos Cosméticos, 2ª edição. Brasília, 2012a.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 30, de 1 de junho de 2012. Fica aprovado o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos nos termos desta Resolução. *Diário Oficial da União*, Brasília, 04 jun. 2012b.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC nº 466, de 12 de dezembro de 2012 que trata de pesquisas e testes em seres humanos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 12 dez. 2012c.

BRUMMER, R.; *Rheology essentials of cosmetic and food emulsions*. Springer Science & Business Media., 2006.

BURKE, K. E.; Mechanisms of aging and development—A new understanding of environmental damage to the skin and prevention with topical antioxidants. *Mechanisms of ageing and development*, v. 172, p. 123-130, 2018.

CALIXTO, L. S., & MAIA CAMPOS, P. M. B. G., Physical–Mechanical characterization of cosmetic formulations and correlation between instrumental measurements and sensorial properties. *International journal of cosmetic science*, v.39, n.5, p.527-534, 2017.

CALIXTO, L. S., CAMPOS, P. M. M., SAVARY, G., PICARD, C.; Interactions between UV filters and active substances in emulsion: Effect on microstructure, physicochemical and in-vivo properties. *International journal of pharmaceutics*, v.553, n.1-2, p.220-228, 2018a.

CALIXTO, L. S., INFANTE, V. H. P., & CAMPOS, P. M. M., Design and Characterization of Topical Formulations: Correlations Between Instrumental and Sensorial Measurements. *AAPS PharmSciTech*, v.19, n.4, p.1512-1519, 2018b.

CARNEVALE, F. C. S. C. Desenvolvimento de formulações para a proteção da pele a base de ingredientes naturais: avaliação das propriedades físico mecânicas e eficácia clínica por análise de imagem (Universidade de São Paulo), 2017.

CARVALHO, I. P. S., MIRANDA, M. A., SILVA, L. B., CHRYSOSTOMO-MASSARO, T. N., PASCHOAL, J. A. R., BASTOS, J. K., MARCATO, P. D. IN VITRO Anticancer Activity and Physicochemical Properties of SOLANUM LYCOCARPUM Alkaloidic Extract Loaded in Natural Lipid-Based Nanoparticles. *Colloid and Interface Science Communications*, v.28, p.5-14, 2019.

CASAGRANDE, R., GEORGETTI, S.R., VERRI, W.A., DORTA, D.J., DOS SANTOS, A.C., FONSECA, M.J.V., Protective effect of topical formulations containing quercetin against

UVB-induced oxidative stress in hairless mice. *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* v.84, p.21–27. 2006.

CHEN-YU, G., CHUN-FEN, Y., QI-LU, L., QI, T., YAN-WEI, X., WEI-NA, L., GUANG-XI, Z., Development of a Quercetin loaded nanostructured lipid carrier formulation for topical delivery. *Int. J. Pharm.* v.430, p.292–298, 2012.

CHIEN, A. L., QI, J., GRANDHI, R., KIM, N., CÉSAR, S. S. A., HARRIS-TRYON, T., RAINER, B. M. Effect of Age, Gender, and Sun Exposure on Ethnic Skin Photoaging: Evidence Gathered Using a New Photonumeric Scale. *Journal of the National Medical Association*, v.110, n.2, p.176-181, 2018.

CHOMICZEWSKA-SKÓRA, D., ADAMUS, A., TRZNADEL-GRODZKA, E., & ROTSZTEJN, H. Effects of ultraviolet radiation on Langerhans cells. *Central European Journal of Immunology*, v.38, n.3, p.393-398, 2013.

CLARYS, P., & BAREL, A. O., Measurement of skin surface hydration. *Agache's Measuring the Skin: Non-invasive Investigations, Physiology, Normal Constants*, 143-147, 2017

COLIPA. Guidelines. In: In vitro UV Protection Method Task Force. In vitro method for the in vitro determination of UVA protection factor and critical wavelength values of sunscreen products, 2011.

CHOQUENET, B; COUTEAU, C; PAPARIS, E; COIFFARD, I.J., Quercetin and rutin as potential sunscreen agents: Determination of efficacy by an in vitro method. *J Nat Prod*, v.71, p.1117–1118, 2008.

CLARYS, P., ALEWAETERS, K., LAMBRECHT, R., BAREL, A. O., Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter®, the DermaSpectrometer® and the Mexameter®. *Skin research and technology*, v.6, n.4, p.230-238, 2000.

CORRÊA, M. P.; Solar ultraviolet radiation: properties, characteristics and amounts observed in Brazil and South America. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 90, n. 3, p. 297-313, 2015.

COSTA, R.; SANTOS, L.; Delivery systems for cosmetics-From manufacturing to the skin of natural antioxidants. *Powder Technology*, v. 322, p. 402-416, 2017.

CRISAN, D., LUPSOR, M., BOCA, A., CRISAN, M., & BADEA, R., Ultrasonographic assessment of skin structure according to age. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*, v.78, n.4, p.519, 2012.

CRODA, Base Líquida, Informe Técnico. Croda do Brasil. 2003

CZAJKOWSKA-KOŚNIK, A., SZEKALSKA, M., & WINNICKA, K. Nanostructured lipid carriers: A potential use for skin drug delivery systems. *Pharmacological Reports*, 2018.

DAHMS, G.H., Einflub der Thixotropie auf die Lichtschutzwirkung von Sonnenschutzemulsionen. *Parfuem. Kosmet* v.75, p.675-679, 1994.

DAHMS, G.H. Escolha de emolientes e emulsificantes para produtos solares. Cosmet. Toil. (ed Port), São Paulo, v.8, n.4, p.63-68, 1996.

DAL'BELO, S. E.; GASPAR, L. R.; MAIA CAMPOS, P.M.B.G., Moisturizing effect of cosmetic formulations containing Aloe vera extract in different concentrations assessed by skin bioengineering techniques. Skin Research and Technology, v.12, n.4, p. 241-246, 2006.

DE MELO, M. O.; CAMPOS, P. M.B.G. M., Função de Barreira da Pele e pH Cutâneo. Cosmetics & Toiletries. v.28, 2016a.

DE MELO, M. O.; CAMPOS, P. M.B.G. M., Técnicas de Biofísica e Imagens da Pele na Pesquisa Clínic. Cosmetics & Toiletries. v.28, 2016b.

DE MELO, M. O.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Characterization of oily mature skin by biophysical and skin imaging techniques. Skin Research and Technology, v.24, n.3, p.386-395, 2018.

DOBREV, H. Use of cutometer to assess epidermal hydration. Skin Res. Technol., v.6, p.239-244, 2000.

DOBREV, H. Cutometer®. In: Non invasive diagnostic techniques in clinical dermatology. Springer, Berlin, Heidelberg, p.315-338, 2014.

DRANSFIELD, G. P. Inorganic sunscreens. *Radiation protection dosimetry*, v.91, n.1-3, p.271-273, 2000.

DUPONT, E., GOMEZ, J., & BILODEAU, D., Beyond UV radiation: a skin under challenge. *International journal of cosmetic science*, v.35, n.3, p.224-232, 2013.

EMBUSCADO, M.E.; Spices and herbs: Natural sources of antioxidants - Amini review, J. Funct. Foods, v.18, p.811–819, 2015.

EMRI, G., PARAGH, G., TÓSAKI, Á., JANKA, E., KOLLÁR, S., HEGEDŰS, C., REMENYIK, É., Ultraviolet radiation-mediated development of cutaneous melanoma: An update. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.185, p.169-175, 2018.

EZURE, T.; YAGI, E.; AMANO, S.; MATSUZAKI, K. Dermal anchoring structures: convex matrix structures at the bottom of the dermal layer that contribute to themaintenance of facial skin morphology. *Skin Res. Technol.*, v.22, p.152–157, 2016.

FAHLMAN, Brian M.; KROL, Ed S. UVA and UVB radiation-induced oxidation products of quercetin. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.97, n.3, p.123-131, 2009.

FERREIRA, M.R.P., COSTA, P.C., BAHIA, F.M., Efficacy of anti-wrinkle products in skin surface appearance: a comparative study using non-invasive methods. *Skin Res Technol.* V.16, p.444-449, 2010.

FITZPATRICK TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol.*, p.869-71, 1988.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. Protetores solares. Quím. Nov., v. 30, n. 1, p.153-158, 2007.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA): Guidance for Industry Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products, 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-safety-nanomaterials-cosmetic-products>. Acesso em 28 de julho de 2019.

FOSSA SHIRATA, M. M., & CAMPOS, P. M., Influence of UV filters on the texture profile and efficacy of a cosmetic formulation. International journal of cosmetic science, v.39, v.6, p.622-628, 2017.

FOSSA SHIRATA, M. M.; ALVES, G. A. D.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Photoageing-related skin changes in different age groups: a clinical evaluation by biophysical and imaging techniques. **International journal of cosmetic science**, 2019.

FRONZA, T.; GUTERRES, S.S; POHLMANN, A.R; TEXEIRA, H. Nanocósméticos: Em direção ao estabelecimento de marcos regulatórios, 1 ed. Porto Alegre: Gráfica da UFRGS, 2007.

GARCÊS, A., AMARAL, M. H., LOBO, J. S., & SILVA, A. C. Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. European Journal of Pharmaceutical Sciences, v.112, p.159-167, 2018.

GASPAR, L.R., MAIA CAMPOS, P.M.B.G., Rheological behavior and the SPF of sunscreens. Int. J. Pharm. n.250, n.1, p.35–44 2003.

GASPARI, P.D.M.; NAAL, R.M.Z.G.; CAMPOS, P.M.B.G.M.; DIAS, J.R.; DEL LAMA, M.P.F.M.; PIVETTA, T.P., Formulação de carreadores lipídicos nanoestruturados e uso da mesma, Patente: BR 102014026499-0, 23 out, 2014.

GATTEFOSSÉ, EMULIUM MELLIFERA MB, Technical Data Sheet. M/S. GATTEFOSSE SAS, France. 2017

GAZIM, Z. C.; REZENDE, C. M.; FRAGA, S. R.; SVIDZINSKI, T. I E.; CORTEZ, D. A. G; Antifungal activity of the essential oil from *Calendula officinalis* l. (asteraceae) growing in Brazil; Brazilian Journal of Microbiology, v.39, p.61-63, 2008.

GIANETI, M. D., Estabilidade e eficácia clínica de formulações dermocosméticas contendo filtro solares, vitaminas lipossolúveis e extrato de *Ginkgo biloba* e algas marinhas vermelhas, Tese de Doutorado, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2013.

GILBERT, L., SAVARY, G., GRISEL, M., & PICARD, C., Predicting sensory texture properties of cosmetic emulsions by physical measurements. Chemometrics and intelligent laboratory systems, v. 124, p. 21-31, 2013.

GNIADECKA, M.; GNIADECKI, R.; SERUP, J.; SONDERGAARD, J. Ultrasound structure and digital image analysis of the subepidermal low echogenic band in aged human skin: Diurnal changes and interindividual variability. J. Invest. Dermatol., v.102, p.362–365, 1994.

GLASAUER, A.; CHANDEL, N.S.; Targeting antioxidants for cancer therapy, *Biochem. Pharmacol.* v.92, p.90–101, 2014.

GOKÇE, E. H., YAPAR, E. A., TANRIVERDI, S. T., & ÖZER, Ö., Nanocarriers in cosmetology. In *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics* William Andrew Publishing, p. 363- 393, 2016.

GONÇALVES, G. M. S., & CAMPOS, P. M. B. G. M. Aplicação de métodos de biofísica no estudo da eficácia de produtos dermocosméticos. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.45, n.1, p.1-10, 2009.

GUARATINI, T., MEDEIROS, M. H., & COLEPICOLO, P. Antioxidantes na manutenção do equilíbrio redox cutâneo: uso e avaliação de sua eficácia. *Química Nova*, v.30, n.1, p.206, 2007.

GUNSTONE, F.D., *Vegetable Oils in Food Technology Composition, Properties and Uses*, Willy-Blackwell, CRC Press, p.291-343, 2011.

GONZÁLEZ S, FERNÁNDEZ-LORENTE M, GILABERTE-CALZADA Y. The latest on skin photoprotection. *Clin Dermatol.*; v.26: p.614-26, 2008.

HAN, S. B.; KWON, S. S.; JEONG, Y. M.; YU, E. R.; PARK, S. N., Physical characterization and in vitro skin permeation of solid lipid nanoparticles for transdermal delivery of quercetina. *International Journal of Cosmetic Science*, v. 36, p. 588-597, 2014.

HAO, J., GUO, B., YU, S., ZHANG, W., ZHANG, D., WANG, J., & WANG, Y. Encapsulation of the flavonoid quercetin with chitosan-coated nano-liposomes. *LWT-Food Science and Technology*, v.85, p.37-44, 2017.

HANASAKI, Y.; OGAWA, S.; FUKUI, S. The correlation between active oxygen scavenging and antioxidative effects of flavonoids. *Free Radic. Biol. Med.*, New York, v. 16, p. 845-850, 1994.

HATAHET, T., MORILLE, M., HOMMOSS, A., DEVOISSELLE, J.M., MÜLLER, R.H., BÉGU, S., Quercetin topical application, from conventional dosage forms to nanodosage forms. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* V.108, p.41–53, 2016.

HEERFORDT, I. M., TORSNES, L. R., PHILIPSEN, P. A., & WULF, H. C., Sunscreen use optimized by two consecutive applications. *PloS one*, v. 13, n. 3, p. e0193916, 2018.

HEWITT, J., & DAHMS, G. H., Rheology-its effect on physical SPFs. *Soap Perfumery and Cosmetics*, v.69, v.3, p.23, 1996.

HILLEBRAND, G.G, LEVINE, M.J. AND MIYAMOTO, K. The age-dependent changes in skin condition in African Americans, Caucasians, East Asians, Indian Asians and Latinos. *IFSCC Mag.* v.4, p.259-266, 2001.

HUANG, J; WANG, Q; LI, T; XIA, N.; XIA, Q; Nanostructured lipid carrier (NLC) as a strategy for encapsulation of quercetin and linseed oil: Preparation and in vitro characterization studies; *Journal of Food Engineering*, v.215, p.1-12, 2017.

HUBER, P. Sensory measurement: evaluation and testing of cosmetic products. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*, p.617-633, 2017.

INCA. Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde. 2019. Brasília. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pele-melanoma>. Acesso 12 de maio. 2019.

INFANTE, V. H. P., CALIXTO, L. S., & CAMPOS, P. M. B. G. M., Comportamento de homens e mulheres quanto ao consumo de cosméticos e a importância na indicação de produtos e adesão ao tratamento. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v.8, n.2, p.134-141, 2016.

International Standard ISO 24444, In Vivo Determination of the Sun Protection Factor (SPF), 2010.

JOSE, J.; NETTO, G. Role of solid lipid nanoparticles as photoprotective agents in cosmetics. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 18, n. 1, p. 315-321, 2019.

JOSHAN, Deepinderjeet Singh; SINGH, Sachin Kumar. Investigational study of Juglans regia extract and quercetin against photoaging. *Biomedicine & Aging Pathology*, v.3, n.4, p.193-200, 2013.

JUNG, M.K., HUR, D.A., SONG, S.B., PARK, Y., KIM, T.S., BANG, S.I., KIM, S., SONG, H.K., PARK, H., CHO, D.H., Tannic acid and quercetin display a therapeutic effect in atopic dermatitis via suppression of angiogenesis and TARC expression in NC/Nga mice. *J. Invest. Dermatol.* V.130, p.1459–1463, 2010.

JUNQUEIRA, L. C., & CARNEIRO, J. *Histologia Básica*. 10ª. Ed. Guanabara Koogan SA., Rio.,2013.

JUNKER, J. P., PHILIP, J., KIWANUKA, E., HACKL, F., CATERSON, E. J., & ERIKSSON, E. Assessing quality of healing in skin: review of available methods and devices. *Wound Repair and Regeneration*, v.22, p.2-10, 2014.

KAMEL, R., & MOSTAFA, D. M., Rutin nanostructured lipid cosmeceutical preparation with sun protective potential. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.153, p.59-66, 2015.

KANTER, M., AKTAS, C., & ERBOGA, M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food and chemical toxicology*, v.50, n.3-4, p.719-725, 2012.

KHATYR, F., IMBERDIS, C., VESCOVO, P., VARCHON, D., & LAGARDE, J. M. Model of the viscoelastic behaviour of skin in vivo and study of anisotropy. *Skin research and technology*, v.10, n.2, p.96-103, (2004).

KHURY, E.; BORGES, E. Protetores solares. *Rev. Bras. Med.*, p. 4-18, 2013.

KORN, V.; SURBER, C.; IMANIDIS, G.; Skin surface topography and texture analysis of sun-exposed body sites in view of sunscreen application. *Skin pharmacology and physiology*, v. 29, n.6, p. 291-299, 2016.

LEE C.H.; MOTURI, V.; LEE, Y.; Thixotropic property in pharmaceutical formulations, *Journal of Controlled Release*, v.136 p.88–98, 2009.

LEMOES, C. N., PEREIRA, F., DALMOLIN, L. F., CUBAYACHI, C., RAMOS, D. N., & LOPEZ, R. F. Nanoparticles influence in skin penetration of drugs: In vitro and in vivo characterization. In *Nanostructures for the Engineering of Cells, Tissues and Organs* William Andrew Publishing., p. 187-248, 2018.

LÉVÊQUE, J.L.; XHAUFLAIRE, E.; PIERARD, G., Skin capacitance imaging, a new technique for investigating the skin surface. *European Journal of Dermatology*, v. 16, n. 5, p.500-6, 2006.

LIN, C.F., LEU, Y.L., AL-SUWAYEH, S.A., KU, M.C., HWANG, T.L., FANG, J.Y., Antiinflammatory activity and percutaneous absorption of quercetin and its polymethoxylated compound and glycosides: the relationships to chemical structures. *Eur. J. Pharm. Sci.* v.47, p.857–864, 2012.

LOHAN, S. B., MÜLLER, R., ALBRECHT, S., MINK, K., TSCHERCH, K., ISMAEEL, F., MEINKE, M. C., Free radicals induced by sunlight in different spectral regions–in vivo versus ex vivo study. *Experimental dermatology*, v.25, n.5, p.380-385, 2016.

LOO, C. H., BASRI, M., ISMAIL, R., LAU, H. L. N., TEJO, B. A., KANTHIMATHI, M. S., CHOO, Y. M., Effect of compositions in nanostructured lipid carriers (NLC) on skin hydration and occlusion. *Int J Nanomed.*, v.8, p.13, 2013.

LUBRIZOL, Permulen TR-2., Technical Data Sheet. Lubrizol Advanced Materials, Inc. USA, 2012.

LUKIC, M., JAKSIC, I., KRSTONOSIC, V., CEKIC, N., & SAVIC, S., A combined approach in characterization of an effective W/O hand cream: the influence of emollient on textural, sensorial and in vivo skin performance. *Int J Cosmet Sci.* v.34, n.2, p.140-149, 2012.

MACHADO, M.; HADGRAFT, J.; LANE, M.E. Assessment of the variation of skin barrier function with anatomic site, age, gender and ethnicity. *Int. J. Cosm. Sci.*, v.32, p.397-409, 2010.

MAIANI, S.; HODGSON, H. L.; KROL, E. S. “The UVA and aqueous stability of flavonoids is dependent on B-ring substitution”. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v.60, p.6966-6976, 2012.

MARCATO, P. D., Preparação, caracterização e aplicações em fármacos e cosméticos de nanopartículas lipídicas sólidas. *Revista Eletrônica de Farmácia*, v. 6, p. 01-37, 2009.

MARCATO, P. D., CAVERZAN, J., ROSSI-BERGMANN, B., PINTO, E. F., MACHADO, D., SILVA, R. A.; JUSTO, G. Z.; FERREIRA, C. V.; DURÁN, N., Nanostructured polymer and lipid carriers for sunscreen. Biological effects and skin permeation. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 11(3), 1880-1886. 2011.

MARTIN, A., Rheology, in: *Physical Pharmacy*, Martin, A.E., Ed., Fourth Ed. Lea and Febiger: Philadelphia. p.453-476, 1993.

MARTINE, A.P., MERCURIO, D.G., MAIA CAMPOS, P.M.B.G., Assessment of skin pigmentation by confocal microscopy: Influence of solar exposure and protection habits on cutaneous hyperchromias. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v.16, p.364-369, 2017.

MARTO, J., GOUVEIA, L. F., GONÇALVES, L., CHIARI-ANDRÉO, B. G., ISAAC, V., PINTO, P., Ribeiro, H. M., Design of novel starch-based Pickering emulsions as platforms for skin photoprotection. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.162, p.56-64, 2016.

MENON, G. K., KLIGMAN, A. M. Barrier functions of human skin: a holistic view. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 22, n. 4, p. 178–189, 2009.

MERCURIO, D. G.; MAIA-CAMPOS, P. M. B. G.; A importância da cosmetologia na qualidade de vida. *Caderno de Resumos*, 2009.

MERCURIO, D. G., & MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Reflectance confocal microscopy as a support for the clinical evaluation of the changes caused by aging skin. *Surg Cosmet Dermatol*, 7(3), 236-40, 2015.

MOMIC T., J. SAVIC, U. CERNIGOJ, P. TREBSE & V. VASIC, Collection of Czechoslovak Chemical Communications. V.72, n.11, p.1447-1460, 2007.

MONTANARI JUNIOR, I.; Aspectos do cultivo comercial de calêndula. *Revista Agroecológica*, v.1, n.2, p.24-25, 2000

MOREL, I., LESCOAT, G., COGREL, P., SERGENT, O., PASDELOUP, N., BRISSOT, P., CILLARD, P., CILLARD, J., Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem. Pharmacol.* v.45, p.13–19, 1993.

MÜLLER, R. H., SCHWARZ, C., MEHNERT, W., & LUCKS, J. S., Production of solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery. In *Proc Int Symp Control Rel Bioact Mater*, v.20, p. 480-1, 1993.

MÜLLER, R.H.; MADER, K.; GOHLA, S.; Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery — a review of the state of the art, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v.50 n.1, p.161–177, 2000.

MÜLLER, R. H., RADTKE, M., & WISSING, S. A., Nanostructured lipid matrices for improved microencapsulation of drugs. *International journal of pharmaceutics*, v.242, n.1-2, p.121-128, 2002.

MÜLLER RH, SHEGOKAR R, KECK CM., 20 years of lipid nanoparticles (SLN and NLC): present state of development and industrial applications. *Curr Drug Discov Technol*; v.8, p.207–27, 2011.

NAFISI, S., AND H. I. MAIBACH., Nanotechnology in cosmetics. *Cosmetic Science and Technology: Theoretical Principles and Applications*. V. 337. Elsevier, 2017.

NASERI N, VALIZADEH H, ZAKERI-MILANI P., Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers: structure, preparation and application. *Adv Pharm Bull*; v.5, v.3, p.305–13, 2015.

NESSEEM, D., Formulation of sunscreens with enhancement sun protection factor response based on solid lipid nanoparticles. *Int. J. Cosmet. Sci.* v.33, n.1, p.7079, 2011.

NGAN, C.L., BASRI, M., TRIPATHY, M., ABEDI, K.R., ABDUL-MALEK, E., Skin intervention of fullerene-integrated nanoemulsion in structural and collagen regeneration against skin aging. *Eur. J. Pharm. Sci.* V.70, p.22–28, 2015.

NIKKOL, Nikkomulse 41. Informe Técnico. Nikkol Chemicals Co. Ltd, Japan. 19 Nov. 2005

OKUNO, E. VILELA, M. A. C.; Radiação ultravioleta: características e efeitos. Editora Livraria da Física, 2005.

OSTERWALDER, U., SOHN, M., & HERZOG, B., Global state of sunscreens. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, v.30, n.2-3, p.62-80, 2014.

PALECO, R., VUČEN, S. R., CREAM, A. M., MOORE, A., & SCALIA, S, Enhancement of the in vitro penetration of quercetin through pig skin by combined microneedles and lipid microparticles. *International journal of pharmaceutics*, v.472, n.1-2, p.206-213, 2014.

PARDEIKE J, HOMMOSS A, MÜLLER RH., Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*; v.366, p.170–84, 2009.

PIÉRARD, G. E.; KHAZAKA, D.; KHAZAKA, G., Sunscreen remanence on the skin: a noninvasive real time in vivo spectral analysis assessing the quenching of specular ultraviolet A light reflectance. *Journal of cosmetic dermatology*, v. 15, n. 1, p. 3-9, 2016.

PISOSCHI, A.M.; POP, A.; The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review, *Eur. J. Med. Chem.* v.97, p.55–74, 2015.

Pivetta, T. P., Simões, S., Araújo, M. M., Carvalho, T., Arruda, C., & Marcato, P. D. Development of nanoparticles from natural lipids for topical delivery of thymol: Investigation of its anti-inflammatory properties. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 164, 281-290, 2018.

PIVETTA, T. P., SILVA, L. B., KAWAKAMI, C. M., ARAUJO, M. M., DEL LAMA, M. P. F., NAAL, R. M. Z., MARCATO, P. D., Topical formulation of quercetin encapsulated in natural lipid nanocarriers: Evaluation of biological properties and phototoxic effect. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, p.101148, 2019.

POOL, H.; QUINTANAR, D.; FIGUEROA, J. D., Antioxidant effects of quercetin and catechin encapsulated into PLGA nanoparticles. *Journal of Nanomaterials*, v. 2012.

POON, F.; KANG, S.; CHIEN, A. L. Mechanisms and treatments of photoaging. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine*, v. 31, n. 2, p. 65-74, 2015.

PUGLIA C, BLASI P, RIZZA L, SCHOUBBEN A, BONINA F, ROSSI C, Lipid nanoparticles for prolonged topical delivery: an in vitro and in vivo investigation. *Int J Pharm*; v.357, p.295–304, 2008.

RAHMAN, N. F. A.; BASRI, M.; RAHMAN, M. B. A.; RAHMAN, R. N. Z. R.; SALLEH, A. B., High yield lipase-catalyzed synthesis of Engkabang fat esters for the cosmetic industry. *Bioresource Technology*, v.102, p. 2168–2176, 2010.

RINNERTHALER, M., BISCHOF, J., STREUBEL, M., TROST, A., RICHTER, K., Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*, v.5, n.2, p.545-589, 2015.

ROBERTS, M.S.; MOHAMMED, Y.; PASTORE, M.N.; NAMJOSHI, S.; YOUSEF, S.; ALINAGHI, A.; HARIDASS, I.N.; ABD, E.; LEITE-SILVA, V.R.; BENSON, H.A.E.; GRICE, J.E., Topical and cutaneous delivery using nanosystems. *Journal of controlled release*, v.247, p.86-105, 2017.

RODRIGUES, P. O., Influência de diferentes sistemas de solventes no processo de extração de *Calendula officinalis* L. (Asteraceae). *Acta Farm. Bonaerense*, v.23, n.1, p27-31, 2004.

ROMANHOLE, R. C., ATAIDE, J. A., CEFALI, L. C., MORIEL, P., & MAZZOLA, P. G. Photostability study of commercial sunscreens submitted to artificial UV irradiation and/or fluorescent radiation. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v.162, p.45-49, 2016.

RUVOLO JR, E. C.; STAMATAS, G. N.; KOLLIAS, N. Skin viscoelasticity displays site-and age-dependent angular anisotropy. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 20, n. 6, p. 313-321, 2007.

SAEWAN, N., & JIMTAISON, A. Photoprotection of natural flavonoids. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v.3, n.9, p.129-141, 2013.

SAKAMOTO, K., LOCHHEAD, R., MAIBACH, H., & YAMASHITA, Y., *Cosmetic science and technology: theoretical principles and applications*. Elsevier, 2017.

SAMAKRADHAMRONGTHAI, R., THAKEOW, P., KOPERMSUB, P., & UTAMA-ANG, N. Application of multi-core encapsulated *Michelia alba* DC flavor powder in Thai steamed dessert (Nam Dok Mai). *Chiang Mai Journal of Science*, v.44, n.2, p.557-572, 2017.

SCALIA, S.; MEZZENA, M.; Incorporation of quercetin in lipid microparticles: Effect on photo- and chemical-stability, *J. Pharm. Biomed. Anal.* V.49, p.90–94, 2009.

SCALIA, S.; MEZZENA, M. Photostabilization effect of quercetin on the UV filter combination, butyl methoxydibenzoylmethane–octyl methoxycinnamate. *Photochemistry and photobiology*, v.86, n.2, p.273-278, 2010.

SCHALKA, S.; REIS, V.M.S., Fator de proteção solar: significado e controvérsias. *An. Bras. Dermatol.*, v.86, n.3, p.507-15, 2011.

SCHALKA, S., STEINER, D., RAVELLI, F. N., STEINER, T., TERENA, A. C., MARÇON, C. R., DUARTE, I., Brazilian consensus on photoprotection. *Anais brasileiros de dermatologia*, v.89, n.6, p.1-74, 2014.

SENGUPTA, S., BANERJEE, S., SINHA, B., & MUKHERJEE, B., Improved skin penetration using in situ nanoparticulate diclofenac diethylamine in hydrogel systems: in vitro and in vivo studies. *AAPS PharmSciTech*, v.17, n.2, p.307-317, 2016.

SIM, G.S., LEE, B.C., CHO, H.S., LEE, J.W., KIM, J.H., LEE, D.H., KIM, J.H., PYO, H.B., MOON, D.C., OH, K.W., YUN, Y.P., HONG, J.T., Structure activity relationship of antioxidative property of flavonoids and inhibitory effect on matrix metalloproteinase activity in UVA-irradiated human dermal fibroblast. *Arch. Pharm. Res.* V.30, p.290–298, 2007.

SHAATH, N. A. Ultraviolet Filters. *Photochem Photobiol Sci*, v.9, p.464-469, 2010.

SHIRATA, M. M. F.; CAMPOS, P. M. B. G. M., Importância do perfil de textura e sensorial no desenvolvimento de formulações cosméticas. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v. 8, n. 3, p. 223-230, 2016.

SINDHI, V.; GUPTA, V.; SHARMA, K.; BHATNAGAR, S.; KUMARI, R.; DHAKA, N.; Potential applications of antioxidants - A review, *J. Pharm. Res.* V.7, p.828–835, 2013.

SBD, Sociedade Brasileira de Dermatologia. Disponível em: <https://www.sbd.org.br>, Acesso em 29 de julho de 2019.

SOUTO, E. B., WISSING, S. A., BARBOSA, C. M., & MÜLLER, R. H. (2004). Evaluation of the physical stability of SLN and NLC before and after incorporation into hydrogel formulations. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 58(1), 83-90

SOUTO, E.B., MÜLLER, R.H., Lipid nanoparticles (solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers) for cosmetic, dermal, and transdermal applications. *Nanoparticulate Drug Delivery Systems. Informa Healthcare*, p. 213-233, 2007.

SOUZA, Carla. Desenvolvimento e avaliação da eficácia clínica de fotoprotetores com ação em toda a região do espectro solar. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2016.

SOUZA, C., & CAMPOS, P. M. M. Development and photoprotective effect of a sunscreen containing the antioxidants Spirulina and dimethylmethoxy chromanol on sun-induced skin damage. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.104, p.52-64., 2017.

STIEFEL, C.; SCHWACK, W, Photoprotection in changing times – UV filter efficacy and safety, sensitization processes and regulatory aspects. *Int. J. Cosm. Sci.*, v.37, p.2-30, 2015.

TAI, A., BIANCHINI, R., & JACHOWICZ, J. Texture analysis of cosmetic/pharmaceutical raw materials and formulations. *International journal of cosmetic science*, v.36, n.4, p.291-304, 2014.

TICHOTA, D.M., SILVA, A.C., SOUSA LOBO, J.M., AMARAL, M.H, Design, characterization, and clinical evaluation of argan oil nanostructured lipid carriers to improve skin hydration. *Int. J. Nanomedicine* v.9, p.3855–3864, 2014

UCHECHI, O., OGBONNA, J.D.N., ATTAMA, A.A., Nanoparticles for dermal and transdermal drug delivery. *Appl. Nanotechnol. Drug Deliv. InTech* p.193–235, 2014.

UNER, M.; RADTKE, M.; WISSING, S. A., Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*, American Scientific Publishers, v.10, p.43-56, 2007.

VICENTINI, F.T.M.C., SIMI, T.R.M., DEL CIAMPO, J.O., WOLGA, N.O., PITOL, D.L., IYOMASA, M.M., BENTLEY, M.V.L.B., FONSECA, M.J.V., Quercetin in w/o microemulsion: In vitro and in vivo skin penetration and efficacy against UVB-induced skin damages evaluated in vivo. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* v.69, p.948–957. 2008.

VICENTINI, F. T. M. C. Efeito fotoquimioprotetor de quercetina incorporada em microemulsão contra os danos na pele causados pela radiação ultravioleta. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2009.

VICENTINI, F.T.M.C., FONSECA, Y.M., PITOL, D.L., IYOMASA, M.M., BENTLEY, M.V.L.B., FONSECA, M.J. V, Evaluation of protective effect of a water-in-oil microemulsion incorporating quercetin against UVB-induced damage in hairless mice skin. *J. Pharm. Pharm. Sci.* v.13, p.274–285, 2010.

VICENTINI, F.T.M.C., HE, T., SHAO, Y., FONSECA, M.J.V., VERRI, W.A., FISHER, G.J., XU, Y., Quercetin inhibits UV irradiation-induced inflammatory cytokine production in primary human keratinocytes by suppressing NF- κ B pathway. *J. Dermatol. Sci.* V.61, p.162–168, 2011.

VITORINO, C., ALMEIDA, J., GONÇALVES, L. M., ALMEIDA, A. J., SOUSA, J. J., & PAIS, A. A. C. C., Co-encapsulating nanostructured lipid carriers for transdermal application: from experimental design to the molecular detail. *Journal of controlled release*, v.167, n.3, p.301-314, 2013.

WANG, S.Q.; BALAGULA, Y.; OSTERWALDER, U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol. Ther.*, v.23, n.1, p.31-47, 2010.

WILSON, B. D., MOON, S., & ARMSTRONG, F., Comprehensive review of ultraviolet radiation and the current status on sunscreens. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*, v.5, n.9, p.18, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE), Disponível em: <https://www.who.int/uv/en/>. Acesso em agosto de 2019.

WU, C. H., SHIEH, T. M., WANG, K. L., HUANG, T. C., & HSIA, S. M. Quercetin, a main flavonoid in onion, inhibits the PGF₂a-induced uterine contraction in vitro and in vitro and in vivo. *Journal of Functional Foods*, v.19, p.495-504, 2015.

XHAUFLAIRE-UHODA E, PIÉRARD GE., Skin capacitance imaging. In: Barel AO, Paye M, Maibach HI, editors. *Handbook of cosmetic science and technology*. New York: Informa; p.141–9, 2009.

ZHENG, M., FALKEBORG, M., ZHENG, Y., YANG, T., & XU, X., Formulation and characterization of nanostructured lipid carriers containing a mixed lipids core. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, v.430, p.76-84, 2013.

ZHU, X., ZENG, X., ZHANG, X., CAO, W., WANG, Y., CHEN, H., HE, S., The effects of quercetin-loaded PLGA-TPGS nanoparticles on ultraviolet B-induced skin damages in vivo. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, v. 12, n. 3, p. 623-632, 2016.

ZIELINSKA, A.; NOWAK, I., Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers as novel carriers for cosmetic ingredients. In: *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics*. William Andrew Publishing, p. 231-255, 2016

ZUANAZZI, J., & MONTANHA, J. A. Flavonoides. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. SIMÕES, CMO et al. 5ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, p.45-74, 2003.