



 bluepharma

  
FARMÁCIA MOÇO

Cecília Morgado Dias de Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens Moleculares em Anti-envelhecimento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Maria do Carmo Almeida Moço, do Dr. João Miguel Agante Reis Pancas e da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Cecília Morgado Dias de Carvalho

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas Abordagens Moleculares em Anti-envelhecimento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, respetivamente, da Dra. Maria do Carmo Almeida Moço, do Dr. João Miguel Agante Reis Pancas e da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cecília Morgado Dias de Carvalho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012143545, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Novas abordagens moleculares em anti-envelhecimento” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 12 de setembro de 2017.

Cecília Morgado Dias de Carvalho

## **Agradecimentos**

Um percurso desta natureza é moldado pelos pontos altos e baixos que permitiram chegar a esta etapa final. A todos, sem exceção, os que com mais ou menos destaque me ajudaram a que os momentos altos tenham superado os baixos, o meu sincero agradecimento.

De uma forma particular, quero agradecer à Bluepharma e à Farmácia Moço pela confiança depositada em mim, aos seus colaboradores que me acompanharam ao longo dos estágios e à Professora Doutora Maria Manuel Silva pelo apoio e pela oportunidade.

## ÍNDICE

RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA.....	6
Abreviaturas .....	7
A) Introdução.....	8
B) Análise SWOT.....	9
1. Pontos Fortes.....	9
2. Pontos Fracos .....	14
3. Oportunidades.....	16
4. Ameaças .....	17
C) Casos Práticos.....	19
1. Caso 1.....	19
2. Caso 2.....	19
3. Caso 3.....	20
D) Considerações Finais.....	21
Referências Bibliográficas .....	22
RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA .....	23
Abreviaturas .....	24
A) Introdução.....	25
B) Análise SWOT.....	25
1. Pontos Fortes.....	26
2. Pontos Fracos .....	32
3. Oportunidades.....	32
4. Ameaças .....	33
C) Considerações Finais .....	34
Referências Bibliográficas .....	35
Anexo I.....	36
Anexo II.....	37
NOVAS ABORDAGENS MOLECULARES EM ANTI-ENVELHECIMENTO .....	38
Abreviaturas .....	39
Resumo.....	41
Abstract.....	41

A) Introdução.....	42
1. Envelhecimento cutâneo.....	43
2. Mecanismos de envelhecimento da pele.....	46
B) Prevenção do envelhecimento cutâneo.....	48
1. Proteção solar.....	48
2. Hidratação.....	48
C) Tratamento do envelhecimento cutâneo.....	50
1. Retinoides.....	50
2. Alfa-hidroxiácidos.....	51
3. Antioxidantes tópicos.....	52
4. Péptidos.....	54
5. Fatores de crescimento.....	56
6. Extratos de células estaminais.....	57
7. Compostos derivados de plantas.....	58
8. Compostos produzidos por microrganismos marinhos.....	62
9. Formulações comercializadas.....	64
D) Considerações Finais.....	66
Referências Bibliográficas.....	68

## **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

## **Abreviaturas**

**DCI** - Denominação Comum Internacional

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** - Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

**MSRM** - Medicamento Sujeito a Receita Médica

**PVP** - Preço de Venda ao Público

**SWOT** - *Strengths* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades), *Threats* (ameaças)

## **A) Introdução**

A farmácia comunitária é o estabelecimento de prestação de cuidados de saúde mais acessível ao doente e caracteriza-se por uma diferenciação técnico-científica elevada.

O farmacêutico, enquanto agente de saúde pública, tem como principal responsabilidade a “saúde e o bem-estar do doente e da população em geral”.<sup>1</sup> O principal objetivo do farmacêutico numa farmácia comunitária, no papel de especialista do medicamento, é efetuar uma cedência de medicamentos que minimize o risco de uso dos mesmos, garantindo, assim, uma redução da morbilidade/mortalidade causadas pelo uso indevido de medicamentos.<sup>2</sup>

A grande maioria da classe farmacêutica trabalha nestes estabelecimentos sendo, portanto, o local com maior visibilidade da profissão farmacêutica.

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pressupõe a realização de um estágio curricular em Farmácia Comunitária. Este estágio marca a passagem da teoria académica, que recebemos durante o curso, à prática profissional, permitindo uma consolidação dos conhecimentos adquiridos e o desenvolvimento de competências não exigidas ao longo do curso e essenciais à profissão. Esta etapa final do MICF dá-nos a oportunidade de estar num contexto real e permite consolidar uma parte crucial da atividade farmacêutica, o contacto direto com os utentes.<sup>1</sup>

Na verdade, a minha primeira experiência em farmácia comunitária deu-se sob a forma de um estágio de verão realizado num meio pequeno, caracterizado por uma menor diversidade de utentes. Deste modo, e de forma a complementar a minha formação num meio diferente, com todas as experiências alternativas que isso acarreta, optei por estagiar num ambiente citadino, onde o leque de utentes é mais heterogéneo. Assim, o estágio na Farmácia Moço, situada no centro da cidade de Coimbra, permitiu por em prática algum conhecimento adquirido de uma forma mais abrangente e intensa, devido ao mencionado anteriormente e ao maior fluxo de clientes, possibilitando assim a obtenção de uma visão e experiência bastante mais alargada do trabalho realizado numa farmácia comunitária.

## B) Análise SWOT

Tabela I Análise SWOT relativa ao estágio em Farmácia Comunitária.

	Positivos	Negativos
Internos	<p><b>PONTOS FORTES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Integração na equipa e ambiente de trabalho;</li> <li>▪ Localização e diversidade de utentes;</li> <li>▪ Diversidade de funções executadas;</li> <li>▪ Contacto com todos os tipos de receituário;</li> <li>▪ Dermocosmética;</li> <li>▪ Ortopedia;</li> <li>▪ Número de estagiários;</li> <li>▪ Sifarma 2000®.</li> </ul>	<p><b>PONTOS FRACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Insegurança inicial no atendimento;</li> <li>▪ Elevado número de campanhas promocionais;</li> <li>▪ Associação do princípio ativo ao nome de marca;</li> <li>▪ Áreas de conhecimento limitado.</li> </ul>
Externos	<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Desenvolvimento da vertente social e humana da profissão;</li> <li>▪ Formação contínua;</li> <li>▪ Aplicação de conhecimentos teóricos e desenvolvimento do aconselhamento farmacêutico.</li> </ul>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Alterações constantes;</li> <li>▪ Estabelecimentos de venda de MNSRM.</li> </ul>

### I. Pontos Fortes

#### I.1. Integração na equipa e ambiente de trabalho

A equipa técnica da Farmácia Moço é constituída por farmacêuticos e técnicos de farmácia cuja cooperação e boa disposição culminam num ambiente de trabalho favorável e num excelente serviço prestado aos clientes.

Esta equipa é bastante jovem e acessível, tendo-se demonstrado sempre disponível para explicar o modo de funcionamento da farmácia e para esclarecer quaisquer dúvidas. Para além de toda a aprendizagem proporcionada, não faltaram momentos de boa disposição e

descontração que facilitaram a minha integração e me fizeram rapidamente sentir parte da equipa.

## **1.2. Localização e diversidade de utentes**

A Farmácia Moço tem uma grande afluência de público por diversas razões, tais como: a sua localização privilegiada, a facilidade em estacionar em local próximo, o horário de funcionamento (aberta até às 21h30) e a elevada qualidade do atendimento e aconselhamento farmacêutico.

Os fatores enunciados anteriormente resultam num elevado número de utentes fidelizados. Para além disso, o facto de a farmácia se localizar junto a uma das vias rápidas da cidade, apela a uma grande quantidade de clientes que, vivendo longe, optam por utilizar esta farmácia quando estão de passagem, ao invés de se deslocarem a uma propositadamente.

Devido a todas estas condições, no atendimento ao público, tive a oportunidade de contactar com uma grande variedade de casos, o que se revelou uma experiência bastante enriquecedora e formativa. Por outro lado, como se trata de uma farmácia com uma grande quantidade de clientes, a ocorrência de filas de espera acontece com alguma frequência. Isto permitiu-me ganhar experiência no atendimento ao público em situações de maior tensão, onde foi necessário apressar o atendimento sem reduzir a qualidade do mesmo.

## **1.3. Diversidade de funções executadas**

### **1.3.1. Gestão de Produtos/Encomendas**

Na fase inicial do estágio fiquei responsável pela receção, organização, arrumação e devolução de encomendas. Considero que esta foi uma fase crucial do meu estágio uma vez que permitiu uma familiarização com os produtos da farmácia antes de passar ao atendimento.

### **1.3.2. Revisão de receituário e faturação**

A revisão de receitas é uma atividade de *backoffice* bastante relevante. Esta consiste numa verificação da data de validade, da assinatura do médico prescriptor e respetiva vinheta (quando aplicável), do regime de comparticipação aplicado e respetiva faturação e da assinatura do utente. Após estes passos é necessário carimbar, rubricar e datar cada receita e organizá-las por lote.

Idealmente executar-se-iam todas estas tarefas durante o atendimento. No entanto, isso raramente é possível pelo que se vão acumulando receitas que devem ser revistas no final do

dia. A quantidade de receitas com necessidade de ser sujeitas a este processo reduziu drasticamente com as receitas desmaterializadas que facilitam muito esta tarefa.

### **1.3.3. Criação de lineares e campanhas promocionais**

A elaboração de lineares e montras é um aspeto muito importante numa farmácia sendo essencial para chamar a atenção do utente para determinados produtos ou campanhas promocionais.

Durante o estágio tive a possibilidade de reorganizar alguns lineares, com o auxílio de colaboradores da farmácia, o que me permitiu relembrar e pôr em prática alguns conceitos abordados nas cadeiras de Organização e Gestão Farmacêutica e *Marketing* e Comunicação.

No decorrer do meu estágio ocorreu uma grande quantidade de campanhas promocionais em gamas de protetores solares promovidas por diversas marcas de dermocosmética. Isto ajudou a perceber a forma de funcionamento destas campanhas e quais são as implicações para as farmácias. Permitiu também verificar a importância de uma boa formação em *Marketing* para os responsáveis por essas tarefas neste tipo de estabelecimentos. Ainda assim, muitos dos materiais de *Merchandising* são enviados pelos laboratórios tornando os lineares mais apelativos e facilitando bastante esta tarefa.

### **1.3.4. Preparação de Manipulados**

De acordo com o Decreto-Lei nº 95/2004 de 22 de Abril<sup>3</sup>, a preparação de medicamentos manipulados é da inteira responsabilidade da profissão farmacêutica. Apesar de representar uma exceção, “só podendo realizar-se se não existir no mercado especialidade farmacêutica com igual dosagem ou apresentada sob a forma farmacêutica pretendida”<sup>3</sup> e apenas em casos de aplicação cutânea e para ajuste de doses em pediatria ou para doentes com uma alteração na via de administração ou na farmacocinética, a preparação de manipulados continua a ser necessária.

A Farmácia Moço recebe, com alguma frequência, pedidos de preparação de manipulados. No entanto, a dificuldade de aquisição de matérias-primas é muitas vezes um obstáculo à preparação destes. Para que se possa garantir a padronização da formulação e assegurar a sua qualidade consultam-se a “Farmacopeia Portuguesa” e o “Formulário Galénico Português”.<sup>4</sup> Tive a sorte de poder acompanhar algumas destas preparações e de contribuir para as mesmas (nomeadamente, uma suspensão oral de espirolactona, uma solução alcoólica de ácido bórico à saturação e uma pomada salicilada com ureia) o que me deu a possibilidade de fazer uma breve revisão de alguns conhecimentos adquiridos nas cadeiras de Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Considero ainda que o contacto

com esta atividade foi muito relevante pois permitiu-me ficar a conhecer algumas exigências legais que lhe estão associadas.

### **1.3.5. Atendimento ao público**

O atendimento é um dos aspetos mais relevantes e mais desafiantes do estágio curricular pois é a primeira vez que estamos em contacto direto com os utentes. O atendimento requer um domínio das matérias abordadas ao longo do curso, tornando-se um dos aspetos mais desafiantes do estágio e que permite uma maior consolidação dos conhecimentos adquiridos, exigindo uma atualização permanente dos mesmos.

A farmácia é o local de eleição quando o utente pretende solucionar um problema de saúde de forma rápida e eficaz. Por vezes o utente nem necessita de nenhum tipo de medicação, precisa somente de mais informação ou de alguém que o saiba aconselhar e/ou motivar a alterar hábitos de vida.

O farmacêutico é o profissional de saúde indicado para este tipo de situações, fazendo-o através de conselhos orais ou escritos como folhetos com informação ou apresentação de medidas não farmacológicas que melhorem a vida do utente. O farmacêutico tem ainda de ter a capacidade de distinguir situações em que será necessário a utilização de algum medicamento ou em que se torna indispensável uma ida ao médico.

Tanto na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia, o aconselhamento farmacêutico é de extrema importância. Como profissionais do medicamento devemos esclarecer as dúvidas do utente relativamente à medicação que toma ou que vai iniciar e garantir um uso correto da mesma (posologia, indicação terapêutica, modo de administração, etc.).<sup>5</sup> O farmacêutico deve ainda estar preparado para aconselhar produtos de saúde e bem-estar.

Rapidamente fui incentivada a ir para o balcão, tendo sido confrontada com todo o tipo de situações. Numa fase inicial, fui acompanhada por outro colaborador para garantir um atendimento correto e completo. Posteriormente foi-me dada autonomia, sendo que por vezes necessitei de pedir conselhos a quem tinha mais experiência.

É de evidenciar toda a ajuda prestada pela equipa, que esteve sempre disponível para ajudar e esclarecer dúvidas. Destaco também a confiança que depositaram em mim através da autonomia que me concederam na elaboração das tarefas.

#### **1.4. Contacto com todos os tipos de receituário**

Apesar de a tendência ser para o aumento da prescrição através de receita desmaterializada, segundo a portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro<sup>6</sup>, ao longo do meu estágio tive a possibilidade de estar em contacto com todo o tipo de receitas (prescrição manual, prescrição eletrónica com materialização de receita e prescrição eletrónica com desmaterialização de receita).<sup>7</sup>

Constatei que de facto a Receita Sem Papel é uma grande mais-valia, uma vez que evita muitos erros associados à dispensa dos medicamentos. Ainda assim, o contacto com a receita manual e a receita eletrónica materializada foi importante na medida em que permitiu ficar a conhecer alguns regimes de comparticipação.

#### **1.5. Dermocosmética**

A dermocosmética é uma área com importância crescente nas farmácias comunitárias uma vez que são cada vez mais as pessoas que se dirigem à farmácia em busca de conselhos para tratar problemas de pele.

Na Farmácia Moço são variadíssimas as marcas de dermocosmética presentes, destacando-se *Martiderm*, *Lierac*, *Bioderma*, *Uriage*, *L'oreal (Vichy e La Roche Posay)*, *Isdin*, entre outras. A princípio, e por se tratar de muita informação nova, a existência de todas estas marcas constituiu um pequeno entrave. No entanto, a ajuda da equipa técnica e de algumas formações permitiu-me conhecer melhor as marcas e os diversos produtos, o que ajudou a ultrapassar esse obstáculo e se tornou uma mais-valia.

#### **1.6. Ortopedia**

A Farmácia Moço é muito solicitada para a aquisição de meias de compressão aconselhadas por médicos. Durante o atendimento ao público tive a oportunidade de dispensar várias meias de compressão, sendo que para efetuar a cedência das mesmas é necessário fazer algumas medições da perna do utente. É crucial que esta medição esteja correta uma vez que se o tamanho cedido não for ajustado à pessoa, a meia não vai exercer o efeito pretendido e pode tornar-se desconfortável levando a uma não utilização das mesmas.

#### **1.7. Número de Estagiários**

A Farmácia Moço aceita no máximo dois estagiários em simultâneo. Adicionalmente, os estagiários não iniciam o estágio na mesma época, ou seja, não há nenhum momento em que

esteja mais de uma pessoa a trabalhar na farmácia que não conheça o seu modo de funcionamento.

Penso que isto é um aspeto muito positivo uma vez que permite um maior acompanhamento do estagiário que se manifesta numa aprendizagem mais rápida e eficaz.

### **1.8. Sifarma 2000®**

O sistema informático utilizado na Farmácia Moço é o Sifarma 2000®. Previamente, já havia tido a oportunidade de estar em contacto com este sistema durante um estágio de Verão e também numa formação organizada pelo Núcleo de Estudantes de Farmácia. Ainda assim, quando iniciei o estágio curricular, os meus conhecimentos do *software* eram bastante limitados devido à enorme variedade de funções que este apresenta.

O estágio revelou-se fundamental para me familiarizar com uma grande quantidade de funções do Sifarma 2000® e obter um conhecimento mais aprofundado do *software* mais utilizado nas farmácias a nível nacional.<sup>8</sup>

## **2. Pontos Fracos**

### **2.1. Insegurança inicial no atendimento**

Antes de iniciar o estágio a minha experiência no atendimento ao público era praticamente nula pelo que o contacto inicial com o público foi acompanhado de muito nervosismo, insegurança derivada da falta de confiança nas minhas capacidades e ansiedade devido às inúmeras situações com que me poderia deparar e receio de não as saber resolver. No entanto, penso que este tipo de sensações é natural quando se inicia uma nova atividade e, apesar de ter sido um grande obstáculo a princípio, a vontade de o superar foi um grande incentivo para conhecer, aprender e ganhar mais autonomia.

Ao longo do estágio, o que me deixou mais insegura e me pôs mais à prova foram os casos de aconselhamento de MNSRM e de medicamentos de dispensa exclusiva em farmácia para prevenção ou tratamento de sintomas ou afeções não complicadas. Esta dificuldade decorreu maioritariamente da grande variedade de produtos existentes na farmácia e da falta de conhecimento dos mesmos.

A prática e a ajuda da equipa técnica levaram a uma evolução nesta vertente. Ainda assim, ficou a noção que para responder a todas as situações é essencial uma prática diária e um estudo contínuo.

## **2.2. Elevado número de campanhas promocionais**

No decorrer do estágio houve uma enorme variedade de campanhas promocionais organizadas pelas mais variadas marcas. Penso que esta situação se tornou num ponto fraco do meu estágio uma vez que constituiu um ainda maior influxo de dados para assimilar a juntar à já elevada quantidade de informação que era necessário saber sobre cada produto. Assim, a maior quantidade de informação derivada das campanhas promocionais veio dificultar ainda mais os atendimentos.

A grande quantidade de campanhas promocionais, apesar de monetariamente benéficas, nem sempre se revela vantajosa para o utente uma vez que o excesso de informação o deixa desorientado.

## **2.3. Associação do princípio ativo ao nome de marca**

Durante o MICF, o contacto com nomes comerciais de medicamentos é extremamente reduzido. Isto tornou-se numa das maiores dificuldades com que me deparei quando cheguei à farmácia e no atendimento quando me solicitavam medicamentos com nomes que me eram desconhecidos.

O mês inicial que passei no *backoffice* em contacto com os medicamentos, foi muito útil para ajudar a superar esta dificuldade. Ainda assim, e devido à enorme diversidade de produtos, quando passei para o atendimento esta lacuna não estava totalmente ultrapassada. Com o decorrer do estágio, com o contacto com os medicamentos e com a experiência ao balcão esta dificuldade começou a ser superada.

A obrigatoriedade de prescrição por denominação comum internacional (DCI) segundo a Lei nº 11/2012 de 8 de março<sup>9</sup> também se revelou uma grande ajuda para superar esta dificuldade uma vez que saber o nome do princípio ativo facilita a associação ao grupo farmacêutico a que pertence.

## **2.4. Áreas de conhecimento limitado**

O MICF é um curso que aborda uma grande variedade de temáticas. No entanto, penso que a formação poderia ter um maior enfoque em farmácia comunitária, visto que a grande maioria dos farmacêuticos trabalha nestes postos.

As lacunas em diversas áreas, como são os casos da veterinária, dermocosmética, fitoterapia e dispositivos médicos, foram colocadas em evidência desde o início do trabalho na farmácia.

Apesar de termos cadeiras que abordam estes temas, devido à grande extensão dos mesmos, não é possível o aprofundamento dos conhecimentos necessários ao trabalho em farmácia comunitária.

### **3. Oportunidades**

#### **3.1. Desenvolvimento da vertente social e humana da profissão**

O farmacêutico, como agente de saúde pública, necessita de ter uma boa capacidade comunicativa de forma a conseguir passar as ideias de forma correta ao utente. Essa capacidade deve ser adaptativa em função da pessoa com que se pretende comunicar, sendo isto algo que apenas se consegue desenvolver através da prática.

Devido à enorme variedade de utentes que frequentam a Farmácia Moço, tive a oportunidade de lidar com diversas situações durante o atendimento. Isto permitiu-me desenvolver a capacidade de comunicação com o utente e contactar com uma grande variedade de exemplos práticos que certamente me irão ser muito úteis no futuro.

#### **3.2. Formação Contínua**

O farmacêutico, para que possa exercer corretamente a sua profissão, deve estar sujeito a uma formação contínua pois, para prestar um serviço de qualidade, tem de atualizar constantemente os seus conhecimentos no que toca a avanços científicos, tecnológicos e comerciais na área da saúde.

Muitas indústrias farmacêuticas e marcas de dermocosmética organizam formações ou enviam delegados de informação médica às farmácias. Estes são responsáveis por dar a conhecer os seus produtos, o que acaba por ser vantajoso para os farmacêuticos e ajuda a manter uma formação contínua.

Durante o estágio foram muitos os delegados de informação médica que se deslocaram à farmácia. Nestas visitas, tive a possibilidade de assistir a pequenas formações facultadas pelos mesmos, em que estes nos transmitiam informações mais pormenorizadas dos produtos tais como o seu efeito terapêutico, as vantagens relativamente a produtos concorrentes, o modo de utilização, as circunstâncias adequadas ao aconselhamento, etc..

Para além disto, houve também formações organizadas por diversas indústrias farmacêuticas e marcas de dermocosmética, às quais tive a oportunidade de me deslocar e que me ajudaram a conhecer melhor os seus produtos. Estas formações permitiram adquirir conhecimentos e colmatar algumas lacunas em áreas como a dermocosmética, suplementação alimentar, dispositivos médicos e até mesmo em MNSRM.

O meu estágio decorreu numa época de grande procura de protetores solares e outros produtos relacionados com a exposição solar. Por esta razão, tive a oportunidade de participar em diversas formações com foco nesses produtos, organizadas por várias marcas. Com estas formações adquiri conhecimentos que me foram muito úteis no aconselhamento, tornando-o mais completo e adequado a cada utente tendo em conta o seu tipo de pele, a idade e a preocupação de cada utente (como por exemplo prevenir o aparecimento de manchas).

### **3.3. Aplicação de conhecimentos teóricos e desenvolvimento do aconselhamento farmacêutico**

O MICF é um curso extremamente abrangente e multidisciplinar. Ao longo deste estágio, muitos dos conhecimentos teóricos adquiridos durante o curso foram extremamente úteis, nomeadamente no que respeita a cadeiras como Farmacologia, Farmacoterapia, Intervenção Farmacêutica em Auto-Cuidados de Saúde e Farmacoterapia e Farmácia Clínica.

O estágio, principalmente durante o atendimento ao público, proporcionou-me a oportunidade de colocar em prática os conhecimentos adquiridos e a consolidação dos mesmos. Foi bastante satisfatório ver como um farmacêutico pode ajudar os seus utentes utilizando aquilo que aprendeu na Faculdade de Farmácia e observar o modo como a teórica auxilia a prática.

Adicionalmente, este estágio concedeu-me a oportunidade de desenvolver o aconselhamento farmacêutico, que é tão importante para a profissão.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Alterações constantes**

Ao longo do estágio, ao dar entrada de encomendas, foram diversas as ocasiões em que me deparei com alterações no PVP (preço de venda ao público) dos medicamentos marcados. Esta constante alteração dos preços conduz a um clima de insegurança por parte de alguns utentes que julgam que a farmácia é a responsável pela variabilidade dos preços.

No caso de produtos de venda livre (não marcados) a variação de preço também é constante, o que exige um controlo apertado do PVP para que margem de lucro se mantenha e para que não haja produtos iguais marcados a PVP diferentes. Num ambiente de cidade, como é o caso da Farmácia Moço, estes preços são muito mais competitivos uma vez que os utentes têm a possibilidade de adquirir os produtos em múltiplos locais e, por essa razão, estão muito mais alerta para o PVP dos produtos.

A conjuntura económica atual do país é o principal contributo para este tipo de problemas. O reduzido poder de compra de grande parte dos portugueses faz com que estes tenham uma extrema atenção às variações de preço, ainda que estas sejam pequenas.

Por outro lado, apesar de numa escala mais reduzida, também se vão verificando algumas alterações ao *design* das caixas de medicamentos ou dos próprios comprimidos. Estes casos podem tornar-se problemáticos, principalmente com doentes idosos, que muitas vezes estão polimedicados e apresentam um nível de escolaridade reduzido, fazendo a distinção da sua medicação através da cor e/ou forma dos comprimidos e da caixa (agravados ainda pela enorme diversidade de laboratórios de genéricos). Estas situações necessitam de um olhar atento por parte do farmacêutico, para que possa alertar essas pessoas, de modo a tentar evitar casos potencialmente críticos. Para além disso, estas ocorrências geram alguma desconfiança por parte dos utentes, o que leva a que por vezes seja necessário solicitar a ajuda de um farmacêutico já seu conhecido, que confirme essa informação.

#### **4.2. Estabelecimentos de venda de MNSRM e vendas *online***

A abertura de postos de venda de MNSRM e a venda *online* de suplementos alimentares e produtos de saúde e bem-estar são uma realidade com que nos temos deparado e que constitui, quer queiramos quer não, uma ameaça às farmácias. Para além de um impacto a nível económico para as farmácias, esta realidade tem ainda um impacto a um nível de responsabilidade profissional.

O aumento da concorrência neste tipo de produtos leva a uma diminuição das já reduzidas margens de lucro, o que se traduz numa dificuldade crescente na manutenção da rentabilidade das farmácias e exige uma gestão minuciosa das mesmas.

## **C) Casos Práticos**

### **1. Caso 1**

Uma senhora com idade compreendida entre os 50 e os 60 anos dirigiu-se à farmácia com uma prescrição médica que contemplava ezetimiba 10mg e pitavastatina 4mg. Questionei a senhora se se tratava de medicação habitual, tendo ela respondido positivamente para a pitavastatina, mas que a ezetimiba seria a primeira vez. Resolvi então questioná-la sobre qual a razão de iniciar esta nova terapêutica. A utente explicou-me que inicialmente a pitavastatina tinha bons resultados e que por si só era suficiente para manter os níveis de colesterol estáveis e dentro do intervalo pretendido, mas que recentemente o nível de colesterol tinha voltado a subir e que por essa razão o médico lhe tinha prescrito a ezetimiba. Perguntei então à utente se sabia como tomar os medicamentos em causa. Ela afirmou que não sabia como tomar a ezetimiba e que costumava tomar a pitavastatina depois de almoço. Estranhei esta resposta e resolvi tentar perceber o porquê de ela tomar a pitavastatina a essa hora e não à noite como seria de esperar. A senhora explicou-me que inicialmente tomava o medicamento à noite, mas que este lhe provocava indisposição ao deitar e que, portanto, nos meses recentes o tinha passado a tomar depois do almoço. Posto isto, tentei explicar à senhora que muito provavelmente os níveis de colesterol tinham aumentado devido à alteração da hora da toma da pitavastatina, que deve ser preferencialmente tomada à noite devido ao ciclo circadiano do metabolismo lipídico. Ela confirmou-me que só se tinha apercebido da alteração dos níveis de colesterol após a mudança da hora da toma. Aconselhei-a a voltar ao médico e explicar-lhe a situação pois, se iniciasse a toma de um protetor gástrico (que me confirmou que ainda não tomava) conseguiria, provavelmente, voltar a tomar a pitavastatina à noite e que não seria necessário iniciar outra terapêutica para a hipercolesterolemia.

### **2. Caso 2**

Uma jovem com cerca de 20 anos dirigiu-se à farmácia devido a uma lesão no lábio que lhe causava uma sensação de 'formigueiro', prurido e calor. Perante isto, e pelo aspeto da lesão, questionei a utente se já tinha tido algum episódio de herpes, ao que ela me respondeu afirmativamente, mas que já não lhe acontecia há muitos anos. Como a lesão ainda não apresentava úlcera, aparentando estar apenas inflamada, aconselhei a utilização de Zoviduo<sup>®</sup>. O Zoviduo<sup>®</sup>, para além do aciclovir que vai atuar sobre o vírus impedindo o seu crescimento, é composto também por hidrocortisona que ajuda a reduzir os sinais de inflamação. Alertei ainda para o facto de se tratar de um vírus de muito fácil transmissão,

pelo que recomendei um cuidado adicional e precaução na partilha de objetos que pudessem transportar o vírus.

### 3. Caso 3

Uma senhora com cerca de 50 anos dirige-se à farmácia queixando-se de vermelhidão no rosto, que lhe aparece com alguma frequência e que causa incómodo. Procurava algum produto que pudesse colocar para aliviar tais sintomas e, se possível, evitá-los. Analisei o rosto e verifiquei a presença de pequenos derrames (telangiectasias) que são um dos sinais de rosácea. Perante esta situação, perguntei-lhe se já fazia algum tipo de tratamento para a rosácea, ao que me respondeu negativamente dizendo que apenas utilizava um hidratante facial e um protetor solar. Resolvi aconselhar a linha ROSÉLIANE da *Uriage*<sup>®</sup>. Comecei por explicar-lhe que uma boa higienização do rosto é muito importante antes de qualquer cuidado de hidratação, pois vai eliminar as impurezas da pele e facilitar a absorção do produto cosmético que é aplicado posteriormente. Para este fim, sugeri a utilização de ROSÉLIANE *Fluide Dermo-Nettoyant* de manhã e à noite, antes da aplicação dos restantes produtos. Para além disto, a utente, que apresentava um tipo de pele normal, informou-me que pretendia um creme com coloração para aplicar durante o dia. Para este fim, aconselhei a utilização de ROSÉLIANE *CC Cream SPF 30* que hidrata, disfarça as imperfeições e apresenta proteção solar. Acrescentei que a proteção solar fornecida pelo *CC Cream* poderia não ser suficiente e, portanto, seria favorável a aplicação adicional de um protetor solar. Para colocar à noite e, se necessário, de manhã, recomendei ROSÉLIANE *Crème Anti-Rougeurs* pois este confere uma diminuição do desconforto cutâneo e do rubor (possui uma combinação de dois complexos que vão atuar no processo inflamatório e nas alterações vasculares) e promove a hidratação da pele.

Expliquei que as peles com rosácea sofrem crises (caracterizadas por ruborização) com muita frequência e, para estas situações, aconselhei ROSÉLIANE *Masque Anti-Rougeurs* como cuidado SOS. Esta máscara tem uma ação calmante, dando uma sensação de conforto imediato à pele irritada. Apesar de a causa da rosácea ainda não ser conhecida, expliquei que as crises podem ser desencadeadas por fatores como temperaturas extremas, exposição solar, stress emocional, entre outros. No final do atendimento, a senhora mostrou-se esclarecida sobre o problema de pele que a levou à farmácia, sendo que a deixei à vontade para esclarecer qualquer tipo de dúvida.<sup>10</sup>

## **D) Considerações Finais**

O estágio curricular em Farmácia Comunitária, realizado na Farmácia Moço, revelou-se a conclusão ideal para os últimos cinco anos de aprendizagem. Constituiu, sem dúvida, uma experiência fundamental para a minha formação na área farmacêutica.

A oportunidade de, finalmente, poder colocar em prática os conhecimentos adquiridos foi o culminar perfeito para verificar a utilidade de todo o esforço envolvido neste percurso.

A passagem da teoria à prática constitui um dos pontos mais positivos do estágio, tendo permitido adquirir qualidades que simplesmente não se ganham através do estudo ou da frequência de aulas e palestras. Apenas o contacto interpessoal a que a Farmácia Comunitária obriga possibilita a manifestação desses atributos e o desenvolvimento dos mesmos.

A excelente equipa de profissionais que me acompanhou e ajudou no decorrer deste estágio permitiu moldar a minha perceção das características e dos valores essenciais para se ser um bom farmacêutico e alertar para a relevância do papel deste profissional de saúde na sociedade e na promoção da saúde pública.

Apesar de ainda ser incerto o caminho profissional que irei percorrer, encaro esta experiência como um importante alicerce que influenciará positivamente qualquer direção que este venha a tomar. Tenho a consciência de que o que aprendi com este estágio me ajudará a lidar melhor com as mais diversas situações com que me possa deparar no futuro e a ser uma melhor profissional.

## Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Consult. 11 jun. 2017]. Disponível em: [http://ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc10740.pdf](http://ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc10740.pdf)
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF)**. Conselho Nacional da Qualidade, 3ª Edição, 2009. [Consult. 11 jun. 2017]. Disponível em: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/Doc3082.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/Doc3082.pdf)
3. **Decreto-Lei nº 95/2004, de 22 de Abril**. - Diário da República: I série-A, nº 95, 2004. [Acedido a 2 de jul. de 2017]. Disponível em: <https://dre.pt/application/dir/pdfs/2004/04/095A00/24392441.pdf>
4. INFARMED - **Farmacopeia Portuguesa**. 9ª edição. Lisboa: Infarmed, 2009. ISBN 978-972-8425-96-8.
5. **Despacho nº 17 690/2007, de 10 de agosto**. - Diário da República: 2ª Série, nº 154, 2007. [Consult. 2 jul. 2017]. Disponível em: <https://dre.pt/application/file/3189759>
6. **Portaria n.º 284-A/2016, de 4 de novembro**. Diário da República: 1ª Série, n.º 212, 1º Suplemento, 2016. [Consult. 9 jul. 2017]. - Disponível em: <https://dre.pt/application/file/a/75661377>
7. **Portaria nº 224/2015, de 27 de julho**. - Diário da República: 1.ª série, nº 144, 2015. [Consult. 9 jul. 2017]. Disponível em: <https://www.ond.pt/medicamento/prescricao/legislacao/portaria-224-2015.pdf>
8. Glintt – **Sifarma**. [Consult. 9 jul. 2017]. - Disponível em: <http://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
9. **Lei n.º 11/2012, de 8 de março**. - Diário da República: 1ª série, nº 49, 2012. [Consult. 9 jul. 2017]. Disponível em: <https://dre.pt/application/dir/pdfs/2012/03/04900/0097800979.pdf>
10. URIAGE - **Pele sujeita a vermelhidão**. [Consult. 29 jul. 2017]. Disponível em: <http://www.uriage.com/PT/pt/gamas/roseliane>

# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

---

## Abreviaturas

**CEO** - *Chief Executive Officer*

**CIPP** - Controlo Integrado de Pesagens de Produção

**CQ** - Controlo de Qualidade

**DAG** - Desenvolvimento Analítico e Galénico

**EMAS** - *Eco-Management and Audit Scheme* (Sistema Comunitário de Ecogestão e Auditoria)

**EPI** - Equipamento de Proteção Individual

**GMP** - *Good Manufacturing Practice*

**IPC** - In Process Control (Controlo durante o processo)

**ISO** - *International Organization for Standardization*

**LCQ** - Laboratório de Controlo de Qualidade

**MICF** - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**NP** - Norma Portuguesa

**OSHAS** - *Occupational Health and Safety Assessments Series*

**PSA** - Produto Semi-Acabado

**QM** - *Quality Manufacturing* (Gestão da Qualidade)

**QP&C** - Qualidade do Produto e Compliance

**RF/MBR** - Registo de Fabrico/ *Manufacturing Batch Record*

**SOP** - *Standard Operating Procedure* (Procedimento Operacional Normalizado)

**SWOT** - *Strengths* (forças), *Weaknesses* (fraquezas), *Opportunities* (oportunidades), *Threats* (ameaças)

## A) Introdução

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pressupõe a realização de um estágio curricular. Para além do estágio em farmácia comunitária e farmácia hospitalar foi-nos dada a possibilidade de realizar estágio na área da indústria farmacêutica. De entre as muitas áreas que são abordadas ao longo do curso, a indústria farmacêutica foi uma das que me despertou maior interesse.

O meu estágio em Indústria foi realizado na Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A. mais especificamente no setor da Fabricação. A Bluepharma é uma indústria farmacêutica sediada em Coimbra que iniciou a sua atividade em 2001 após a aquisição de instalações da Bayer por parte de um grupo de profissionais do setor farmacêutico. Desde então, o grupo Bluepharma tem crescido, tornando-se num dos mais empreendedores e inovadores do país no setor farmacêutico. O seu prestígio é reconhecido não só pelo mercado nacional, mas também pelos mercados internacionais.<sup>1</sup>

Assim, ao longo do estágio acompanhei o processo de fabrico de medicamentos que envolve análise e preenchimento de documentação, verificação de dados e realização de cálculos de rendimento dos processos, entre outros.

## B) Análise SWOT

**Tabela I** Análise SWOT relativa ao Estágio em Indústria Farmacêutica

	Positivos	Negativos
Internos	<p><b>PONTOS FORTES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Funcionamento e estrutura organizacional da empresa;</li> <li>▪ Formações/Acolhimento na empresa;</li> <li>▪ Acolhimento no setor da fabricação;</li> <li>▪ Contacto próximo com o setor da Fabricação.</li> </ul>	<p><b>PONTOS FRACOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carência de computador da empresa;</li> <li>▪ Utilização de equipamentos de proteção individual descartáveis.</li> </ul>
Externos	<p><b>OPORTUNIDADES</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Experiência na área da indústria farmacêutica;</li> <li>▪ Aplicação de conhecimentos;</li> <li>▪ Aquisição de conhecimentos.</li> </ul>	<p><b>AMEAÇAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Contratação de profissionais de outras áreas.</li> </ul>

## **I. Pontos Fortes**

### **I.1. Funcionamento e estrutura organizacional da empresa**

A Bluepharma é uma indústria farmacêutica que se faz notar não só na produção de medicamentos (tanto para a Bluepharma Genéricos como para terceiros), mas também na comercialização de genéricos e na investigação e desenvolvimento de medicamentos e registo dos mesmos. Encontra-se dividida em diversos departamentos interligados e que dependem uns dos outros para o bom funcionamento da empresa (Anexo I – Fig. 1). A empresa tem implementado um Sistema de Gestão Integrado que assenta na Qualidade, Inovação e Melhoria Contínua e que harmoniza os requisitos ISO, NP, OSHAS, Regulamento EMAS e GMP. O Sistema de Qualidade é transversal a todo o ciclo de vida do produto e está assente nas normas ISO, legislação farmacêutica e *guidelines* relevantes.<sup>1,2</sup>

### **I.2. Formações/Acolhimento na empresa**

Na primeira semana assistimos a uma série de formações que ajudaram bastante no acolhimento e no enquadramento no ambiente da empresa. Nestas formações apresentaram-nos a empresa, os seus vários departamentos e o funcionamento da mesma. Fizemos ainda uma visita guiada pelas instalações da empresa que incluíram escritórios, produção, embalagem, armazém, controlo de qualidade (CQ) e desenvolvimento analítico e galénico (DAG). Tivemos ainda a oportunidade de ter uma conversa com o CEO da empresa, Dr. Paulo Barradas, onde nos apresentámos e ele nos falou da história da Bluepharma e dos seus ideais.

### **I.3. Acolhimento no setor da fabricação**

O acolhimento no departamento onde decorreu o estágio foi excelente. Nos primeiros dias, e após uma breve visita pela fabricação, comecei por me familiarizar com a documentação através da leitura do Manual de Acolhimento, das normas gerais e de Procedimentos Operacionais Normalizados (SOP). Após alguns dias em contacto com a documentação do setor, principalmente Registos de Fabrico (RF/MBR), passei para o terreno onde observei o decorrer dos processos. Fui muito bem acompanhada ao longo de todo o estágio, sendo de destacar a disponibilidade que houve para dar qualquer explicação ou para tirar dúvidas. O bom ambiente de trabalho foi também um ponto muito positivo desta experiência.

## **1.4. Contacto com o setor da fabricação**

O contacto diário com o setor da fabricação foi muito enriquecedor e formativo a diversos níveis.

### **1.4.1. Processo de fabrico de formas farmacêuticas sólidas**

Nas instalações da Bluepharma em S. Martinho do Bispo são produzidas formas farmacêuticas sólidas orais – comprimidos e cápsulas.<sup>3</sup> O seu processo de fabrico envolve diversos passos descritos nas secções seguintes.

#### **1.4.1.1. Pesagem de matérias-primas, produto intermédio e produto semiacabado (PSA)**

As operações de Pesagens de matérias-primas, produtos intermédios (pré-misturas ou misturas finais) ou PSA (comprimidos, comprimidos revestidos e cápsulas) são realizadas através de sistema SAP-CIPP (Controlo Integrado de Pesagens de Produção).

Existem 3 salas de pesagens (3 estações de pesagem SAP-CIPP). Duas são destinadas à pesagem de matérias-primas (possuem duas balanças, umas de bancada e uma de chão) (Anexo II – Fig. 1) e uma destinada a pesar os produtos intermédios e PSA.

A Pesagem de matérias-primas é a primeira fase do processo de fabrico que decorre da abertura de uma ordem de fabrico em SAP com base na documentação adequada. A realização das pesagens via SAP-CIPP garante que as matérias-primas estão previamente aprovadas pelo Laboratório de Controlo de Qualidade (LCQ) e que são corretamente fornecidas pelo armazém (códigos, lotes e quantidades são respeitados). As matérias-primas de um determinado lote são pesadas sequencialmente, mas apenas pode estar na sala aquela que está a ser pesada no momento. A última coisa a ser pesada é a substância ativa.

A reconciliação/pesagem dos semiacabados é também realizada via SAP-CIPP. Quando se dá por terminada a produção, e após aprovação pelo LCQ, o PSA pode seguir para a embalagem ou ser exportado a granel.

Há algumas situações excecionais em que as pesagens não são feitas via SAP-CIPP como é o caso da Pesagem Manual que ocorre, por exemplo, quando é necessário pesar água purificada para a preparação da solução de granulação ou solução de revestimento ou ainda quando se pesam matérias-primas ou PSA para desenvolvimento galénico. Todas estas situações devem ser devidamente justificadas e os produtos em causa têm também de ser aprovados pelo LCQ.<sup>3,4</sup>

## **1.4.1.2. Granulação húmida/granulação seca**

### **1.4.1.2.1. Granulação húmida**

A granulação húmida é uma fase do processo de fabrico utilizada em produtos em que não se consegue obter resultados satisfatórios recorrendo a compressão direta. Permite a obtenção de partículas/grânulos com propriedades adequadas para a obtenção de formas farmacêuticas sólidas. Tem como principal objetivo conferir propriedades físicas adequadas, assegurar uniformidade de conteúdo de substância(s) ativa(s) ou ainda modular propriedades de libertação/dissolução.

A granulação húmida baseia-se essencialmente em 4 passos:

- i. Preparação da solução de granulação;
- ii. Amassamento/Granulação: em que se adiciona a solução de granulação ao pó/mistura de pós;
- iii. Secagem: realizada em secador de leito de ar fluido e tem como objetivo reduzir a percentagem de humidade do produto;
- iv. Calibração/Moagem/Regularização dos grânulos.

Existem duas salas de granulação húmida nas instalações da Bluepharma, sendo que uma delas é mais automatizada que a outra. A sala mais automatizada tem os equipamentos ligados em série, ou seja, o produto passa de uma etapa para a outra de forma automatizada sem estar em contacto com o meio ambiente (Misturadora/Granuladora GLATT VG600, Leito de Ar Fluido WS Combo 450, Coluna de descarga PCS 150 e Moinho/Granulador Cónico GS 180) (Anexo II – Fig. 2). Na outra sala a passagem de uns para os outros é manual, ou seja, o produto está em contacto com o meio ambiente (Misturador/Granuladora LÖDIGE MGT 250, Granuladora ALEXANDERWERK R300 para tamisar/calibrar, secador de leito fluido GLATT WSG 60, Granuladora FREWITT para tamisar novamente).<sup>3,5</sup>

### **1.4.1.2.2. Granulação seca**

A granulação seca é utilizada para produtos que são mais sensíveis à humidade e nos quais também não se consegue um resultado satisfatório através de compressão direta. É feita com recurso a uma compactadora – ALEXANDERWERK WP 50. Nesta o pó é forçado a passar entre dois rolos formando-se uma placa compacta de pó que depois é triturada novamente.

### **1.4.1.3. Mistura**

A mistura dos pós é uma operação que tem como objetivo obter uma distribuição aleatória das partículas de dois ou mais pós e com isso garantir homogeneidade. A

Bluepharma possui duas salas de mistura equipadas com misturadores de recipientes móveis (um BOHLE 1000 e um BOHLE 2000) (Anexo II – Fig.3). Estes misturadores utilizam uma combinação de contentores e pás de mistura que criam correntes *cross-over* e promovem a homogeneização dos pós.<sup>3</sup>

#### **1.4.1.4. Compressão**

Os comprimidos são obtidos por compressão de misturas de pós ou granulados (que contêm excipientes e uma ou mais substâncias ativas) em máquinas compressoras rotativas.

Nas instalações da Bluepharma existem 5 compressoras (Anexo II – Fig. 4). Duas das compressoras (KILIAN SYNTHESIS) podem ter dois tipos de torres (EU-B com 45 punções ou EU-D com 30 punções) consoante a necessidade. Há ainda duas compressoras (KILIAN TX40) com torre tipo EU-B (de 40 punções) e uma compressora (KILIAN TX26) com torre tipo EU-D (de 26 punções).

A alimentação destas pode ser vertical (em que se coloca um tubo de alimentação vertical ligado à boca de alimentação existente no piso superior e o contentor com a mistura a comprimir acopla-se à boca de alimentação) ou manual (em que o operador vai alimentando a compressora). A alimentação manual é usada muito raramente.

Antes de se iniciar a compressão, a compressora tem de ser montada pelos colaboradores da manutenção. Inclui-se nesta fase a montagem do jogo de punções e matrizes adequado ao produto a ser produzido, a montagem do despoeirador e detetor de metais e de outras peças acessórias.

Depois de montada a compressora, e antes de começarem os ajustes, os colaboradores da fabricação fazem um teste de rejeição e um teste ao detetor de metais (que é repetido no final da compressão). Os ajustes são feitos até se obterem comprimidos com os parâmetros exigidos no registo de fabrico (RF). Até isto acontecer os comprimidos são rejeitados.

Depois de iniciada a compressão e para garantir que o processo decorre em conformidade com as exigências especificadas para o produto, o operador tem de realizar os controlos durante o processo (IPC – *in process control*) exigidos no RF, controlar as condições ambientais (temperatura, humidade relativa do ar e pressão diferencial da sala) e substituir o contentor de recolha dos comprimidos periodicamente.<sup>6,7</sup>

#### **1.4.1.5. Encapsulação**

A Bluepharma tem 2 encapsuladoras: ZANASI PLUS 85E (máximo 85000 cápsulas/hora) e BOSCH GKF 2500 (150000 cápsulas/hora) (Anexo II – Fig. 5). Tal como acontece com as compressoras, a alimentação das encapsuladoras pode ser manual ou vertical. Acoplado às

encapsuladoras, para além do detetor de metais há um sistema de rejeição de cápsulas vazias ou incompletas. Para além dos IPCs de peso das cápsulas e das cápsulas vazias deve-se verificar sempre se as cápsulas estão devidamente fechadas, ou seja, verificar que não libertam pó.<sup>8</sup>

#### **1.4.1.6. Revestimento**

Alguns comprimidos, após o processo de compressão são ainda sujeitos a um processo de revestimento. No final da compressão os comprimidos são pesados e é a partir deste peso que o responsável da Fabricação ou seu delegado fazem os cálculos da quantidade de suspensão de revestimento a ser preparada. A Bluepharma tem duas máquinas de revestimento: a WALTHER PILOT para quantidades mais pequenas e a GLATT GC SMART 350 que reveste quantidades muito maiores de comprimidos (Anexo II – Fig. 6). Ambas possuem uma bacia perfurada rotativa onde são colocados os comprimidos sobre os quais é pulverizada a suspensão de revestimento. Ao mesmo tempo ocorre a secagem através da passagem de ar a temperatura e pressão controladas. Ao longo do processo de revestimento vão sendo feitos IPCs do peso dos comprimidos até se obter o peso final pretendido.<sup>9, 10</sup>

#### **1.4.1.7. Controlo Durante o Processo**

Os IPCs têm como principal objetivo assegurar que o processo de produção está a ocorrer conforme esperado. Existem vários parâmetros que são avaliados durante o processo (compressão, encapsulação e revestimento). Todos estes parâmetros são avaliados de acordo com a periodicidade estabelecida no RF/MBR (periodicidade essa que se considera necessária para garantir que as características do produto se mantêm dentro das especificações definidas). Os parâmetros monitorizados são: desagregação, friabilidade, dispersão fina (nos comprimidos dispersíveis), peso unitário, dureza, comprimento, espessura, peso de 10 comprimidos/cápsulas e controlo ótico.

#### **1.4.2. Documentação**

A documentação é um ponto crucial para que o Sistema de Qualidade funcione devidamente e, no caso específico da fabricação é essencial para que se consiga garantir uma eficiente rastreabilidade das operações de fabrico e, assim, a Qualidade, Segurança e Eficácia dos processos e do produto obtido.

As atividades da Fabricação são suportadas por procedimentos internos que tanto podem ser implementados pelo próprio setor como pelo departamento da Qualidade do

Produto e *Compliance* (QP&C) e da Gestão da Qualidade (QM), dependendo do assunto a que dizem respeito.

De todos os procedimentos aqueles com que tive mais contacto foram os RF/ MBR.

Para iniciar a produção de um determinado lote é necessário proceder à abertura da “Ordem de Fabrico” para que esta fique disponível no sistema. Só depois é possível fazer a requisição das matérias-primas ao armazém (matérias-primas estas que foram previamente aprovadas pelo LCQ) e iniciar a produção. Depois de impresso, o Registo de Fabrico acompanha o respetivo lote durante todas as etapas da produção.

Durante a produção, os operadores devem proceder de acordo com o descrito no Procedimento de Fabrico e com as instruções apresentadas no Registo de Fabrico. Ao longo do processo vão sendo registadas informações em tempo real como quantidades e números de lote das matérias-primas, tempos, temperaturas, pressões, entre outros pontos que têm de ser cumpridos para que não haja nenhum desvio ao fabrico. Estas informações são validadas pela assinatura do operador responsável sendo depois verificadas pelo Responsável de Fabricação, seu delegado ou um colaborador autorizado para o efeito.

Ao longo do processo de fabrico são gerados outros documentos que posteriormente são adicionados ao Registo de Fabrico, como relatórios dos tempos de mistura, etiquetas com o registo da humidade residual, resultados de IPCs, protocolos de pesagem manual (pesagem de água purificada), gráficos da granulação húmida, gráficos do revestimento, etiquetas de limpeza e protocolos de pesagem SAP gerados automaticamente pelo sistema quando se realizam as pesagens de matérias-primas, produto intermédio e PSA.

Quando se dá a pesagem do PSA, o LCQ é automaticamente informado para que possa proceder à amostragem do lote e posterior análise.

No final do processo de fabrico, os registos são revistos e avaliados pelo Responsável da Fabricação ou seu delegado. Quando ocorrem desvios ao processo de fabrico estes devem ser documentados e justificados no sistema documental *ennov process*. Depois de feitos os cálculos e de se dar por fechado o Registo de Fabrico são digitalizadas algumas partes para serem partilhadas eletronicamente com o QP&C, CQ e Embalagem. Por fim, o RF é entregue à Direção Técnica/QP&C para ser novamente verificado e arquivado.

### **1.4.3. Auditorias**

A Bluepharma é continuamente sujeita a diversas auditorias nos vários setores. Tive a oportunidade de acompanhar uma dessas auditorias ao setor da Fabricação, através da qual fiquei a conhecer o modo como se processa uma auditoria e o tipo de perguntas que podem ser colocadas.

#### **1.4.4. Turno da tarde**

Durante o estágio tive a oportunidade de fazer o turno da tarde, no qual o tipo de trabalho realizado é diferente. Neste turno passei mais tempo em contacto com os processos e menos em contacto com a documentação. No terreno, tive a possibilidade de fazer a verificação de limpeza de salas e de fazer pesagem de produtos intermédios/PSA.

#### **1.4.5. Qualidades necessárias**

O contacto próximo com a fabricação permitiu ficar a conhecer algumas das qualidades essenciais para trabalhar neste setor: espírito crítico, capacidade de tomar decisões, responsabilidade, rigor e conhecimento científico/experiência.

### **2. Pontos Fracos**

#### **2.1. Carência de computador da empresa**

Durante o estágio não tive acesso a um computador pessoal da empresa pelo que não tive contacto direto com o sistema informático utilizado dentro da Bluepharma. No entanto, tive oportunidade de conhecer a forma de funcionamento do *ennov* e do sistema SAP através do computador de outros colaboradores da empresa.

#### **2.2. Equipamento de proteção individual**

Apesar do EPI próprio para entrar na produção ter sido encomendado (calças, camisa e calçado próprio), este não chegou no decorrer do estágio. Assim, utilizei sempre EPIs descartáveis (bata, proteção de calçado e touca).

Para entrar nas salas em produção era obrigatório vestir um *coverall*, sendo necessário trocá-lo quando se mudava de sala ou quando o produto em produção era alterado.

### **3. Oportunidades**

#### **3.1. Aplicação de conhecimentos**

Este estágio deu-me a oportunidade de acompanhar de perto alguns dos procedimentos de produção de formas farmacêuticas sólidas orais abordados ao longo das aulas de Tecnologia Farmacêutica, permitindo colocar alguns desses conhecimentos em prática. Permitiu ainda perceber de que forma algumas das normas que abordámos na cadeira de Gestão e Garantia de Qualidade se aplicam e a sua relevância em contexto real.

### **3.2. Aquisição de conhecimentos**

Através do trabalho prático, tive a possibilidade de adquirir conhecimentos menos valorizados ou não explorados na vertente teórica que neste meio se revelaram importantes. Por exemplo, a relevância da verificação de limpeza de salas e do correto preenchimento de documentação que acompanha o lote fabricado ou a importância de saber lidar com desvios ao normal funcionamento de um processo de fabrico.

### **3.3. Experiência na área da Indústria Farmacêutica**

O estágio revelou-se uma oportunidade única para visitar e contactar com uma indústria farmacêutica *in loco*, algo que não havia sucedido antes, permitindo elucidar melhor quanto ao que é exigido neste tipo de trabalho.

Considero que a experiência adquirida ao longo do estágio se pode revelar uma mais-valia para a minha formação e futuro profissional.

## **4. Ameaças**

### **4.1. Contratação de profissionais de outras áreas**

Apesar de se tratar de uma indústria farmacêutica, ao longo do estágio constatei que também são contratadas muitas pessoas de outras áreas científicas semelhantes, tais como a bioquímica, a química e a engenharia química, para vagas que poderiam ser ocupadas por pessoas com formação em Ciências Farmacêuticas.

### **C) Considerações Finais**

O MICF é um curso maioritariamente teórico devido à grande abrangência e complexidade da profissão farmacêutica, que engloba um grande número de vias profissionais. O estágio curricular, que decorre ao longo do 5º ano, é a primeira oportunidade que temos de contactar com um ambiente profissional e onde podemos aplicar alguns dos conhecimentos teóricos adquiridos.

A indústria farmacêutica constitui uma área bastante competitiva e na qual é difícil ingressar, pelo que a oportunidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra me deu de realizar este estágio revelou-se uma experiência bastante frutífera e vantajosa para a minha formação.

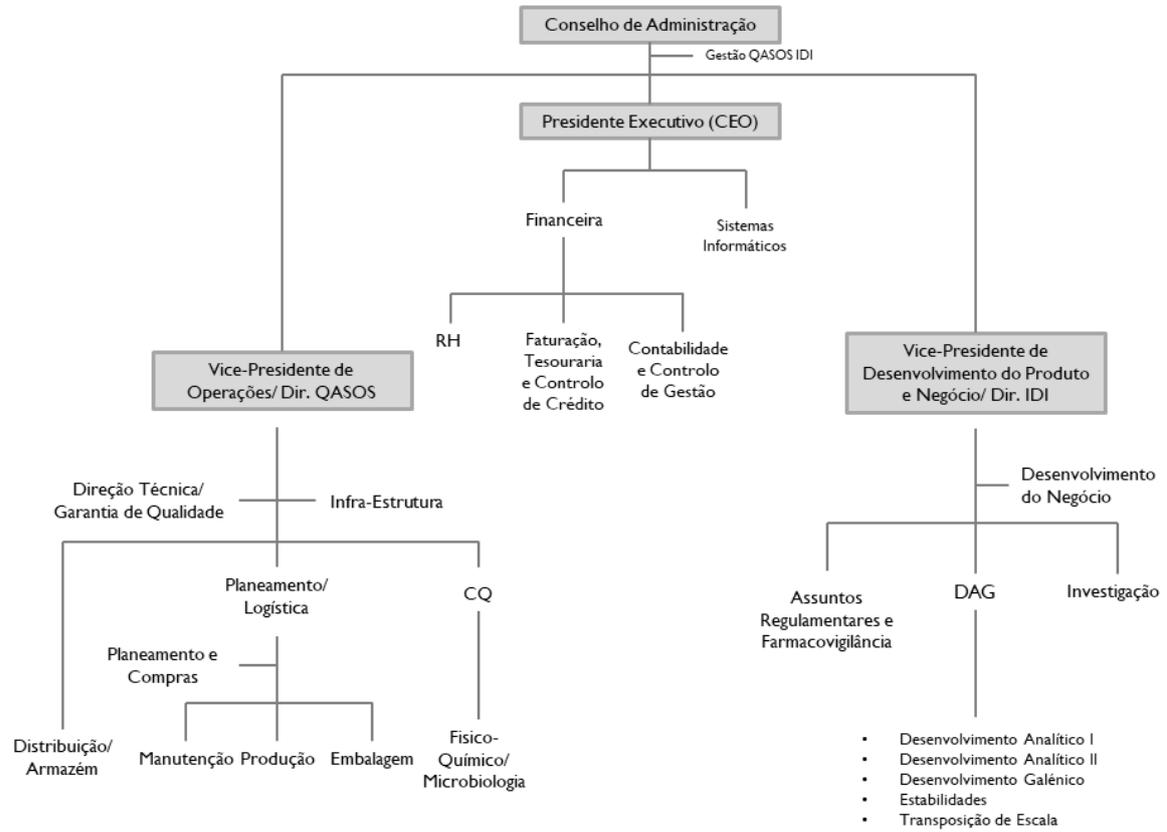
Findo o MICF, um farmacêutico tende a especializar-se numa só área, onde realiza a maior parte do seu percurso profissional. Esta especialização está muitas vezes relacionada com a primeira oportunidade profissional que surge e não com a vocação ou gosto do farmacêutico. Assim, considero esta experiência bastante vantajosa não só por ter permitido complementar os conhecimentos adquiridos no curso, mas também por ter ajudado a conhecer uma possível saída profissional e fomentar o gosto pela mesma através do contacto diário com a produção.

A realização do estágio curricular numa empresa de grande prestígio a nível nacional e internacional como a Bluepharma constituiu um privilégio enorme. Este estágio permitiu-me constatar esse mesmo prestígio, ficando a conhecer o seu funcionamento interno e o que faz da Bluepharma uma empresa bastante conceituada e com tanta projeção. De uma perspetiva mais geral, permitiu-me também obter uma visão mais abrangente e esclarecedora do funcionamento de uma indústria farmacêutica e esclarecer-me quanto ao tipo de trabalho desenvolvido nos vários departamentos, com destaque para o setor da Fabricação.

## Referências Bibliográficas

1. BLUEPHARMA - **Qualidade** - [Consult. 25 mar. 2017]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/about-quality.php>
2. BLUEPHARMA - **Manual de Sistema de Gestão Integrado**. 2014. Documento interno não publicado.
3. BLUEPHARMA - **Fabrico | Actividade Industrial** - [Consult. 12 abr. 2017]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production.php>
4. BLUEPHARMA - **SOP - Procedimento de Pesagens na Fabricação**. 2012. Documento interno não publicado
5. BLUEPHARMA - **SOP - Granulação Húmida**. 2014. Documento interno não publicado
6. BLUEPHARMA - **Compressão | Fabrico | Actividade Industrial** - [Consult. 12 abr. 2017]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/production/compression.php>
7. BLUEPHARMA - **SOP - Procedimento para compressão**. 2012. Documento interno não publicado
8. BLUEPHARMA - **Enchimento de Cápsulas | Fabrico | Actividade Industrial** [Consult. 12 abr. 2017]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productionencapsulation.php>
9. BLUEPHARMA - **Revestimento | Fabrico | Actividade Industrial** - [Consult. 12 abr. 2017]. Disponível em: <https://www.bluepharma.pt/manufacturing/productioncoating.php>
10. BLUEPHARMA - **SOP – Revestimento de comprimidos**. 2012. Documento interno não publicado.

## Anexo I



**Figura I** Organograma da Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.<sup>2</sup>

## Anexo II



**Figura 1** Sala de Pesagens



**Figura 2** Granulação Húmida



**Figura 3** Sala de Mistura (BOHLE 2000)



**Figura 4** Compressora e Detetor de Metais



**Figura 5** Encapsuladora (BOSCH GKF 2500)



**Figura 6** Sala de Revestimento (GLATT GC SMART 350)

## **NOVAS ABORDAGENS MOLECULARES EM ANTI-ENVELHECIMENTO**

## Abreviaturas

**AhR** - *Aryl Hydrocarbon Receptor* (Recetor Aril-hidrocarbono)

**AP** - *Activator Protein* (Proteína de Ativação)

**ARE** - *Antioxidant Response Element* (Elemento de Resposta Antioxidante)

**ECM** - *Extracellular Matrix* (Matriz Extracelular)

**EGF** - *Epidermal Growth Factor* (Fator de Crescimento Epidermal)

**EGFR** - *Epidermal Growth Factor Receptor* (Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico)

**ERK** - *Extracellular Signal-regulated Kinase* (Cinase Reguladora de Sinal Extracelular)

**HDF** - *Human Dermal Fibroblasts*

**IFC-CAF<sup>®</sup>** - *International Fire Consultants Ltd. - Cellular Activating Factor<sup>®</sup>* (Fator de Ativação Celular do grupo IFC)

**IFN- $\gamma$**  - *Interferon gamma* (Interferão gama)

**IL** - Inter-Leucina

**JNK** - *c-Jun N-terminal Kinases*

**Keap1** - *Kelch-like ECH-associated Protein 1*

**LPS** - Lipopolissacarídeos

**MAA** - *Mycosporine-like Amino Acid* (Aminoácido Micosporina-like)

**MAPK** - *Mitogen Activated Protein Kinase* (Proteína Cinase Ativada por Mitogénos)

**MMP** - Metaloproteinases

**NF- $\kappa$ B** - *Nuclear Factor-kappa B* (Fator Nuclear-kappa B)

**NMF** - *Natura Moisturizing Factor* (Fator de Hidratação Natural)

**Nrf2** - *Nuclear Factor (erythroid-derived 2)-like 2*

**PCNA** - *Proliferating Cell Nuclear Antigen* (Antigénio Nuclear de Células Proliferativas)

**PPAR** - *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (Recetores Ativados por Proliferador de Peroxissoma)

**PPD** - Protopanaxadióis

**PPT** - Protopanaxatrióis

**PUFA** - *Polyunsaturated Fatty Acid* (Ácidos Gordos Poli-insaturados)

**RAR** - *Retinoic Acid Receptor* (Recetor de Ácidos Retinóicos)

**ROS** - *Reactive Oxygen Species* (Espécies Reativas de Oxigénio)

**RRE** - *Retinoid Response Element* (Elementos de Resposta Retinoide)

**RXR** - *Retinoid X Receptor* (Recetor Retinoide X)

**SLN** - *Solid-Lipid Nanoparticles* (Nanopartículas Sólido-Lípido)

**TEWL** - *Transepidermal Water Loss* (Perda de Água Trans-epidermal)

**TGF** - *Transforming Growth Factor* (Fator de Transformação do Crescimento)

**TNF** - *Tumor Necrosis Factor* (Fator de Necrose Tumoral)

**UV** - Ultravioleta

**VC-3LG** - 3-O-Laurilgliceril ascorbato

**WGC<sup>®</sup>** - *Wharton Gel Complex<sup>®</sup>*

## Resumo

O envelhecimento cutâneo é um processo fisiológico natural que afeta significativamente a aparência humana. Devido à crescente valorização que a sociedade atual coloca na imagem, a procura do produto ideal para manter uma pele “eternamente” jovem é cada vez maior e, apesar de ainda não se ter alcançado, a investigação desenvolvida nesse sentido é muito extensa.

Muitas classes de compostos têm uma ação já comprovada sobre o envelhecimento cutâneo. Existem ainda outras que se encontram sob investigação ou que, apesar de se pensar que possam ter um efeito benéfico nesse processo, não foram ainda alvo de estudo. Assim, apesar de todos os avanços já realizados, esta área continua a ter muito por onde expandir.

Esta dissertação pretende abordar as principais classes de compostos que, pela sua potencialidade de reverter ou prevenir o envelhecimento cutâneo, têm sido alvo de investigação e de estudos. Assim, este documento abrange desde compostos que são largamente utilizados para este fim e que continuam a ser explorados na tentativa de melhorar o seu efeito, até compostos praticamente desconhecidos, mas que apresentam potencial de ação nesta área cada vez mais explorada.

**Palavras-chave:** cosmética, cosmética molecular, envelhecimento cutâneo, fotoenvelhecimento, pele.

## Abstract

Skin aging is a natural physiological process that strongly affects human appearance. Due to the increasing value modern society attributes to image, the search for the ideal product to maintain an “eternally” young skin is growing and, despite not yet achieved, investigation towards this is very extensive.

Many classes of compounds have a proven effect on skin aging. Others are still under investigation or, even though they are thought to have a beneficial effect on the process, have not been studied yet. Thus, despite all the progress, this area still has a lot to explore.

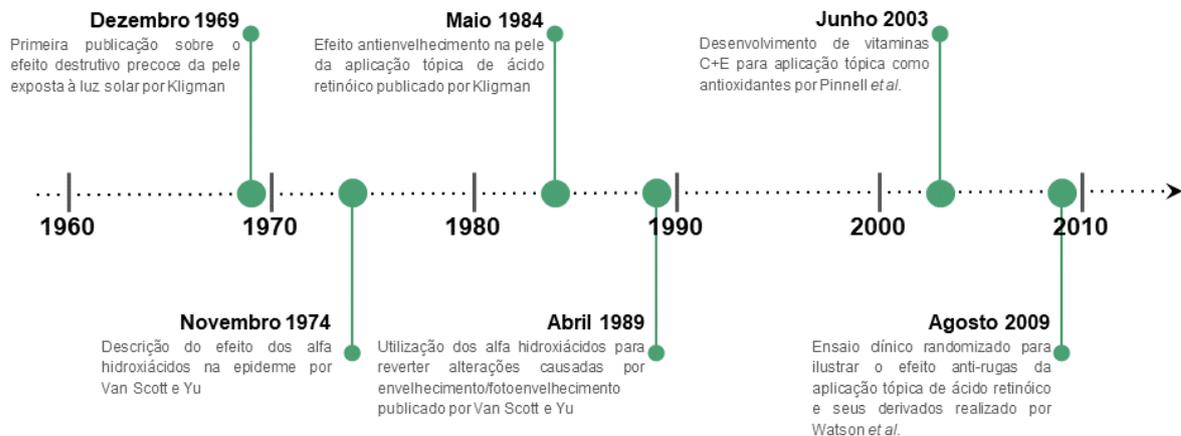
This dissertation intends to approach the main classes of compounds that for their potential to reverse or prevent skin aging have been under investigation. Therefore, this document covers compounds from the most used for this end, that are still being explored in an attempt to improve their effect, to those practically unknown that are thought to have great potential in this increasingly explored area.

**Keywords:** cosmetics, molecular cosmetics, photoaging, skin aging, skin.

## A) Introdução

Já na antiguidade o Homem demonstrava uma preocupação universal com a aparência. Dados arqueológicos comprovam que a utilização de cosméticos ocorria nas históricas civilizações egípcias, gregas e romanas, desde tratamentos para rugas, cicatrizes e queimaduras, até produtos para melhorar o hálito, produtos para a queda de cabelo e para o cabelo grisalho. Ingredientes como óleos vegetais, cera de abelha e água de rosas eram utilizados como bálsamos protetores ou emolientes e, inclusivamente, utilizados em doenças de pele.<sup>1</sup>

Desde muito cedo, cosméticos e fármacos encontram-se associados, no entanto, a sua conexão tem aumentado bastante nos últimos anos. Por volta de 1980, Dr. Albert Kligman, um professor de dermatologia da Universidade da Pensilvânia, introduziu o termo cosmeceútico, que não é mais do que um cosmético com ingredientes biologicamente ativos que alegam ter benefícios médicos ou medicamentosos e assim, aumentar a eficácia dos cuidados da pele. Hoje em dia, apesar de não ser considerado um termo oficial, os cosmeceúticos são globalmente comercializados, principalmente para efeitos de terapia anti-envelhecimento.<sup>1</sup>



**Figura I** Descobertas marcantes para a terapia anti-envelhecimento. (adaptado de Lee *et al.*, 2016)<sup>12</sup>

Com a evolução, foram sendo feitas cada vez mais descobertas e as exigências foram aumentando, não só a nível de variedade, mas também a nível de segurança e eficácia dos produtos. O mercado dos cosméticos tem vindo a crescer acentuadamente tornando-se cada vez mais competitivo, razão pela qual a indústria de cosméticos é muito dinâmica e inovadora. Com uma população cada vez mais bem informada e consciente, os produtores sentem a necessidade de provar a eficácia e segurança dos seus produtos, bem como provar que os seus métodos de produção não são prejudiciais para o ambiente.<sup>1</sup>

Nos dias que correm, com o aumento da esperança média de vida, conservar uma aparência jovem é cada vez mais importante e, como tal, manter uma pele bem tratada e com uma boa aparência começa a ser uma preocupação mais comum.<sup>2,3</sup>

A pele é o órgão mais extenso que possuímos e apresenta muitas funções importantes tais como a manutenção da temperatura corporal ou a proteção contra fatores externos que possam ser prejudiciais. Apesar de todos os órgãos sofrerem alterações com a idade, a pele, pela sua localização estratégica na interface do corpo, é o indicador mais visível do envelhecimento.<sup>2</sup>

## **I. Envelhecimento cutâneo**

O envelhecimento da pele está associado a alterações estruturais e bioquímicas que provocam mudanças na perceção sensorial, na permeabilidade, na resposta a agressões, na capacidade regenerativa e no aumento de incidência de doenças da pele.<sup>2,4</sup>

O envelhecimento cutâneo é um processo biológico complexo que resulta da combinação de fatores intrínsecos (genética, metabolismo celular, hormonas e processos metabólicos) e de fatores extrínsecos (exposição crónica à luz, poluição, dieta, tabaco, stress, etc.). Estes dois tipos de envelhecimento, apesar de possuírem diferentes causas, quando associados agravam-se mutuamente. A combinação de todos estes fatores conduz a alterações estruturais e fisiológicas e, conseqüentemente, mudanças nas diversas camadas da pele.<sup>5</sup>

Com a crescente procura de produtos com ação anti-envelhecimento, tanto preventiva como corretiva, a investigação feita nesta área tem sido muito vasta. A investigação na área da cosmética pretende não só melhorar a aparência da pele durante o envelhecimento, mas também prevenir e tratar doenças de pele relacionadas com o avanço da idade.<sup>5</sup>

### **I.1. Envelhecimento intrínseco**

O envelhecimento intrínseco ou cronológico varia muito de pessoa para pessoa tratando-se de um algo universal e que não pode ser evitado. É maioritariamente determinado por fatores genéticos sendo, numa primeira fase, caracterizado por alterações funcionais e só depois por alterações morfológicas.<sup>6</sup>

Uma pele que sofreu maioritariamente um envelhecimento intrínseco caracteriza-se por uma aparência mais fina, frágil, seca e pálida, apresentando rugas pouco profundas (rídulas) e uma redução da elasticidade que levam a uma exacerbação das linhas de expressão do rosto.<sup>2</sup> A diminuição da espessura da junção derme/epiderme é uma das principais alterações estruturais que ocorre com o envelhecimento cutâneo, devendo-se à perda de *rete ridges*

(epiderme) e de *dermal papillae* (derme) que, associada a uma redução da vascularização da derme, tem como consequências um deficiente aporte de nutrientes e oxigênio à epiderme (avascular), um aumento da vulnerabilidade a agressões e um aumento do risco de ocorrência de separação desta duas camadas (que pode ser um dos mecanismos da formação de rugas).<sup>7</sup>

Outras consequências do envelhecimento intrínseco são a redução da produção de sebo, que leva a uma redução da quantidade de lípidos da pele, a diminuição da capacidade de retenção de água devido à redução da quantidade do fator de hidratação natural (NMF) (alteração do filme hidrolipídico) e a degeneração de fibras elásticas que resultam numa pele mais seca, áspera e com menor elasticidade. Destacam-se também a senescência celular, que resulta numa redução progressiva da espessura da pele e numa desorganização das suas camadas, e o *stress* oxidativo induzido pela acumulação de espécies reativas de oxigênio (ROS) decorrentes do metabolismo das células, que provoca danos em diversos componentes celulares.<sup>4,6</sup>

A pele envelhecida apresenta ainda uma redução da sua função imunitária (redução das citocinas e células de Langerhans) e um processo de cicatrização menos eficiente.<sup>6</sup>

Os fatores mencionados comprometem a função barreira da pele, que se torna mais suscetível a agressões e tem uma maior dificuldade de recuperação e regeneração. Estes, apesar de se poderem manifestar previamente, têm tendência a acentuar-se com o início da menopausa/andropausa devido às alterações hormonais que lhes estão associadas.<sup>5</sup>

## 1.2. Envelhecimento extrínseco

O envelhecimento extrínseco ocorre como consequência da exposição a fatores ambientais como ação da gravidade, poluição, dieta desadequada, tabaco, patologias diversas, *stress* e exposição solar acumulada e desprotegida. Esta é, sem dúvida, o fator exógeno que mais impacto tem no envelhecimento cutâneo.<sup>5,8</sup>

Se por um lado a radiação UV solar é necessária para a síntese de vitamina D, por outro é responsável pelo envelhecimento cutâneo e pelo aparecimento de diversas doenças de pele, nomeadamente cancro.<sup>9,10</sup> A radiação UV pode ser dividida em UVA, UVB e UVC de acordo com o seu comprimento de onda, sendo os UVC absorvidos antes de chegar à superfície da Terra. Os UVA e UVB são os responsáveis pelos danos causados na pele (derme e epiderme), sendo que a maioria dos estudos dá maior ênfase aos UVB.<sup>8</sup>

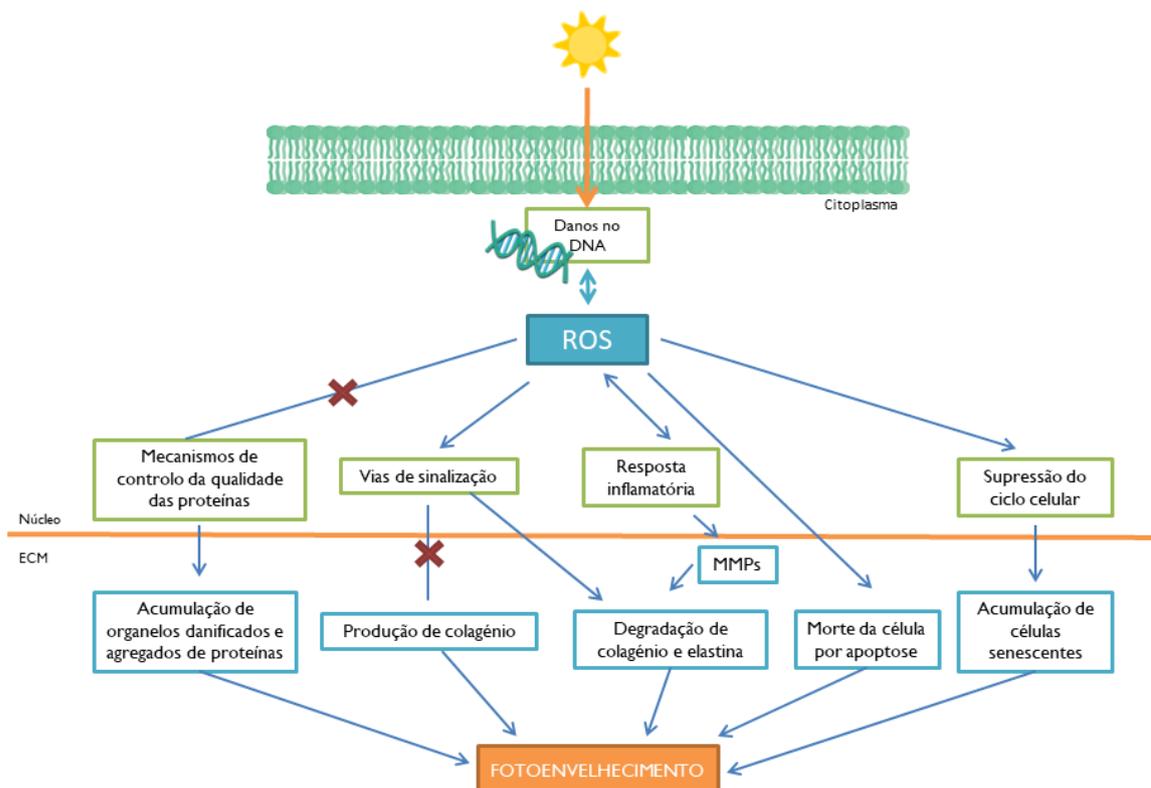
Uma pele envelhecida por fatores externos caracteriza-se pelo aparecimento de rugas grosseiras, textura áspera, seca e irregular, aparecimento de manchas, perda de elasticidade,

cor amarelada, aparecimento de telangiectasias, lesões pré-malignas como queratoses acnóticas e exacerbação de respostas inflamatórias.<sup>2, 11</sup>

A textura irregular deve-se a uma proliferação de queratinócitos não homogénea (hiperproliferação nuns locais e apoptose noutros). A grande perda de componentes da matriz extracelular, como o colagénio, tem como consequência o aparecimento de rugas e a perda de firmeza. A exposição solar excessiva e continuada também provoca a acumulação de fibras elásticas não funcionais a que se dá o nome de elastose solar.<sup>12</sup>

O aparecimento de manchas também é característico na pele fotoenvelhecida sendo mais comum em peles mais escuras.<sup>12</sup> Estas manchas são provocadas por uma distribuição irregular de melanócitos na camada basal.<sup>6</sup>

A pele fotoenvelhecida apresenta ainda uma diminuição da espessura da parede das vénulas que, em casos extremos, leva ao aparecimento de telangiectasias.<sup>6</sup>



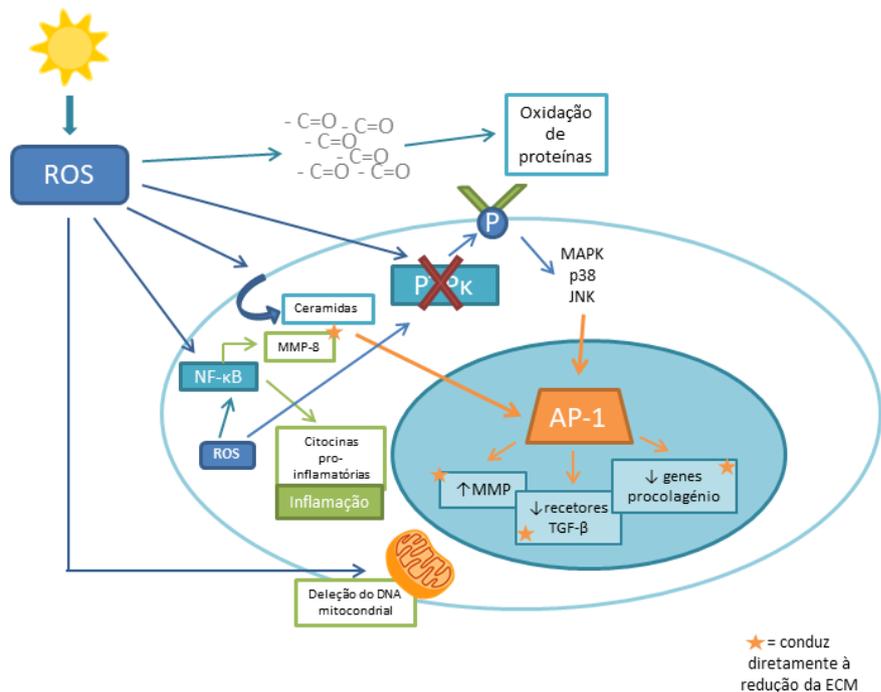
**Figura 2** Resumo dos mecanismos de envelhecimento da pele induzidos pelos raios UVB. (adaptado de Cavinato *et al.*, 2017)<sup>23</sup>

## 2. Mecanismos de envelhecimento da pele

### 2.1. Mecanismo de sinalização iniciada por recetores

As ROS, maioritariamente resultantes da radiação UV, mas também do metabolismo aeróbio, são responsáveis pela ativação do fator de transcrição NF-κB que promove a produção de citocinas pró-inflamatórias e agrava a degradação da matriz extracelular (ECM) exacerbada pelo recrutamento de neutrófilos e de MMP-8 (colagenase de origem neutrofílica). As ROS danificam a membrana lipídica, promovendo a libertação de ceramidas, e ativam recetores membranares como EGF, IL-1 e TNF-α inibindo a enzima que os mantém inativos (proteína-tirosina fosfatase κ – PTP κ). A ativação destes recetores provoca uma sinalização intracelular através de MAPK, p38 e JNK.<sup>9</sup>

Estas enzimas, juntamente com as ceramidas, ativam o complexo de transcrição nuclear AP-1 (constituído pelos fatores de transcrição c-fos e c-Jun). Este complexo aumenta a produção de MMPs (principalmente MMP-1, MMP-3 e MMP-9), diminui a expressão dos genes relativos ao pro-colagénio I e III e diminui os recetores TGF-β (citocina que promove a transcrição dos genes de colagénio). Estes efeitos resultam na redução da formação de matriz dérmica. (Fig. 3)<sup>9, 13</sup>



**Figura 3** Mecanismos de envelhecimento da pele associados à acumulação de ROS. (adaptado de Yaar & Gilchrist, 2007)<sup>9</sup>

### 2.2. Oxidação de proteínas

As ROS levam à formação de grupos carbonilo (C=O) nas cadeias de aminoácidos e acumulação de proteínas oxidadas como colagénio ou fragmentos de colagénio que se alojam

na derme e que se pensa que comprometem a integridade estrutural da pele. A agravar a situação ainda se junta o facto de a degradação de colagénio inibir a síntese de mais colagénio.<sup>9</sup>

A acumulação de proteínas oxidadas na célula inibe a função dos proteossomas da célula e compromete a degradação de proteínas danificadas adicionais.<sup>9</sup>

### **2.3. Danos mitocondriais**

A mitocôndria é um organelo celular que contém DNA mitocondrial (mDNA) e que produz energia (ATP) por consumo de oxigénio. Além disso, possui um sistema de defesa com antioxidantes, no entanto a acumulação de ROS resultantes do seu próprio metabolismo (envelhecimento intrínseco) pode danificar o mDNA. De facto, o mDNA tem uma reduzida capacidade de reparação por excisão de bases e encontra-se muito próximo da cadeia respiratória onde são libertados radicais livres. Os danos oxidativos podem conduzir a alterações no mDNA, como rearranjos ou até mesmo deleções, o que pode comprometer a produção de energia para a célula.<sup>9</sup>

A radiação UV provoca um aumento das deleções no DNA, comprometendo a síntese de proteínas mitocondriais, o que vai aumentar a quantidade de ROS na mitocôndria e diminuir a sua capacidade de produção de energia para a célula.<sup>9</sup>

### **2.4. Encurtamento de telómeros**

Os telómeros são pequenas sequências de genes constituídos por proteínas e DNA não codificante que se encontram na extremidade dos cromossomas e têm como objetivo a proteção do material genético. A porção de DNA correspondente aos telómeros não sofre replicação, pelo que a cada divisão celular os telómeros sofrem um encurtamento. Quando chegam a um ponto crítico, a célula deixa de se dividir, entrando em senescência. Os telómeros estão presentes em forma de *loop*, sendo que quando este é desfeito (telómeros muito curtos) pelo elevado número de divisões celulares (envelhecimento intrínseco) ou por danos causados pela radiação UV, a célula entra em senescência ou sofre apoptose.<sup>9</sup>

## **B) Prevenção do envelhecimento cutâneo**

### **1. Proteção solar**

A forma mais direta para prevenir o fotoenvelhecimento é através de fotoproteção, conseguida pela restrição da exposição solar (proteção com vestuário e chapéu, evitando atividades ao ar livre nos períodos de maior radiação UV) ou pela aplicação de protetor solar.<sup>14</sup>

Existem dois tipos de filtros solares: os filtros físicos ou inorgânicos e os filtros químicos ou orgânicos.<sup>12</sup>

Os filtros orgânicos absorvem a radiação UV e dissipam-na através de uma série de reações exotérmicas ou por meio de irradiações de elevado comprimento de onda, impedindo os fotões de interagirem com moléculas da pele. Este tipo de filtros caracteriza-se por apresentar uma textura agradável e ação em diferentes comprimentos de onda. Alguns exemplos destes filtros são as benzofenonas, avobenzona, ecamsule e antranilato de metilo, entre outros.<sup>9, 12</sup>

Os filtros inorgânicos são geralmente compostos metálicos que criam uma espécie de barreira na pele que reflete os raios UV. Apesar de se apresentarem sobre a forma de micro ou nanopartículas, possuem uma textura menos aprazível pois ficam visíveis na pele (devido ao facto de também refletirem fotões da zona do visível). Estes filtros apresentam um maior espetro de ação conferindo proteção contra UVA e UVB e, pelo facto de serem quimicamente inertes, não causam alergias. Alguns dos mais utilizados são o dióxido de titânio e o óxido de zinco.<sup>12</sup>

Atualmente, os produtos que se encontram no mercado não possuem apenas um, mas vários filtros solares para obtenção de uma proteção mais abrangente. Nos últimos anos têm sido desenvolvidos filtros com o objetivo de melhorar a eficácia, segurança e textura.<sup>9</sup>

### **2. Hidratação**

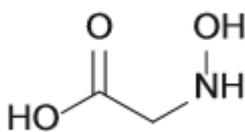
Grande parte dos produtos utilizados em tratamentos para o envelhecimento cutâneo tem na sua constituição substâncias hidratantes. A manutenção de uma pele devidamente hidratada é crucial para a conservação das suas funções e, conseqüentemente, para a prevenção do envelhecimento. A aplicação de substâncias com capacidade de diminuir a perda de água trans-epidermal (TEWL) ou de se ligar a moléculas de água, mimetiza os mecanismos de hidratação da pele que se vão degradando com o envelhecimento.<sup>15</sup>

O fator de hidratação natural (NMF) constituído por uma complexa mistura de aminoácidos livres higroscópicos (componente maioritário), derivados de aminoácidos e sais

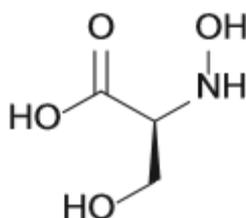
resultantes da hidrólise de filagrina (proteína sintetizada na epiderme), é responsável pela manutenção do teor de água e pela hidratação do estrato córneo. A redução dos níveis do NMF é comum com o envelhecimento e é a causa da aparência seca da pele envelhecida. Os aminoácidos do NMF perdem-se com a descamação ou são reciclados e, como são solúveis em água, também podem ser perdidos com a lavagem da pele.<sup>16</sup>

Para substituir o NMF foram desenhados, sintetizados e testados aminoácidos lineares não naturais com características higroscópicas melhoradas (quanto maior a razão entre oxigênio e carbono (O/C), mais higroscópica é a molécula) e maior capacidade de estabelecimento de ligações de hidrogênio.<sup>16</sup>

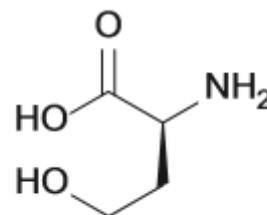
Os aminoácidos mais abundantes no NMF são a serina e a glicina, a partir dos quais se desenharam os aminoácidos sintéticos. Estes novos aminoácidos foram testados e comparados com vários aminoácidos lineares encontrados no NMF e com agentes hidratantes largamente utilizados em cosmética, como a glicerina e a ureia. De entre os vários aminoácidos desenhados, N-hidroxiglicina (Fig. 4), N-hidroxiserina (Fig. 5) e L-



**Figura 4** N-hidroxiglicina.<sup>16</sup>



**Figura 5** N-hidroxiserina.<sup>16</sup>



**Figura 6** L-homoserina.<sup>16</sup>

homoserina (Fig. 6) foram os que apresentaram mais vantagens, demonstrando uma capacidade para reter água superior à dos produtos com que foram comparados, nomeadamente os dois aminoácidos que lhes serviram de modelo (glicina e serina). Apesar de as moléculas naturais serem hidratantes eficazes, as novas estruturas modificadas N-hidroxi apresentaram resultados mais significativos.<sup>16</sup>

Este estudo permitiu ainda estabelecer relação estrutura-atividade para o *design* de aminoácidos lineares higroscópicos:

- Aumento da razão oxigênio/carbono a dividir pelo peso molecular [(O/C)/PM] aumenta a capacidade de ligação à água;
- Quiralidade não afeta a ligação à água, mas afeta a absorção na pele;
- Compostos com elevado ponto de fusão e elevadas energias de ligação têm baixa capacidade de ligação à água;

- Dois compostos com a mesma razão [(O/C)/PM] têm menor afinidade para a água quanto maior for a homologação (n° de carbonos)/molécula, a não ser que haja outros fatores eletrônicos envolvidos;
- Em moléculas isostéricas (duas moléculas com o mesmo número de átomos e a mesma configuração de elétrons de valência), quanto maior for a eletronegatividade dos átomos, maior é a capacidade de ligação à água.<sup>16</sup>

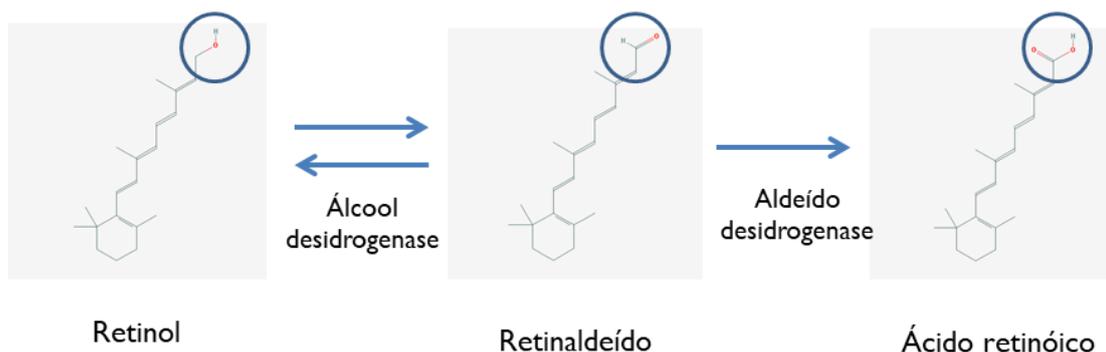
## C) Tratamento do envelhecimento cutâneo

### I. Retinoides

Os retinoides são um grupo de derivados da vitamina A, ou retinol, que é o precursor do ácido retinóico (forma ativa). A pele do ser humano tem a capacidade realizar a transformação do retinol para a sua forma biologicamente ativa, convertendo-o primeiro em retinaldeído e depois em ácido retinóico (Fig. 7).<sup>17</sup> Apesar de ser necessária a aplicação numa concentração superior, o retinol induz as mesmas alterações histológicas que o ácido retinóico, causando menos efeitos secundários (como eritema, prurido e secura - irritação).<sup>17, 18</sup> Os retinoides são utilizados topicamente como agentes anti-envelhecimento pois melhoram a aparência da pele envelhecida através do seu efeito anti-rugas, aumento da suavidade e redução da hiperpigmentação.<sup>19</sup>

A sua eficácia foi comprovada em diversos estudos onde se verificou que estes afetam a derme e a epiderme a nível celular e a nível molecular.<sup>18</sup> Atuam como uma hormona que é captada pelas células por endocitose para que possa atingir o núcleo. No núcleo interagem com recetores específicos, o recetor de ácidos retinóicos (RAR) e o recetor retinoide X (RXR) (membros da família de recetores nucleares hormonais). A ligação ao recetor leva à formação de um complexo que se liga a sequências específicas de DNA, conhecidas como elementos de resposta retinoide (RRE). Desta forma, vai modular a queratinização da epiderme, a síntese de colagénio e ainda a produção de MMPs na matriz.<sup>19</sup>

O efeito anti-rugas ocorre pelo aumento da síntese de colagénio pelos fibroblastos (onde intervém o fator de transcrição c-Jun e a expressão de TGF- $\beta$ ) e diminuição da degradação do mesmo (via fator de transcrição AP-1 que inibe as MMP). Ocorre ainda um aumento da vascularização (angiogénese) na derme, melhorando o microambiente da ECM e a homeostase da derme e epiderme.<sup>19</sup>



**Figura 7** Mecanismo de transformação do retinol no seu metabolito ativo (ácido retinóico) quando aplicado na pele.<sup>44, 45, 46</sup>

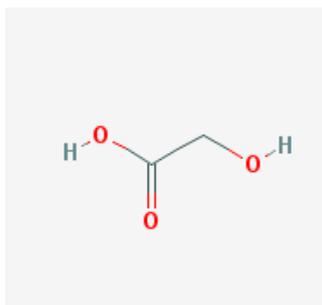
A redução da rugosidade da pele provocada pelos retinoides pode ter diversas explicações como a deposição de glicosaminoglicanos na epiderme, a compactação da camada córnea e modificações na espessura e proliferação da epiderme.<sup>19</sup>

A redução do aparecimento de manchas provocada pelos retinoides é explicada por diversos mecanismos nomeadamente, a inibição da atividade da tirosinase (enzima que converte o aminoácido tirosina em melanina nos melanócitos), a diminuição dos organelos celulares (complexo de Golgi e retículo endoplasmático) relacionada com a atividade dos melanócitos, a inibição da transferência de melanossoma para os queratinócitos e redução do conteúdo de melanina.<sup>17, 19</sup>

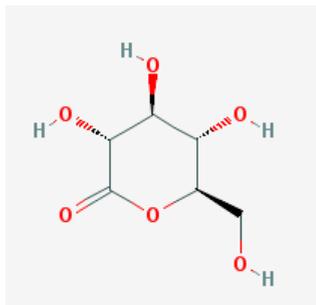
## 2. Alfa-hidroxiácidos

Os alfa-hidroxiácidos são ácidos carboxílicos que se caracterizam pela presença de um grupo hidroxilo na posição alfa. Estes compostos derivam do ácido láctico (produtos lácteos), ácido málico e cítrico (fruta) e ácido glicólico (Fig. 8) (cana de açúcar).<sup>9</sup> Trata-se de uma das primeiras classes de compostos a ser utilizada para o rejuvenescimento da pele. Podem ser utilizados de duas formas distintas: em elevadas concentrações para promover a exfoliação da epiderme (*peeling* químico); em baixas concentrações para normalizar a espessura das camadas da pele, nomeadamente da epiderme, reduzindo a espessura da camada córnea e aumentando a da camada granular.<sup>12</sup>

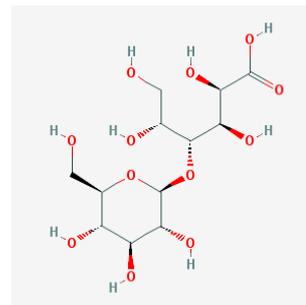
Estes agentes, quando aplicados numa pele fotoenvelhecida, exercem uma ação anti-rugas, despigmentante e suavizante.<sup>9</sup> Os alfa-hidroxiácidos promovem a produção de componentes da ECM através da síntese de pro-colagénio I e glicosaminoglicanos (ácido hialurónico), normalizam a proliferação dos queratinócitos e diminuem a aglomeração irregular de melanina.<sup>12</sup>



**Figura 8** Ácido glicólico – alfa-hidroxiácido de 1<sup>a</sup> geração.<sup>47</sup>



**Figura 9** Gluconolactona – alfa-hidroxiácido de 2<sup>a</sup> geração.<sup>48</sup>



**Figura 10** Ácido maltobiônico – alfa-hidroxiácido de 3<sup>a</sup> geração.<sup>49</sup>

No entanto, estas moléculas são altamente irritantes para a pele e, como tal, foram desenvolvidos poli-hidroxiácidos (Fig. 9) e ácidos poli-hidroxibiônicos (Fig. 10) que são considerados alfa-hidroxiácidos de segunda e de terceira geração. Os alfa-hidroxiácidos de segunda e terceira geração são moléculas grandes, com uma absorção lenta, que possuem ação antioxidante e humectante (diminuem a TEWL) e são menos agressivos para a pele do que os de primeira geração.<sup>12</sup>

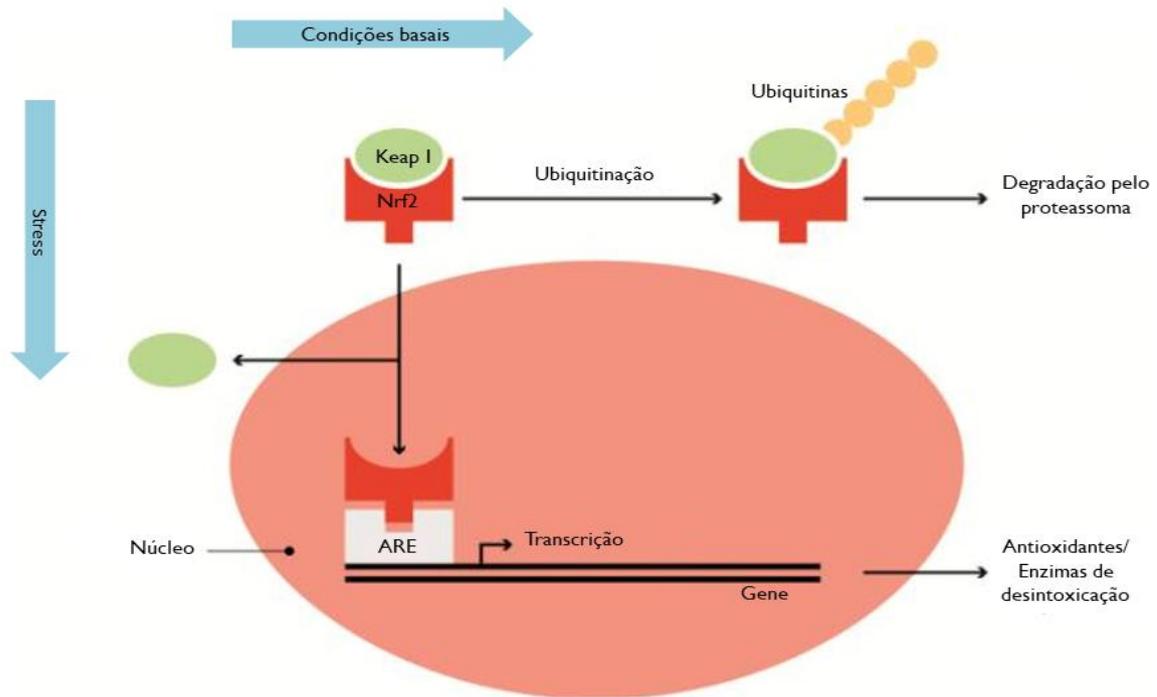
### 3. Antioxidantes tópicos

Os antioxidantes reduzem o *stress* oxidativo atuando sobre radicais livres, transformando-os em espécies menos reativas e menos prejudiciais para as células.<sup>9</sup>

A pele possui uma rede de antioxidantes própria que inclui moléculas enzimáticas (superóxido dismutase, a catalase e glutathione peroxidase) e pequenas moléculas como a vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), a vitamina C (ascorbato) e a coenzima Q10.<sup>9</sup>

Uma das vias de sinalização que regula o sistema antioxidante intracelular é a via Nrf2-Keap1. Em condições normais, o Nrf2 encontra-se ligado ao Keap1 (estado inativo). O Nrf2 é ativado pelo *stress* oxidativo desligando-se do Keap1, ativando elementos de resposta antioxidante (ARE) e aumentando a transcrição de vários genes relacionados com antioxidantes (Fig. 11).<sup>20, 21</sup>

O PPAR- $\gamma$  é um recetor nuclear que funciona como fator de transcrição e que regula a expressão de genes em resposta ao *stress* oxidativo, entre os quais, genes de prooxidantes e de oxidantes que contribuem para a regulação do sistema antioxidante intracelular.<sup>22</sup>



**Figura 11** Transcrição do fator Nrf2 que apresenta um papel central no sistema antioxidante intracelular, (adaptado de Suter *et al.*, 2016)<sup>29</sup>

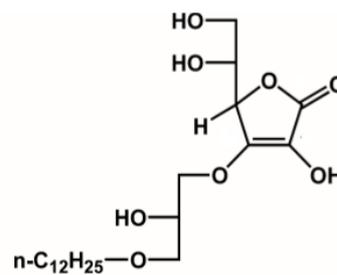
No entanto, esta rede não é suficientemente efetiva e tem tendência a degradar-se com a idade, pelo que se começaram a desenvolver antioxidantes tópicos. Estes são frequentemente incorporados em formulações de protetores solares para reduzirem os níveis de ROS que se formam durante a exposição aos raios UV, tornando-os mais eficientes. Os antioxidantes são compostos muito instáveis, e como tal muito difíceis de formular.<sup>9, 12</sup>

Alguns exemplos de antioxidantes tópicos são: vitamina C e E com ácido ferúlico, coenzima Q10, licopeno, catequinas polifenólicas (chá verde), silimarina, resveratrol (secção 7.5), genisteína, niacinamida (vit. B3).<sup>9, 12, 14, 23</sup>

O ácido ascórbico é um exemplo de um antioxidante exógeno já muito estudado, que se sabe ter vários efeitos benéficos na pele, nomeadamente como despigmentante (por inativação da tirosinase) ou como estimulante da síntese de colagénio (funcionando como cofator da prolina hidroxilase), entre outros.<sup>12, 24</sup> Apesar de todos estes efeitos benéficos, o ácido ascórbico é muito instável em meio aquoso e o seu poder de penetração na pele é muito reduzido. Na tentativa de superar estas dificuldades foi sintetizado um derivado do ácido ascórbico.<sup>24</sup>

### 3.1. 3-O-Laurilgliceril ascorbato

O 3-O-laurilgliceril ascorbato (VC-3LG) (Fig. 12) é um novo derivado anfipático do ácido ascórbico que foi sujeito a estudos para avaliar a sua capacidade antioxidante e o seu efeito na pele. Esses estudos permitiram concluir que este derivado do ascorbato é bastante mais eficaz do que outros já existentes. Por exemplo, o VC-3LG reforça o sistema antioxidante intracelular, aumentando os níveis de glutathiona (GSH) e de catalase através da via do PPAR- $\gamma$  e do Nrf2 (fator nuclear).<sup>24, 25</sup> O Nrf2 induz a expressão do PPAR- $\gamma$  por se ligar a pelo menos dois ARE na região *upstream* do promotor do recetor nuclear.<sup>22</sup>



**Figura 12** 3-O-laurilgliceril ascorbato.<sup>25</sup>

O VC-3LG estimula a expressão da enzima serina palmitoiltransferase (SPT) e aumenta os níveis de PPAR- $\alpha$ . A SPT está envolvida na produção de bases de esfingosina, um dos constituintes das ceramidas, as quais são componentes importante dos lípidos intercelulares que constituem a estrutura lamelar de lípidos no estrato córneo. O PPAR- $\alpha$ , para além de regular o catabolismo de ácidos gordos e a inflamação, aumenta os lípidos intercelulares como as ceramidas e normaliza a razão de lípidos na pele.<sup>25</sup>

Devido à sua estrutura anfipática, a incorporação do VC-3LG nas células é facilitada.<sup>25</sup>

Estes estudos comprovaram que este composto melhora a barreira da pele através da redução da TEWL, da redução do stress oxidativo e ainda através da indução da síntese de ceramidas.<sup>24, 25</sup>

## 4. Péptidos

Os péptidos são pequenas cadeias de aminoácidos que conseguem alterar a fisiologia da pele. Estas moléculas estão presentes no corpo humano, apresentando uma baixa toxicidade e, como tal, ideais para aplicação em fármacos e cosméticos.<sup>26</sup> A utilização destes compostos em cosmética tem vindo a aumentar nos últimos anos devido à sua capacidade de combater sinais de envelhecimento. Para além da sua capacidade humectante na camada córnea, onde conferem hidratação, o interesse nestas moléculas tem aumentado devido à sua utilização como mensageiros celulares, ou seja, permitem a comunicação entre células e a modulação da sua atividade.<sup>12, 27</sup>

O seu principal mecanismo de ação baseia-se na estimulação dos fibroblastos para a produção de colagénio promovendo a reparação da ECM atenuando o aparecimento e o tamanho das rugas.<sup>28</sup> Com base em técnicas de biologia molecular e celular determinaram-se cadeias de aminoácidos de péptidos sinalizadores que intervêm na ativação da sinalização

celular que culmina na produção de colagénio pelos fibroblastos. De acordo com os resultados obtidos, foram desenvolvidos ingredientes que contêm estas cadeias e que podem ser incorporados em produtos cosméticos.<sup>27</sup> A aplicação tópica de péptidos é limitada pela natureza iónica dos aminoácidos, o que muitas vezes é superado através da incorporação de um componente lipofílico na cadeia de aminoácidos para que a molécula seja mais facilmente absorvida. Apesar de muito dispendiosa, a adição destes componentes às formulações, devido à sua potência, pode obter-se resultados significativos com quantidades mínimas.<sup>28</sup>

Existem três tipos de péptidos utilizados como agentes anti-envelhecimento: os péptidos sinalizadores, péptidos transportadores e péptidos inibidores de enzimas (Tabela I).<sup>28</sup>

**Tabela I** Alguns péptidos utilizados em cosmeceúticos, seus mecanismos e funções. (adaptado de Malerich & Berson, 2014)<sup>28</sup>

Efeito anti-envelhecimento	Tipo de péptido	Péptido	Mecanismo	
Redução de rugas e ríduladas	Sinalizador	Arg-gly-asp-ser	Aumento da coesão entre células.	
		Oligopéptido-20	Aumento do colagénio e do ácido hialurónico.	
		Pal-KTTKS	Aumento do colagénio I e III, fibronectina e elastina. Inibição da formação de glicosaminoglicanos.	
		Pal-KT	Indução da diferenciação da epiderme, membrana basal e fibroblastos. Aumento do colagénio I e IV e fibronectina.	
		Val-gly-val-ala-pro-gly	Estimulação da proliferação de fibroblastos.	
	Sinalizador e Transportador	Glycyl-L-histidyl-L-lysine	Promoção da produção de colagénio (quando sozinho). Aumento dos níveis de MMP facilitando a remodelação da pele (quando complexado com Cu).	
Melhoria das rugas e firmeza	Sinalizador	Inibidor enzimático	Tyr-tyr-arg-ala-asp-asp-ala	Inibição da proteinase C do pro-colagénio (enzima que degrada o pro-colagénio).
		AcTP1	Aumento do colagénio I e síntese de <i>lumican</i> .	
		AcTP2	Estimulação dos queratinócitos e síntese de <i>syndecan-1</i> .	
Firmeza da pele	Sinalizador	T10-C	Mimetiza a <i>decorin</i> . Aumenta a uniformidade e coesão das fibras de colagénio.	
		Peptamido-6	Aumenta a síntese de colagénio e fatores de crescimento.	
Redução da pigmentação	Sinalizador	PKEK	Redução IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , POMC, $\alpha$ -MSH e tirosinase.	

**Abreviaturas** - AcTP1: acetil tetrapéptido-9; AcTP2: acetil tetrapéptido-11; Pal-KT: palmitoil-lisina-treonina; Pal-KTTKS: palmitoil pentapéptido-4; T10-C: Tripéptido-10 citrulline; POMC: proopiomelanocorticotropina; TNF: fator de necrose tumoral; IL: interleucina; MSH: hormona estimuladora de melanócitos

#### 4.1. Heptapéptido P7

Este heptapéptido constituído pela sequência acetil-DEETGEF (ácido aspártico - ácido glutâmico - ácido glutâmico - treonina - glicina - ácido glutâmico - fenilalanina) foi concebido para competir com o Nrf2 para o seu lugar de ligação em Keap1. A separação do complexo Nrf2-Keap1 vai estimular elementos de resposta antioxidante (ARE) que vão conferir proteção contra espécies químicas reativas (Fig. 11).<sup>21, 29</sup>

Devido ao seu carácter hidrofílico, este péptido tem dificuldade em chegar ao seu local alvo, o citosol das células da pele. Uma das tentativas para tornar este péptido passível de utilização tópica passou pela sua estabilização e devida encapsulação em nanopartículas sólido-lípido (SLN) – SLN-P7. Este método, desenvolvido pelo Mibelle Group<sup>29</sup>, permite a utilização de lípidos fisiologicamente aceites, não necessita de solventes orgânicos durante a produção, protege moléculas sensíveis e permite uma libertação controlada. O SLN-P7 foi preparado com lípidos e surfactantes com bons resultados dermatológicos e foi sujeito a diversos testes, incluindo estudos *in vitro* e *in vivo*. Estes testes permitiram constatar uma boa penetração nas células da pele, o efeito pretendido de ativação do Nrf2 e eficácia na proteção contra radiação UV (dose-dependente).<sup>29</sup>

#### 5. Fatores de crescimento

A utilização de fatores de crescimento em cosméticos (Tabela 2) surgiu devido à sua atividade na cicatrização de feridas, tendo-se posto a hipótese de que estes poderiam ter uma ação benéfica como agentes anti envelhecimento ao promoverem a formação de ECM.<sup>12</sup>

Os fatores de crescimento são produzidos por diversas células e incluem as citocinas (regulam o sistema imunitário). Para que tenham um efeito mais benéfico, devem aplicar-se combinações de fatores de crescimento e citocinas, uma vez que estes têm ações complementares e se regulam mutuamente.<sup>28</sup>

Um dos principais entraves da aplicação de fatores de crescimento, bem como de péptidos, é a sua baixa capacidade de atravessar a barreira cutânea, devido ao seu elevado tamanho (rondam os 15000 Da) e hidrofília. Ainda assim, provam ter eficácia quando aplicados topicamente, pelo que se pensa que estes penetram a pele através dos folículos capilares, glândulas sebáceas e pele danificada.<sup>27, 28</sup>

**Tabela 2** Alguns fatores de crescimento e citocinas utilizados em cosmeceuticos. (adaptado de Malerich & Berson, 2014)<sup>28</sup>

Fatores de crescimento	Fator de crescimento dos fibroblastos	Ativação dos fibroblastos, angiogênese e síntese de colagénio.
	EGF de ligação à heparina	Promoção da divisão celular de queratinócitos e fibroblastos.
	Fator de crescimento dos hepatócitos	Regeneração dos tecidos e cicatrização.
	Fator de crescimento insulina-like	Ativação de fibroblastos e células endoteliais.
	Fator de crescimento da placenta	Ativação de fibroblastos e crescimento endotelial.
	Fator de crescimento derivado de plaquetas	Indução da migração, divisão celular e produção de matriz nos fibroblastos.
	TGF- $\beta$ 1	Indução dos queratinócitos, fibroblastos, migração de macrófagos e angiogênese. Iniciação da síntese de colagénio e fibronectina. Modulação da degradação das proteínas da matriz.
	TGF- $\beta$ 2	Indução dos queratinócitos, fibroblastos e migração de macrófagos. Iniciação da síntese de colagénio e fibronectina.
	TGF- $\beta$ 3	Impedimento da formação de cicatriz
	VEGF	Inibição da degradação de colagénio e ácido hialurónico.
Citocinas	IL-1 $\alpha$ e -1 $\beta$	Ativação da expressão de fatores de crescimento em macrófagos, queratinócitos e fibroblastos.
	IL-1RA	Anti-inflamatório.
	IL-10	Anti-inflamatório.
	IL-13	Anti-inflamatório.
	TNF- $\alpha$	Ativação da expressão de fatores de crescimento em macrófagos, queratinócitos e fibroblastos.

**Abreviaturas** - EGF: fator de crescimento epidérmico; TGF: fator de transformação do crescimento; VEGF: fator de crescimento do endotélio vascular; IL: inter-leucina; IL-1RA: antagonista do recetor da inter-leucina 1; TNF- $\alpha$ : fator de necrose tumoral alfa.

## 6. Extratos de células estaminais

As células estaminais são células indiferenciadas que se podem diferenciar em células especializadas ou dividir-se dando origem a novas células estaminais. As células estaminais da derme e da epiderme são, portanto, essenciais para a renovação e homeostase da pele. A deterioração destas é prejudicial para o tecido, acelerando o processo de envelhecimento. Durante o processo de envelhecimento, o número de células estaminais diminui.<sup>28</sup>

A incorporação destas células em produtos cosméticos é largamente estudada devido ao seu potencial para terapia anti-envelhecimento. As células estaminais incorporadas nestes produtos são geralmente extraídas de animais ou de plantas e depois cultivadas em laboratório para produzir extratos de células estaminais.<sup>28</sup>

Células estaminais derivadas de adipócitos (extraídas de animais) são bastante utilizadas pois promovem a produção de fatores de crescimento que estimulam a síntese de colagénio pelos fibroblastos e diminuem os níveis de MMP-1, promovem a cicatrização de feridas, reduzem as rugas, inibem a melanogênese e atividade da tirosinase (funcionando como

agente iluminador e despigmentante) e protegem os fibroblastos do *stress* oxidativo induzido pelos raios UVB.<sup>28</sup>

No caso das plantas, um dos ingredientes utilizados em produtos de dermocosmética é o extrato de células estaminais de maçã. Quando sujeito a testes *in vitro*, notaram-se melhorias na viabilidade e resistência à senescência e apoptose das células estaminais humanas, resultando numa regeneração da pele mais eficiente e num atraso no aparecimento de sinais de envelhecimento. Clinicamente, o extrato de células estaminais de maçã provou ter um efeito anti-rugas. (Secção 9.2)<sup>30</sup>

## 7. Compostos derivados de plantas

O mercado da cosmética anti-envelhecimento baseada em produtos naturais tem vindo a aumentar devido à crescente preocupação que a população demonstra pela sua aparência e qualidade de vida. Tendo em conta a diversidade de compostos naturais e plantas disponíveis, este mercado revela muito potencial, apesar de ainda ser necessário muita investigação.<sup>15</sup>

Os metabolitos secundários das plantas são moléculas com baixo peso molecular e têm um papel importante na proteção das plantas contra estímulos externos. Estes metabolitos possuem uma grande afinidade com alguns ligandos em células humanas, podendo inibir ou induzir várias vias metabólicas ou de sinalização. Em queratinócitos humanos, estes metabolitos, compostos polifenólicos, maioritariamente, podem estimular ou inibir as respostas metabólicas e inflamatórias a agressões externas. Na pele, os metabolitos secundários têm diversos alvos, como o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), que está interligado com sistemas metabólicos regulados pelos fatores de transcrição Nrf2 e AhR (que estimula genes do citocromo P450).<sup>31</sup>

De um modo geral, os metabolitos secundários de plantas podem alterar a interação dos raios UV com a pele através de vários efeitos: a) absorção de raios UVA e UVB, devido à sua estrutura molecular de anéis aromáticos com 5 ou 6 carbonos condensados com vários grupos hidroxilo, ou seja, de um efeito barreira; b) interrupção das reações que levam à formação de radicais livres induzidas pelos raios UV, ou seja, efeito antioxidante direto; c) proteção dos antioxidantes da pele, nomeadamente coenzima Q10 e alfa-tocoferol, ou seja, resgate de antioxidantes; d) indução dos sistemas de antioxidantes internos nos queratinócitos e fibroblastos, ou seja, efeito antioxidante indireto; e) atenuação das respostas inflamatórias, efeito anti-inflamatório; f) modulação das respostas ao *stress* induzidas pelos UV, efeito anti-stress; g) atenuação da imunossupressão causada pelos UV (imunomodulação).<sup>32</sup>

Por todas estas razões, estas moléculas têm sido alvo de muita investigação na área da cosmética, havendo já inúmeros estudos que provam o efeito benéfico das mesmas. De seguida, são apresentados exemplos destas moléculas e da sua ação benéfica nas células.

### 7.1. 7-Hidroxicumarina

As cumarinas são compostos presentes em diversas plantas, sendo conhecidas pelas propriedades anticoagulantes, antimutagénicas e antitumorais. A 7-hidroxicumarina (Fig. 13) foi

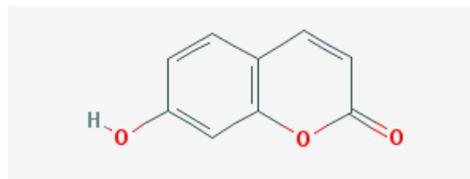


Figura 13 7-hidroxicumarina.<sup>50</sup>

relatada como tendo capacidade de conferir proteção contra os raios UVB. De acordo com estudos realizados em modelos celulares (HDF – *Human Dermal Fibroblasts*), esta competência deve-se à prevenção da resposta oxidativa mediada pelos UVB, à ativação de NF-κB que vai modular a resposta inflamatória e à redução da expressão de mRNA relativo a MMPs da matriz (MMP-1 e MMP-9).<sup>23, 33</sup>

### 7.2. Delfinidina

As antocianidinas são pigmentos naturais presentes em diversas frutas e vegetais que têm efeitos benéficos na prevenção de diversas doenças como diabetes, doenças cardiovasculares, artrite, entre outras. A delfinidina (Fig. 14) é a parte não glicosídica (aglicona) de uma antocianidina e possui propriedades

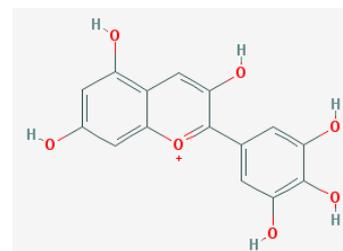


Figura 14 Delfinidina.<sup>51</sup>

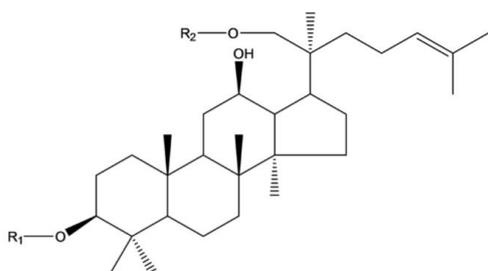
antioxidantes. Esta molécula foi sujeita a diversos estudos que permitiram inferir o seu efeito contra os danos induzidos pelos UVB. Para além de inibir o *stress* oxidativo, foi demonstrado que quando se tratam culturas de células HaCaT (linha imortal de queratinócitos aneuploides da pele humana) com delfinidina, antes e depois da exposição a radiação UV, estas tornam-se mais rígidas do que as células não tratadas. Assim se conclui que ocorre uma inibição das MMP por este composto.<sup>23, 34</sup>

### 7.3. Ginsenósidos

Os ginsenósidos (Fig. 15) são uma classe de glicósidos esteroides naturais e de saponinas triterpénicas. São constituintes bioativos do *Panax ginseng*, uma planta muito utilizada em medicina tradicional. Até à data, foram descobertos muitos ginsenósidos apresentando todos a mesma estrutura base, que se caracteriza por um núcleo esteroide que tem 2 ou 3 grupos hidroxilo ligados aos carbonos nas posições 3 e 20 ou 3, 6 e 20. Quanto à sua estrutura, os

ginsenosídeos podem dividir-se em dois tipos: os protopanaxadióis (PPDs) em que a ose se liga ao carbono na posição 3 e incluem os compostos Rb1, Rb2, Rc e Rd, e os protopanaxatrióis (PPTs) em que a ose se liga ao carbono na posição 6 e incluem os compostos Rg1, Re, Rf e Rg2. O composto Rb1 é o ginsenosídeo presente em maior concentração em extratos de ginseng. Este é convertido em diversos metabolitos no tubo digestivo, como o Rg3 (em condições ácidas), mas principalmente Rd e composto K.<sup>35</sup>

De entre os inúmeros efeitos benéficos já descobertos destes compostos, o seu efeito na pele é um dos muitos que têm sido alvo de estudo. Os ginsenosídeos são um dos agentes naturais de anti-envelhecimento mais potentes e mais seguros, sendo utilizados para este fim há cerca de mil anos. Recentemente, o seu efeito de anti-envelhecimento na pele humana foi relatado por modelos *in vitro* e ensaios clínicos tendo, portanto, sido proposta a sua utilização em cosmeceúticos. Estes atuam impedindo a formação de rugas e, também, como fotoprotetores reduzindo os danos provocados pelo sol.<sup>35</sup>



Ginsenosídeo	Fórmula Estrutural	Fórmula Empírica
Rb1	R <sub>1</sub> : Glc-Glc R <sub>2</sub> : Glc-Glc	C <sub>54</sub> H <sub>92</sub> O <sub>23</sub>
Rg3	R <sub>1</sub> : Glc-Glc R <sub>2</sub> : H	C <sub>48</sub> H <sub>82</sub> O <sub>18</sub>
Composto K	R <sub>1</sub> : H R <sub>2</sub> : Glc-Glc	C <sub>36</sub> H <sub>62</sub> O <sub>8</sub>

**Figura 15** Estrutura química dos ginsenosídeos. (adaptado de Lim *et al.*, 2015)<sup>35</sup>

Há uma grande quantidade de compostos naturais utilizados em cosmética com uma atividade antioxidante, mas são poucos os que têm a capacidade de induzir a síntese de colagénio tipo I. O colagénio tipo I presente na derme funciona como suporte na pele. De facto, uma das principais causas para a formação de rugas é a diminuição da produção deste pelos fibroblastos. Vários ginsenosídeos foram sujeitos a ensaios *in vivo*, que utilizaram modelos celulares. Verificou-se que o Rb1 previne o fotoenvelhecimento induzindo a expressão de colagénio tipo I através da sua ligação ao PPAR- $\delta$  (recetor nuclear), inibindo a expressão de MMP e, ainda, pelo seu efeito anti-apoptótico nas células que sofreram danos no DNA provocados pelos raios UV. Por todas estas razões, pensa-se que esta molécula será vantajosa em tratamentos para anti-envelhecimento da pele.<sup>35, 36, 37</sup>

O Rg3 é um ginsenosídeo PPD encontrado no ginseng vermelho e é um metabolito do Rb1. Possui dois estereoisómeros 20(S)-Rg3 e 20(R)-Rg3, sendo que apenas o primeiro mostrou atividade anti-fotoenvelhecimento através da diminuição do stress oxidativo provocado pela exposição aos raios UV e pela inibição da MMP-2.<sup>38</sup> No entanto, um estudo

comparativo envolvendo 20(S)-Rg3 e RbI permitiu concluir que, apesar de manter a sua propriedade hidrofóbica, o RbI é menos tóxico pois apresenta uma maior solubilidade em água.<sup>36</sup>

O composto K surge por hidrólise do RbI efetuada por bactérias intestinais, sendo um dos seus principais metabolitos. Os estudos realizados com este metabolito demonstraram uma atividade indutora da produção de colagénio tipo I e inibição das MMP-I. Pensa-se que estas propriedades do composto K ocorrem pelo bloqueio de vias de sinalização que envolvem ERK, p38, MAPK, JNK, AP-I e NF-κB.<sup>13</sup>

#### 7.4. Sclareol

O sclareol (Fig. 16) é um álcool diterpénico isolado da *Salvia officinalis* que é largamente utilizado na alimentação e na indústria de cosméticos como fragrância. O sclareol tem diversas propriedades biológicas, funcionando como antioxidante, antifúngico, antimicrobiano, anti-inflamatório, anticancerígeno e anticolinesterase.<sup>23, 39</sup>

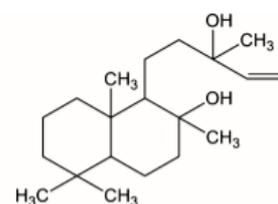


Figura 16 Sclareol.<sup>39</sup>

Recentemente foram feitos estudos que provaram a inibição do fotoenvelhecimento por ação desta molécula. Verificou-se que o sclareol inibe a expressão de MMPs ativadas pelos raios UV através da inibição de AP-I, mantém a espessura da epiderme quando exposta a raios UVB e aumenta o número de células proliferativas (aumento do número de células com o antígeno nuclear de células proliferativas (PCNA)).<sup>39</sup>

Um ensaio clínico de um creme contendo sclareol a 0,02% permitiu verificar algumas melhorias nas rugas dos indivíduos do grupo que aplicou o creme quando comparado com o grupo controlo. Para além disso, não ocorreu nenhum tipo de reação alérgica ao creme, pelo que se pôde concluir que este é seguro.<sup>23, 39</sup>

Nestes estudos, o sclareol provou atuar a diversos níveis, tanto na prevenção contra o fotoenvelhecimento como na correção do mesmo.<sup>39</sup>

#### 7.5. Resveratrol

O resveratrol é um estilbeno que possui dois isómeros – *trans*-resveratrol e *cis*-resveratrol – sendo o isómero *trans* mais estável que

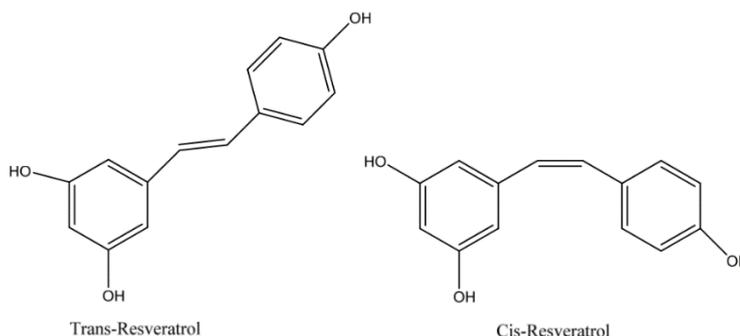


Figura 17 Isómeros do resveratrol.<sup>40</sup>

o *cis* (Fig. 17). A isomerização é causada por radiação UV e pH elevado, podendo também ser influenciada pela luz, temperaturas elevadas e pH baixo. Este composto é encontrado em várias plantas (uvas vermelhas, amoras, amendoins, etc.) onde é produzido em situações de stress como radiação UV, infeções, metais pesados, etc. O resveratrol consegue eliminar as ROS de dentro da célula, sendo por isso um potente antioxidante com várias aplicações (inibição da carcinogénese e da inflamação, prevenção de doenças cardiovasculares, entre outras). Este composto é um candidato único para cosméticos anti-envelhecimento devido ao seu poder antioxidante e também pelo seu perfil de segurança. Contudo, o resveratrol apresenta diversas limitações como a insolubilidade em água (que obriga à sua dissolução em compostos orgânicos que são prejudiciais ao ambiente e ao ser humano) e a falta de estabilidade, que complicam a sua formulação.<sup>40</sup>

Uma das tentativas para obter um creme de aplicação tópica com elevadas concentrações de resveratrol foi a sua inclusão em dendrímeros que permitissem aumentar a sua solubilidade, estabilidade e permeação transdérmica. Os dendrímeros são moléculas que se constroem radialmente a partir de um núcleo funcionalizado e que podem adquirir dimensões variadas de acordo com o pretendido e ter diferentes funcionalidades de acordo com os grupos que ficam na sua superfície. Estas moléculas permitem aumentar a estabilidade e a solubilidade, possibilitando uma libertação controlada das moléculas que aprisionam.<sup>40</sup>

A incorporação do resveratrol nestas estruturas consegue-se através de interações eletrostáticas, ligações hidrogénio e encapsulação molecular, resultando num aumento da solubilidade em água, da estabilidade e ainda da permeação transdérmica. O dendrímero de resveratrol é, assim, uma molécula solúvel em água, dispensando a utilização de solventes orgânicos e que pode ser incorporada na formulação em qualquer ponto do desenvolvimento do produto. Para além de todas estas vantagens tecnológicas, foi ainda testado com sucesso o *scale up* destes dendrímeros para uma escala industrial e os resultados obtidos indicaram que a concentração de resveratrol no produto final era superior à dos produtos que se encontram comercializados.<sup>40</sup>

## 8. Compostos produzidos por microrganismos marinhos

Os compostos produzidos por microrganismos marinhos, apesar de ainda pouco explorados, apresentam um grande potencial, e como tal, estão também a ser alvo de muita investigação na área da cosmética. Estes incluem uma grande diversidade estrutural de compostos produzidos em condições naturais adversas. Novos compostos têm sido extraídos de bactérias e fungos marinhos como alcaloides, péptidos, proteínas, lípidos,

micosporinas e aminoácidos micosporina-like (MAAs), glicósidos, isoprenoides e híbridos, exibindo atividades fotoprotetoras, anti-envelhecimento, antimicrobianas, antioxidantes e hidratantes, muito úteis para produtos cosméticos e cosmecêuticos. Os principais compostos utilizados para uma ação anti-envelhecimento são exopolissacarídeos e ácidos gordos poli-insaturados (PUFAs). Os exopolissacarídeos são polissacarídeos (polímeros hidrocarbonados de elevado peso molecular) produzidos por microorganismos marinhos, principalmente por bactérias, mas também por fungos e microalgas, que exercem um efeito anti-rugas relevante.<sup>15</sup> Esta classe de produtos apresenta propriedades emulsionantes, espessantes, absorventes e capacidade de formar gel. Os PUFAs têm um largo espectro de aplicação em cosmética devido à sua capacidade de reparar o tecido, de nutrir a pele através da estimulação da produção de colagénio e pelas suas propriedades anti-inflamatórias e de cicatrização de feridas.<sup>15</sup>

### 8.1. RefirMAR<sup>®</sup> da BIOALVO

RefirMAR<sup>®</sup> da BIOALVO é um ingrediente derivado de um extrato intracelular produzido por fermentação biológica de uma nova estirpe de *Pseudoalteromonas* sp., um procariota marinho isolado a cerca de 2300 metros de profundidade na dorsal Mesoatlântica perto da ilha dos Açores, Portugal. Este ingrediente tem uma ação semelhante à toxina botulínica, inibindo a libertação de vesículas de acetilcolina na sinapse dos neurónios motores, ou seja, inibe a contração muscular, com a vantagem de apenas inibir de forma transitória. Trata-se de um extrato de proteína aquosa em bruto que é muito solúvel em água, estável e seguro, apresentando capacidade de penetração na derme, ou seja, é passível de aplicação tópica, não sendo necessário injetar como acontece com a toxina botulínica.<sup>41, 42</sup>

O RefirMAR<sup>®</sup> tem uma capacidade hidratante e anti-rugas, funcionando como atenuador de expressão. Estas funções foram comprovadas por testes *in vitro*, *in vivo* e por um ensaio clínico de 28 dias em 12 voluntários.<sup>41, 42</sup>

### 8.2. Alguronic Acid<sup>®</sup> da Algenist

Alguronic Acid<sup>®</sup> da Algenist, é o nome comercial para um extrato de polissacáridos obtido de um extrato de microalgas, que tem como função protegê-las de condições externas adversas e que, quando testado cientificamente, provou ter propriedades anti-envelhecimento.<sup>41</sup>

## 9. Formulações comercializadas

As novas moléculas bioativas no combate ao envelhecimento cutâneo, aliadas a novas tecnologias de formulação, tem permitido a produção industrial e comercialização de produtos inovadores em dermocosmética.

### 9.1. Endocare Cellige®/CellPro®

Endocare Cellige®/CellPro® é um novo produto para tratamento do envelhecimento, desenvolvido pelo Grupo IFC, que associa três tecnologias que atuam a diferentes níveis do fotoenvelhecimento: IFC-CAF® (*Celular Activating Factor*), WGC® (*Wharton Gel Complex*) e Retinsphere®.<sup>11</sup>

IFC-CAF®, um ingrediente utilizado em cosmética, é extraído de um lisado de ovos de gastrópode da família *Helicidae* que confere propriedades regenerativas através do abrandamento da proliferação de células estaminais e da promoção da migração das mesmas, resultando num melhoramento da homeostase da pele. Este composto promove ainda a produção de componentes da ECM, e uma melhor organização de proteínas do citoesqueleto (F-actina e vimentina). Em modelos celulares, a aplicação deste ingrediente reduziu a expressão de alguns marcadores relacionados com o envelhecimento da pele (como p53,  $\beta$ -galactosidase, p16INK4 – estabilidade do DNA) e aumentou a sobrevivência das células quando expostas a radiação UVB.<sup>43</sup>

RetinSphere® é uma associação de dois retinoides, retinol e retinoato de hidroxipinacolona, formulados em glicosferas que tem uma ação anti-inflamatória e que regula a proliferação da epiderme, facilitando a penetração de outros produtos da formulação. Numa pele fotoenvelhecida este composto confere elasticidade e luminosidade, reduz as rugas e a pigmentação e melhora a tez irregular e as telangiectasias.<sup>11</sup>

O WGC® é um complexo patenteado que contém ácido hialurónico e uma mistura de cinco glicosaminoglicanos sulfatados que estimula a migração e a proliferação de fibroblastos, aumenta os níveis de fibronectina e de colagénio I, III e VII e inibe MMPs. Para além disto, estimula a expressão de hialurano sintases 1 e 3 (HAS 1 e 3), enzimas responsáveis pela produção de ácido hialurónico, tendo por isso um potencial regenerativo.<sup>11</sup>

Um estudo recente feito ao Endocare Cellige®/CellPro® que engloba estas três tecnologias demonstrou que este estimulou a regeneração da pele, verificando-se um aumento da atividade de queratinócitos e fibroblastos, assim como uma proliferação de vasos sanguíneos, ou seja, angiogénese. Este efeito é importante uma vez que na pele fotoenvelhecida os vasos sanguíneos encontram-se comprometidos devido à degradação de colagénio e de fibras elásticas. Observou-se ainda um aumento da hidratação da pele e uma

redução dos níveis de mucina, o que indica que o processo inflamatório associado ao fotoenvelhecimento da pele está diminuído uma vez que quando há inflamação a mucina acumula-se. Os resultados permitiram concluir que este produto é eficaz no tratamento da pele fotoenvelhecida, provocando alterações a nível histológico e clínico e melhorando vários sinais característicos do fotoenvelhecimento.<sup>11</sup>

## **9.2. Ureadin Fusion Serum Lift Anti-rugas da ISDIN®**

Ureadin Fusion Serum Lift Anti-rugas desenvolvido pelos laboratórios ISDIN® apresenta na sua constituição extrato de células estaminais de maçã, palmitoil tripéptido-38, ureia e creatina. O extrato de células estaminais de maçã ajuda a manter as células estaminais da epiderme funcionais durante mais tempo. A ureia é utilizada pela sua capacidade hidratante, conferindo maior elasticidade à pele e ajudando também no processo de diferenciação celular da epiderme. A creatina aumenta a produção de ATP nas mitocôndrias, melhorando o aporte de energia às células. O palmitoil tripéptido-38 é um lipopéptido de pro-colagénio que estimula a produção de componentes da derme e epiderme como colagénio, ácido hialurónico e fibronectina. Esta formulação foi sujeita a ensaios *in vitro*, onde otimizou as funções metabólicas de fibroblastos humanos senescentes (aumento do consumo de oxigénio e níveis de ATP e diminuição do lactato extracelular), e a estudos clínicos, onde melhorou os sinais de envelhecimento conferindo um aumento da elasticidade, hidratação e suavidade da pele e redução das rugas.<sup>30</sup>

## D) Considerações Finais

A pele é um órgão de extrema importância no ser humano, sendo um dos que aparenta sofrer mais com o envelhecimento. Apesar de as características do envelhecimento cutâneo serem muito bem conhecidas a nível clínico, funcional e histológico, o mesmo não acontece com as formas para o reverter ou prevenir.

A prevenção e o tratamento do envelhecimento cutâneo são cada vez mais procurados por uma população que tem vindo a dar mais valor à aparência e que apresenta uma esperança média de vida cada vez maior.

Do ponto de vista da prevenção, a exposição solar, quando inevitável, deve ser acompanhada da utilização de proteção adequada. Esta proteção, que pode ser obtida através de um protetor solar, constitui um campo de investigação com muito por explorar, na medida em que ainda não existe um produto ideal que ofereça uma textura agradável e uma proteção alargada do espectro. Por outro lado, é importante manter a pele hidratada de modo a conservar a sua função barreira.

Uma vez que os métodos preventivos não são 100% eficazes e muitas vezes são negligenciados tornam-se necessários métodos corretivos ou uma combinação de ambos. Nesta área, apesar do potencial demonstrado por muitos compostos, alguns dos quais mencionados e detalhados nesta dissertação, é ainda necessária muita investigação que comprove a sua eficácia e segurança.

Na indústria dos cosméticos, mais especificamente em produtos direcionados à reversão dos sinais de envelhecimento, têm surgido campanhas de *marketing* para compostos sem base científica que prove as suas ações. Neste sentido, é necessária uma abordagem menos comercial, que demonstre os resultados de forma científica e que coloque a saúde dos consumidores em primeiro plano.

O mercado dos cosméticos e cosmeceúticos apresenta uma taxa de crescimento muito significativa, de onde se destacam os produtos baseados em ingredientes ativos de origem natural. Trata-se de uma área com bastante potencial, mas com muito por explorar.

A investigação na área da cosmética anti-envelhecimento pretende não só reverter os sinais de envelhecimento cutâneo, mas também evitar e tratar, de forma não invasiva, os problemas de saúde associados. Para este fim, é essencial a descoberta de novos compostos com ações benéficas, sem que se possa menosprezar a melhoria de formulações já existentes.

Um trabalho desta natureza não permite abranger a totalidade das moléculas que apresentam potencial para serem exploradas nesta área. Com vista a abordagens futuras a este tema existem muitas perspetivas, já alvo de estudo ou que apresentam características

interessantes, por onde se pode estender este trabalho, tais como: enzimas de reparação do DNA, osmólitos, suplementos dietéticos (nutracêuticos) que melhoram a homeostase da pele e indutores da pigmentação cutânea.<sup>9</sup>

## Referências Bibliográficas

1. LIN, T. Joseph - **Evolution of cosmetics: Increased need for experimental clinical medicine.** *Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2:2 (2010) 49–52.
2. FANG, Jia You *et al.* - **Skin aging caused by intrinsic or extrinsic processes characterized with functional proteomics.** *Proteomics.* 16:20 (2016) 2718–2731.
3. BINIC, Ivana *et al.* - **Skin ageing: Natural weapons and strategies.** *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine.* (2013).
4. FARAGE, Miranda A. *et al.* - **Characteristics of the Aging Skin.** *Advances in wound care.* 2:1 (2013) 5–10.
5. GANCEVICIENE, Ruta *et al.* - **Skin anti-aging strategies.** *Dermato-Endocrinology.* 4:3 (2012) 308–319.
6. YAAR, Mina; ELLER, Mark S.; GILCHREST, Barbara A. - **Fifty years of skin aging.** *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 7:1 (2002) 51–58.
7. HOLTKÜTTER, Olaf *et al.* - **Unveiling the molecular basis of intrinsic skin aging.** *International Journal of Cosmetic Science.* 27:5 (2005) 263–269.
8. TOBIN, Desmond J. - **Introduction to skin aging.** *Journal of Tissue Viability.* 26:1 (2017) 37–46.
9. YAAR, M.; GILCHREST, B. A. - **Photoageing: Mechanism, prevention and therapy.** *British Journal of Dermatology.* 157:5 (2007) 874–887.
10. LIM, Henry W. - **Challenges in photoprotection: Introduction.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* (2016) 2016–2017.
11. TRUCHUELO, M. T. *et al.* - **Histological and Immunohistochemical Evaluation of the Efficacy of a New Cosmetic Formulation in the Treatment of Skin Photoaging.** *Dermatology Research & Practice.* (2017) 1–10.
12. LEE, Chun-man; BS, M. B.; UK, Mrpc - **Fifty years of research and development of cosmeceuticals: a contemporary review.** *Journal of Cosmetic Dermatology,* 15 (2016) 527–539.
13. HE, Dawei *et al.* - **Compound K increases type I procollagen level and decreases matrix metalloproteinase-I activity and level in ultraviolet-A-irradiated fibroblasts.** *Journal of the Formosan Medical Association.* 110:3 (2011) 153–160.
14. LIM, Henry W.; ARELLANO-MENDOZA, Maria Ivonne; STENGEL, Fernando - **Current challenges in photoprotection.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* 76:3 (2017) S91–S99.
15. CORINALDESI, Cinzia *et al.* - **Marine microbial-derived molecules and their**

**potential use in cosmeceutical and cosmetic products.** *Marine Drugs*. 15:4 (2017) 1–21.

16. AREZKI, N. R. *et al.* - **Design , synthesis and characterization of linear unnatural amino acids for skin moisturization.** *International Journal of Cosmetic Science* 39: (2017) 72–82.

17. SHAO, Y. *et al.* - **Molecular basis of retinol anti-ageing properties in naturally aged human skin in vivo.** *International Journal of Cosmetic Science*. 39:1 (2017) 56–65.

18. KONG, Rong *et al.* - **A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological , molecular , and clinical properties of human skin.** *Journal of Cosmetic Dermatology* (2015) 49–57.

19. DARLENSKI, R.; SURBER, C.; FLUHR, J. W. - **Topical retinoids in the management of photodamaged skin: From theory to evidence-based practical approach.** *British Journal of Dermatology*. 163:6 (2010) 1157–1165.

20. NGUYEN, Truyen; NIOI, Paul; PICKETT, Cecil B. - **The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress.** *Journal of Biological Chemistry*. 284:20 (2009) 13291–13295.

21. ABED, Dhulfiqar Ali *et al.* - **Discovery of direct inhibitors of Keap1-Nrf2 protein-protein interaction as potential therapeutic and preventive agents.** *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 5:4 (2015) 285–299.

22. POLVANI, Simone; TAROCCHI, Mirko; GALLI, Andrea - **PPAR and oxidative stress: Con(β) catenating NRF2 and FOXO.** *PPAR Research*. (2012).

23. CAVINATO, Maria *et al.* - **Plant extracts and natural compounds used against UVB-induced photoaging.** *Biogerontology*. (2017) 499–516.

24. KATSUYAMA, Yushi *et al.* - **3-O-Laurylglyceryl ascorbate activates the intracellular antioxidant system through the contribution of PPAR-γ and Nrf2.** *Journal of Dermatological Science*. 82:3 (2016) 189–196.

25. KATSUYAMA, Y. *et al.* - **3- O -Laurylglyceryl ascorbate reinforces skin barrier function through not only the reduction of oxidative stress but also the activation of ceramide synthesis.** *International Journal of Cosmetic Science*. 39, (2017) 49–55.

26. NIE, Huali *et al.* - **A Novel Heptapeptide with Tyrosinase Inhibitory Activity Identified from a Phage Display Library.** *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 181:1 (2017) 219–232.

27. HUSEIN, Husein; CASTILLO, Rafael Fernandez - **Cosmeceuticals: peptides ,**

**proteins , and growth factors.** Journal of Cosmetic Dermatology (2016) 1–6.

28. MALERICH, Sarah; BERSON, Diane - **Next generation cosmeceuticals. The latest in peptides, growth factors, cytokines, and stem cells.** Dermatologic Clinics. 32:1 (2014) 13–21..

29. SUTER, Franz *et al.* - **Heptapeptide-loaded solid lipid nanoparticles for cosmetic anti-aging applications.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 108:(2016) 304–309.

30. SANZ, Maria Teresa *et al.* - **Biorevitalizing effect of a novel facial serum containing apple stem cell extract, pro-collagen lipopeptide, creatine, and urea on skin aging signs.** Journal of Cosmetic Dermatology. (2016) 24–30.

31. POTAPOVICH, Alla I. *et al.* - **Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NFKB and AhR and EGFR-ERK pathway.** Toxicology and Applied Pharmacology. 255:2 (2011) 138–149.

32. KORKINA, Liudmila G.; MAYER, Wolfgang; LUCA, Chiara DE - **Meristem plant cells as a sustainable source of redox actives for skin rejuvenation.** Biomolecules. 7:2 (2017) 1–22.

33. KARTHIKEYAN, Ramasamy *et al.* - **7-Hydroxycoumarin prevents UVB-induced activation of NF- $\kappa$ B and subsequent overexpression of matrix metalloproteinases and inflammatory markers in human dermal fibroblast cells.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 161:(2016) 170–176.

34. SOBIEPANEK, Anna *et al.* - **The effect of delphinidin on the mechanical properties of keratinocytes exposed to UVB radiation.** Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 164: (2016) 264–270.

35. LIM, Tae Gyu *et al.* - **Ginsenosides and their metabolites: a review of their pharmacological activities in the skin.** Archives of Dermatological Research. 307:5 (2015) 397–403.

36. KWOK, Hoi-Hin H. *et al.* - **Ginsenoside Rb1 induces type I collagen expression through peroxisome proliferator-activated receptor-delta.** Biochemical Pharmacology. 84:4 (2012) 532–539.

37. CAI, Bao-Xiang *et al.* - **Ginsenoside Rb1 suppresses ultraviolet radiation-induced apoptosis by inducing DNA repair.** Biological & pharmaceutical bulletin. 32:5 (2009) 837–41.

38. LIM, Chang-jin; CHOI, Woo-yong; JUNG, Hyun-joo - **Stereoselective Skin Anti-photoaging Properties of Ginsenoside Rg3 in UV-B.Irradiated Keratinocytes.**

Biological & pharmaceutical bulletin. 37: (2014) 1583–1590.

39. PARK, Ji Eun *et al.* - **Sclareol isolated from *Salvia officinalis* improves facial wrinkles via an antiphotaging mechanism.** *Journal of Cosmetic Dermatology*. 15:4 (2016) 475–483.

40. PENTEK, Tyler *et al.* - **Development of a Topical Resveratrol Formulation for Commercial Applications Using Dendrimer Nanotechnology.** *Molecules*. 22:1 (2017).

41. MARTINS, Ana *et al.* - **Marketed marine natural products in the pharmaceutical and cosmeceutical industries: Tips for success.** *Marine Drugs*. 12:2 (2014) 1066–1101.

42. MARTINS, Ana *et al.* - **Photoprotective bioactivity present in a unique marine bacteria collection from Portuguese deep sea hydrothermal vents.** *Marine Drugs*. 11:5 (2013) 1506–1523.

43. ESPADA, J. *et al.* - **Cryptomphalus aspersa mollusc eggs extract promotes migration and prevents cutaneous ageing in keratinocytes and dermal fibroblasts in vitro.** *International Journal of Cosmetic Science*. 37:1 (2015) 41–55.

44. **retinol | C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O - PubChem** - [Em linha] Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/445354#section=Top>>

45. **retinal | C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O - PubChem** - [Em linha] [Consult. 9 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638015>>

46. **Retinoic acid | C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 9 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795>>

47. **Glycolic acid** - [Em linha] [Consult. 14 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/757>>

48. **gluconolactone | C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>6</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 14 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/gluconolactone#section=Top>>.

49. **Cellobionic acid | C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>12</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 14 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6452827>>

50. **7-hydroxycoumarin | C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub> - PubChem** - [Em linha], atual. 2015. [Consult. 7 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281426#section=Top>>

51. **Delphinidin | C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>7</sub><sup>+</sup> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 6 ago. 2017]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Delphinidin>>