



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Margarida Pais Batista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação da nanotecnologia à cosmética: Sistemas terapêuticos utilizados e perspectivas futuras”, referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dra. Ana Nunes, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Outubro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Ana Margarida Pais Batista

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação da nanotecnologia à cosmética: Sistemas terapêuticos utilizados e perspectivas futuras”, referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dra. Ana Nunes, da Dra. Cláudia Silvestre e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Outubro de 2020

Eu, Ana Margarida Pais Batista, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014213443, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia, intitulada “Aplicação da nanotecnologia à cosmética: Sistemas terapêuticos utilizados e perspectivas futuras”, apresentado 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 utilizadas, se encontram referenciadas na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas considerações.

Coimbra, 15 de outubro de 2020.

Ana Margarida Pais Batista  
(Ana Margarida Pais Batista)

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, por me apoiarem incondicionalmente em todos os meus objetivos, por acreditarem em mim e por todo o carinho.

Aos meus amigos que me acompanharam nesta jornada, por todos os momentos que vivenciámos, em especial à Rita e à Carolina, que são as melhores amigas que poderia ter conhecido, a quem agradeço todo o apoio e companheirismo.

Às minhas colegas de casa, Alexandra e Marta, que durante anos foram a minha segunda família e a todos os outros, com quem me fui cruzando ao longo destes anos, por todo o crescimento e partilha. Mais recentemente à Inês, por se tornar uma verdadeira amiga.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para que estes anos fossem incríveis, em especial ao Lemos, com quem sei que posso sempre contar.

À minha madrinha de praxe, Melany, por toda a atenção e carinho para me ajudar.

À equipa do setor de Estabilidades da Bluepharma pelo acolhimento e por toda esta experiência tão enriquecedora.

À equipa da Farmácia de Celas, por me inspirarem e me ensinarem o valor desta profissão.

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras, por todo o apoio e constante disponibilidade na orientação da elaboração da monografia.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra que tanto me ensinaram.

A todos um sincero obrigado!

# Índice

## Parte I – Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Lista de Abreviaturas.....	7
Introdução.....	8
Setor de Estabilidades .....	9
Análise SWOT .....	10
Pontos Fortes .....	10
1. Formações iniciais.....	10
2. Integração .....	10
3. Aquisição de conhecimentos e atividades realizadas .....	11
4. Conhecimentos em Microsoft Excel .....	11
5. Filosofia <i>Kaizen</i> .....	12
6. Promoção de sentido crítico.....	12
Pontos Fracos.....	12
1. Duração de estágio.....	12
2. Pouco contacto com outros setores .....	12
3. Conhecimentos em Estatística.....	13
Oportunidades .....	13
1. Visita às câmaras climáticas e ao laboratório .....	13
2. Competências extracurriculares desenvolvidas.....	13
3. Teletrabalho .....	14
Ameaças.....	14
1. Condicionamento de espaço.....	14
2. Falta de <i>feedback</i> para continuidade do projeto .....	14
3. Papel do farmacêutico no setor de Estabilidades .....	14
Considerações Finais.....	15
Referências Bibliográficas.....	16

## Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	18
Introdução.....	19
Análise SWOT .....	20
Pontos Fortes .....	20
1. Planificação do estágio .....	20
2. Filosofia <i>Kaizen</i> .....	21
3. Prestação de serviços farmacêuticos.....	22
4. Preparação de medicamentos manipulados.....	22
5. Qualidade do serviço e da equipa técnica.....	23
Pontos Fracos.....	23
1. Insegurança no aconselhamento.....	23
Oportunidades .....	24
1. Heterogeneidade de utentes.....	24
2. Novo Módulo de Atendimento.....	24
3. <i>Marketing</i> e dinamização da farmácia.....	25
Ameaças.....	25

1. Período Pandémico .....	25
2. Concorrência de espaços comerciais.....	26
Considerações Finais.....	27
Referências Bibliográficas.....	28

**Parte III – Monografia "Aplicação da nanotecnologia à cosmética: Sistemas terapêuticos utilizados e perspectivas futuras"**

Resumo .....	30
Abstract.....	31
Lista de Abreviaturas.....	32
Introdução.....	34
Cosmética: Breve resenha histórica.....	35
Sistemas terapêuticos aplicados na cosmética.....	38
Lipossomas.....	38
Niossomas.....	40
Transfersomas.....	41
Microemulsões.....	42
Nanoemulsões.....	44
Micropartículas.....	47
Nanopartículas.....	49
Ciclodextrinas.....	51
Perspetivas Futuras .....	54
Conclusão .....	57
Referências Bibliográficas.....	58

**PARTE I – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM  
INDÚSTRIA FARMACÊUTICA**

Bluepharma, Indústria Farmacêutica, S.A.

## **Lista de Abreviaturas**

**DAG** – Desenvolvimento Analítico e Galénico

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**HPLC** – Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (do inglês, *High Performance Liquid Chromatography*)

**ICH** – Conferência Internacional de Harmonização (do inglês, *International Conference on Harmonisation*)

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**OoS** – Resultados fora da Especificação (do inglês, *Out of Specification*)

**OoT** – Resultados fora da Tendência (do inglês, *Out of Trend*)

**SOP** – Procedimento Operativo Normalizado (do inglês, *Standard Operating Procedure*)

**SWOT** – Pontos fortes, Pontos fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*)

**TLC** – Cromatografia em Camada Fina (do inglês, *Thin-layer chromatography*)



## Introdução

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) compreende uma componente de estágio, na qual, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita para além do estágio em farmácia de oficina, a realização em indústria farmacêutica. Assim, optei por me candidatar a este, com o objetivo de ter acesso a novos conhecimentos, mas também, reforçar e aplicar os conhecimentos adquiridos no curso na prática profissional. Além disso, ao ter contacto com esta realidade, adquirir mais competências para uma melhor preparação para a posterior etapa de entrada no mercado de trabalho.

A minha primeira opção foi a Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A., não só pela sua localização, mas principalmente pela sua excelência, valores e crescimento nos últimos anos. A Bluepharma é uma empresa farmacêutica, sediada em Coimbra, que iniciou a sua atividade em 2001 e que se desenvolve em três áreas distintas: na produção de medicamentos próprios e para terceiros, na investigação, desenvolvimento e registo de medicamentos e na comercialização de medicamentos genéricos.<sup>1</sup>

A par da investigação inovadora, desempenha atividades de desenvolvimento de formulações farmacêuticas, de desenvolvimento e validação de métodos analíticos, bem como estudos de estabilidade e de transposição de escala, sendo o departamento de Desenvolvimento Analítico e Galénico (DAG) responsáveis por estas. O seu principal objetivo é o desenvolvimento de novos medicamentos genéricos, contudo também estabeleceu vários acordos de parcerias com empresas multinacionais para o desenvolvimento de medicamentos para o mercado global.<sup>2,3</sup>

O meu estágio teve a duração de 3 meses (de 6 de janeiro a 31 de março de 2020) e decorreu no departamento DAG, especificamente no setor de Estabilidades, sob a orientação de Ana Nunes Ribeiro e coorientação de Marisa Simões e Mariline Silva Gameiro. Os estudos de estabilidade são essenciais pois visam estabelecer os prazos de validade e determinar as condições de armazenamento adequadas, de forma a garantir a disponibilização de um produto farmacêutico com qualidade, segurança e eficácia.

Para a terceira década, a Bluepharma proteja um plano estratégico para o seu crescimento e reforço da posição na indústria farmacêutica nacional e internacional, sendo a supervisão farmacêutica, imprescindível em todo o processo, de forma a assegurar o conhecimento técnico-científico e o respeito pelas boas práticas de fabrico.<sup>4</sup>

O presente relatório consiste na descrição e análise crítica do estágio curricular na

Bluepharma, elaborado sob a estrutura de uma análise SWOT (do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats*), contemplando a nível interno, os Pontos Fortes e os Pontos Fracos e, a nível externo, as Oportunidades e as Ameaças.

## **Setor de Estabilidades**

Como já referi, integrei o setor de Estabilidades que tem como objetivo a elaboração de protocolos de estabilidade e realização dos estudos associados, quer nas fases de desenvolvimento do produto – estudos de estabilidade formal, quer a produtos já aprovados – estudos de estabilidade *on-going*, realizados de acordo com as recomendações da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) e segundo os requisitos estabelecidos para as Zonas Climáticas I, II, III e IV.<sup>3</sup>

Os estudos de estabilidade formal permitem conhecer o comportamento dos medicamentos ao longo do tempo, sob a influência da temperatura, humidade e luz, de modo a definir as condições de armazenamento, prazo de validade e materiais de acondicionamento, que serão aplicáveis a todos os futuros lotes produzidos e embalados. Já os estudos de *estabilidade on-going* permitem monitorizar a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos durante o período de validade previamente estabelecido.

No decorrer destes estudos, os dados resultantes devem ser suficientes para efetuar uma análise de tendências, em que é avaliada a alteração desses dados quantitativos dos parâmetros críticos de estabilidade (como por exemplo, conteúdo, impurezas, etc.) ao longo do tempo, e o impacto no prazo de validade definido.

Para esta análise, recorre-se à aplicação de modelos estatísticos apropriados, com vista a avaliar os resultados fora da tendência (OoT), isto é, um resultado de estabilidade que não segue a tendência esperada em comparação com outros lotes de estabilidade ou em relação a resultados anteriores do lote recolhidos durante um estudo de estabilidade. Estes dados mostram um padrão atípico, que é, possivelmente, causado por alterações no laboratório ou no processo de fabricação, facilitando a identificação precoce de parâmetros que podem levar ao não cumprimento das especificações (OoS).<sup>5</sup> Deste modo, esta análise é de elevada importância pois visa a deteção precoce de produtos com potenciais falhas e a identificação de possíveis causas.

## Análise SWOT

Tabela I – Análise SWOT do estágio na Bluepharma, Indústria Farmacêutica S.A.

Dimensão interna		Dimensão externa	
Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
Formações iniciais	Duração de estágio	Visita às câmaras climáticas e ao laboratório	Condicionamento de espaço
Integração	Pouco contacto com outros setores		Competências extracurriculares desenvolvidas
Aquisição de conhecimentos e atividades realizadas	Conhecimentos em Estatística	Teletrabalho	
Conhecimentos em Microsoft Excel®			
Filosofia <i>Kaizen</i>			
Promoção de sentido crítico			

### Pontos Fortes

#### 1. Formações iniciais

O plano de integração da empresa consiste na leitura de Procedimentos Operativos Normalizados (SOPs) e participação em diversas formações, que foram essenciais para a minha inserção na empresa. Estas têm como objetivo dar a conhecer as políticas de funcionamento e a organização da empresa e são abordadas questões de ambiente, saúde e segurança no trabalho em linha com o sistema de gestão integrado da empresa. Para além dessas, assisti a sessões de formação sobre os vários departamentos, das quais destaco “Assuntos Regulamentares” e “Investigação e Inovação”, mas também mais específicas ao departamento em que fui inserida, como “Desenvolvimento de Métodos de Dissolução”, “Boas Práticas de Pesagem”, o que me permitiu reforçar alguns conhecimentos na área do laboratório.

#### 2. Integração

O facto de ser uma equipa jovem e com espírito de entreajuda, sem dúvida que facilitou a minha integração. Destaco as minhas tutoras, Marisa e Mariline, por estarem sempre dispostas a ensinar e orientar, a elas um especial obrigado. De igual modo, o facto de haver mais estagiários, tanto colegas meus em estágio curricular, como profissional, contribuiu para que a integração se tornasse mais fácil.

### **3. Aquisição de conhecimentos e atividades realizadas**

Para responder ao que me foi solicitado, desenvolver um novo método de análise de tendências mais robusto do que o utilizado, primeiramente realizei pesquisa bibliográfica e consultei documentos que me foram facultados pela empresa. A identificação dos resultados fora da tendência é uma boa prática na indústria farmacêutica e, assim, dada a sua importância, há várias publicações de métodos estatísticos que podem ser potencialmente usados para esta avaliação, contudo, não há orientações regulamentares específicas a ser seguidas sendo, assim, necessário analisar qual(is) mais adequado(s) face à realidade da empresa.

Com base nesta pesquisa, selecionei e apliquei, sob dados reais dos parâmetros de estabilidade, alguns métodos com recurso ao Excel, de forma a avaliar a sua aplicabilidade futura, dos quais destaco: (1) *By-time-point method*, (2) *Simple linear regression model (Trend Limits)* e (3) *Grubbs's test*. Como resultado dos conhecimentos que adquiri e da análise propriamente dita, exponho-os de forma sucinta.

(1) No *By-time-point method* o resultado de estabilidade do lote a analisar é comparado com os dados de lotes anteriores que pertencem ao mesmo tempo de estabilidade. Os limites em cada tempo são calculados através de intervalos de previsão, com distribuição t de *Student*. (2) No *Simple linear regression model (Trend Limits)* a regressão linear é usada para analisar os resultados de estabilidade, mas também pode ser usada para prever um resultado de estabilidade ao longo do tempo. Os limites de tendência são calculados para cada um dos tempos. (3) No *Grubbs's test* é avaliado a existência de resultados discrepantes (*outliers*) dos restantes.

Depois dos limites de alerta de OoT estarem estabelecidos em cada método, o resultado é comparado com esses limites predefinidos. Se o resultado observado estiver dentro dos limites, não é considerado OoT. Por outro lado, se estiver fora dos limites é considerado como um resultado fora da tendência. Com recurso à formatação condicional no Excel, criei uma forma intuitiva de visualizar estas duas situações, assim como gráficos para cada modelo. Com base nestes intervalos procedi, juntamente com as minhas orientadoras, à análise crítica dos métodos de forma a avaliar a sua aplicabilidade permitindo assim uma análise pertinente.

### **4. Conhecimentos em Microsoft Excel®**

A análise de tendências é feita com recurso à ferramenta Microsoft Excel®, o que me permitiu desenvolver mais competências e agilidade na sua utilização, nomeadamente na introdução, processamento e na apresentação de dados. Este estágio permitiu-me assim adquirir mais conhecimentos sobre esta ferramenta, que considero extremamente importante devido à sua

elevada utilização.

## **5. Filosofia Kaizen**

A Bluepharma dispõe uma equipa intitulada por BlueLean que implementa nos diferentes setores, várias técnicas em modo *Kaizen*. Este consiste num conjunto de práticas focadas na melhoria contínua da qualidade, através da deteção e análise de um problema e a rápida implementação de uma solução com uma reavaliação contínua em tempo real. <sup>6</sup>

Assim, diariamente, a uma hora pré-definida, é realizada uma pequena reunião na qual é analisado o ponto de situação das tarefas e definido a estratégia e distribuição de trabalho para a revisão dos diferentes projetos.

O facto de integrar estas reuniões permitiu-me conhecer o trabalho realizado pelos diferentes elementos da equipa, as suas dúvidas, problemas e estratégias a desenvolver que são discutidas em conjunto, com a perspetiva de cada elemento. Constatei que, nestas situações, a entreajuda e o trabalho em equipa são determinantes para o sucesso.

## **6. Promoção de sentido crítico**

Considero, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica, um curso com uma forte componente teórica, pertinente e multifacetada, mas que por vezes fica aquém relativamente à promoção de pensamento crítico. Uma vez que era necessário avaliar criticamente os métodos de forma a atingir uma análise de tendência robusta, este estágio contribuiu para melhorar a minha atitude crítica fundamental para a atividade de um farmacêutico.

## **Pontos Fracos**

### **1. Duração de estágio**

Tendo em conta o objetivo que me foi proposto considero, a duração de 3 meses de estágio destinado à indústria farmacêutica, insuficiente para o desenvolvimento deste trabalho e a sua conclusão, após a fase de integração, de pesquisa e aquisição de conhecimentos específicos, que é um processo moroso. Assim, seria vantajoso ter uma duração superior para permitir o término do trabalho.

### **2. Pouco contacto com outros setores**

Apesar das formações iniciais permitirem informações gerais sobre os diferentes departamentos, um maior conhecimento sobre o que é feito nos outros setores só era conseguido com a passagem durante o estágio por estes, e mais relevante, nos quais o

farmacêutico desempenhe um papel ativo. Contudo, apesar de me ser facultado o contacto com o setor de desenvolvimento galénico, o tempo insuficiente aliado à mudança para teletrabalho a partir de 12 de março, impossibilitou esse contacto.

### **3. *Conhecimentos em Estatística***

Como já referi, o trabalho que me foi proposto surgiu da necessidade da alteração do método de análise de tendências utilizado, para o qual se recorre a métodos estatísticos. Porém, não me senti suficientemente preparada com os conhecimentos que adquiri na unidade curricular de Estatística para o desenvolvimento deste trabalho, que associado ao pouco tempo disponível para aprofundar mais conhecimentos nesta área, tornou-se uma dificuldade.

## **Oportunidades**

### **1. *Visita às câmaras climáticas e ao laboratório***

Os estudos de estabilidade iniciam-se com o armazenamento das amostras nas câmaras climáticas, a temperaturas e humidade controladas, que me foi proporcionado acompanhar. Assim como a sua retirada, realizada de acordo com os tempos definidos, sendo, de seguida, transportados para o laboratório de análise para realização dos ensaios físico químicos.

Também, no decorrer de um dia, acompanhei a execução de uma análise por Cromatografia em Camada Fina (TLC) e por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC), o que me permitiu contactar com estas técnicas laboratoriais presentes nos conteúdos programáticos de várias unidades curriculares durante o curso. E assim, relembrar e adquirir novos conhecimentos sobre estas, desde o modo de utilização e funcionamento dos equipamentos, à sua aplicabilidade e importância nas análises aos produtos farmacêuticos. Nesta visita, para além da componente laboratorial, também foi útil para uma melhor compreensão da documentação que está inerente a estas análises, que precisei de consultar para a análise de tendências.

### **2. *Competências extracurriculares desenvolvidas***

Ao começar um projeto de raiz tornou-se numa oportunidade de conseguir deixar trabalho realizado na empresa, numa abordagem de implementação simples e eficiente, o que permitiu desenvolver capacidades de síntese e de planeamento.

Para além disso, a minha pesquisa e compreensão dos métodos eram em inglês, o que me possibilitou um maior contacto com a língua inglesa assim como, em todo o contexto de indústria farmacêutica lida-se, em rotina, com muita documentação redigida em inglês.

Também se tornou uma oportunidade de desenvolver competências como a comunicação, ao realizar uma apresentação do trabalho desenvolvido para vários diretores dos departamentos.

### **3. Teletrabalho**

Em virtude da situação em que o país se encontrou devido ao surto pandémico, no âmbito das medidas de prevenção e contenção da propagação, o trabalho passou a ser realizado por teletrabalho, incluindo o *Kaizen* e as formações dos protocolos, permitindo assim continuar o meu estágio até à data definida.

## **Ameaças**

### **1. Condicionamento de espaço**

Numa altura que a Bluepharma conta com cerca de 700 colaboradores, as instalações em São Martinho do Bispo tornam-se insuficientes, o que dificulta a nível de trabalho e ao acesso às áreas comuns. A empresa já conta com a aquisição de novas instalações, contudo até sua implementação estas continuam a ser limitadas.

### **2. Falta de feedback para continuidade do projeto**

O trabalho numa indústria é muito exigente e, naturalmente, torna-se difícil existir disponibilidade para dar *feedback* ao trabalho desenvolvido. Isto constitui uma ameaça dada a necessidade de aprovação para a continuidade do trabalho em desenvolvimento.

### **3. Papel do farmacêutico no setor de Estabilidades**

Na indústria farmacêutica, são vários os setores onde o farmacêutico pode atuar, incluindo no setor de Estabilidades. Desde modo, este setor é constituído não só por farmacêuticos, mas também por profissionais de outras áreas científicas. Assim é demonstrado que estas áreas não são específicas para o farmacêutico e este pode ser substituído por outros profissionais, sem formação na área da saúde.

## Considerações Finais

Para um futuro de sucesso é crucial adquirirmos capacidades, competências e conhecimentos ao mais alto nível, de modo a distinguirmo-nos nas diversas áreas de atuação farmacêutica, tendo, neste sentido, a realização deste estágio contribuído de forma fulcral, e ainda, na perceção e preparação para a realidade profissional.

O estágio no setor de Estabilidades possibilitou o contacto com trabalho do farmacêutico analista, que assume a responsabilidade pelas boas práticas laboratoriais e pelos resultados das análises que executa, assim como, o seu registo, revisão e interpretação dos dados que asseguram a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos.

Concretamente o meu projeto de estágio revelou-se um desafio, uma vez que era um conteúdo que não tinha conhecimento até então, mas que é frequentemente abordado no contexto de estudos de estabilidade, tendo contribuído para o meu enriquecimento profissional, mas também pessoal ao desenvolver a minha autonomia, gestão de tempo e sentido crítico.

De salientar que, o estágio nesta empresa que está em crescente expansão, tanto a nível de novos projetos como de infraestruturas, é uma mais valia como perspetiva futura para esta saída profissional.

No final torna-se imprescindível realizar uma visão retrospectiva do estágio, que concluo que decorreu de forma muito positiva, restando-me, assim, agradecer à Bluepharma por esta experiência e por todo o apoio e amabilidade com que me acolheram ao longo do estágio.



## Referências Bibliográficas

1. BLUEPHARMA - **Quem somos**. [Acedido a 14 março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/about-us.php>
2. BLUEPHARMA - **Investigação & Desenvolvimento**. [Acedido a 14 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/innovation/>
3. BLUEPHARMA - **Desenvolvimento Galénico & Analítico | Investigação & Desenvolvimento**. [Acedido a 14 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.bluepharma.pt/innovation/development.php>
4. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Indústria Farmacêutica - Áreas Profissionais**. [Acedido a 14 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/industria-farmaceutica/>
5. BURGESS, C.; NETHERCOTE, P.; BRENDENBERGER, G. - **Guidance: Out of Expectation (OOE) and Out of Trend (OOT) Results**. (2016). 1-70.
6. KNECHTGES, P.; DECKER, M. C. - **Application of Kaizen Methodology to Foster Departmental Engagement in Quality Improvement**. Journal of the American College of Radiology. 11 (2014). 1126-1130.

# **PARTE II – RELATÓRIO DE ESTÁGIO EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA**

Farmácia de Celas

## **Lista de Abreviaturas**

**CHUC** – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

**COVID-19** – Doença por Coronavírus 2019 (do inglês, *Coronavirus Disease 2019*)

**DGS** – Direção Geral da Saúde

**IMC** – Índice de Massa Corporal

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**PIM** – Preparação Individual da Medicação

**SARS-CoV-2** – Síndrome Respiratória Aguda Grave-Coronavírus-2 (do inglês, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)

**SWOT** – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças (do inglês, *Strengths, Weaknesses, Opportunites, Threats*)

## Introdução

O culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla a realização de um estágio em farmácia de oficina, imprescindível e de extrema relevância ao complementar esta formação, de amplo espectro, e aplicá-la no exercício da atividade farmacêutica.

O farmacêutico tem um papel privilegiado na comunidade devido à sua proximidade a esta, assumindo variadas funções como agente de saúde reativo e proativo. Uma vez que, para além de aferir e dispensar a medicação que foi precedentemente prescrita, e informar sobre as suas propriedades e utilização, aconselha quais os melhores cuidados a ter em determinada necessidade. Neste sentido, promove o uso correto e racional do medicamento, enquanto promove a literacia em saúde da sociedade. Acresce ainda a prestação de serviços farmacêuticos, nomeadamente medição de parâmetros clínicos e laboratoriais fundamentais para os cuidados de saúde pública. <sup>1</sup>

Iniciei o estágio curricular em farmácia de oficina com elevada expectativa face à dinâmica desta prática, com uma componente que distingue este setor farmacêutico, a interação e comunicação com os utentes. Neste contexto, realizei o estágio na Farmácia de Celas, no período entre 5 de maio e 31 de agosto de 2020, sob orientação da Diretora Técnica Dra. Cláudia Silvestre.

No presente relatório foi analisado, de forma sucinta, mas não simplista, a minha experiência e as principais atividades realizadas no estágio, elaborado de acordo com uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

## Análise SWOT

Tabela I – Análise SWOT do estágio na Farmácia de Celas.

Dimensão interna		Dimensão externa	
Pontos Fortes	Pontos Fracos	Oportunidades	Ameaças
Planificação estágio	Insegurança no aconselhamento	Heterogeneidade de utentes	Período Pandémico
Filosofia <i>Kaizen</i>		Novo Módulo de Atendimento	Concorrência de espaços comerciais
Prestação de serviços farmacêuticos		<i>Marketing</i> e dinamização da farmácia	
Preparação de medicamentos manipulados			
Qualidade do serviço e da equipa			

### Pontos Fortes

#### 1. Planificação do estágio

O estágio curricular na Farmácia de Celas foi planeado cronologicamente no sentido de me permitir, de forma gradual, perceber e realizar as diferentes funções inerentes ao papel do farmacêutico na farmácia.

O espaço físico que contactei primeiramente foi o *BackOffice* da farmácia. Neste, através da receção de encomendas no sistema informático *Sifarma*, contactei com os medicamentos, determinante para a familiarização com nome comercial ou com os laboratórios, e com outros produtos farmacêuticos. Seguindo-se o seu armazenamento permitindo conhecer a disposição e organização da farmácia. Estas tarefas proporcionaram-me também perceber a sua importância para uma boa gestão da farmácia, visto serem preponderantes tanto a nível logístico como nível económico.

Durante o armazenamento dos produtos e marcação de preços contactei com a área de atendimento ao público da farmácia. Foram-me ainda dadas noções de disposição dos produtos, de forma a criar uma “mancha” visual, para resultar numa melhor visibilidade destes. Assim, conhecer este espaço proporcionou-me estar mais preparada aquando dos atendimentos, relativamente a conhecer as marcas e as várias gamas que são trabalhadas na farmácia, os seus produtos e a sua localização. Também nesta área são arrumados alguns medicamentos, no *cockpit*, sendo a sua reposição uma atividade diária que permitiu conhecer

quais eram os medicamentos e a sua disposição nestas gavetas.

Para além disso, tive oportunidade de analisar os fluxogramas de aconselhamento farmacêutico, permitindo-me lembrar e adquirir alguns conhecimentos. Após estas tarefas comecei a assistir aos atendimentos ao público, com o intuito de perceber a forma de comunicar com o utente, as perguntas-chave a fazer, enquanto aprendia o modo de operacionalização do sistema informático, Novo Módulo de Atendimento. De seguida, comecei a realizar atendimentos de forma cada vez mais autónoma, mostrando-se a equipa sempre disponível para o esclarecimento de dúvidas.

Outras funções que também pude desempenhar foi conferir o receituário e os psicotrópicos. Saliento, a importância da explicação do receituário devido às especificações que apresentam, ajudando na fase do atendimento.

Na reta final, foram-me explicadas noções de gestão, como os parâmetros a analisar para a realização de uma encomenda diária, que é preponderante para uma boa gestão da farmácia, tornando assim o estágio muito completo e enriquecedor.

## **2. Filosofia Kaizen**

A Farmácia de Celas tem implementada a Filosofia *Kaizen*, uma metodologia praticada primeiramente pela Toyota, e aplicada nas mais diversas áreas farmacêuticas, com a qual já estava familiarizada do meu estágio anterior. Na farmácia de oficina é aplicada com o mesmo propósito, a melhoria contínua, para obter uma maior rentabilidade e excelência nas suas ações.

Primeiramente, numa vertente mais espacial, permite uma melhor organização e arrumação, e conseqüentemente, melhoria da acessibilidade, visível a nível do *cockpit*. Tal como no avião, é uma área destinada a permitir um acesso rápido, no caso da farmácia aos medicamentos com maior rotatividade. Esta área localiza-se atrás dos balcões de atendimento permitindo ter mais tempo de contacto com o utente, melhorando deste modo o atendimento. Também a nível dos materiais, visando assim o desperdício de tempo de deslocação e de procura, contribuindo para executar o trabalho de forma eficiente.

Considero este método bastante benéfico para a farmácia que, para além do já mencionado, torna-se extremamente importante ao permitir o envolvimento e a cooperação entre todos os elementos da equipa, promovendo a comunicação e aprendizagem mútua. Também facilita a transmissão de informação através de um quadro, permitindo ter fácil e claro acesso a informação sobre as atividades e campanhas promocionais que vão decorrer na farmácia e as suas especificações, estando localizado numa zona de acesso recorrente e sendo adaptado

progressivamente conforme as necessidades.

### **3. Prestação de serviços farmacêuticos**

Para além de um espaço de aconselhamento e dispensa de medicamentos, a farmácia de oficina é um espaço que permitem a monitorização e o controlo de patologias através da medição de parâmetros, como a pressão arterial, peso, altura e índice de massa corporal (IMC), glicémia, colesterol total e perfil lipídico, e ainda administra vacinas e injetáveis.

Outros serviços que tive oportunidade de observar foram: a preparação de medicamentos manipulados, o teste de estreptococo, que permite a distinção de uma infeção de garganta entre bacteriana e viral, e a organização da terapêutica, de forma a minimizar erros na toma da medicação em utentes polimedicados, através da preparação individual da medicação (PIM), permitindo aumentar a adesão à terapêutica ao facilitar a organização.<sup>2</sup>

Mas, para além da vertente clínica, a farmácia é um espaço de saúde e de bem-estar proporcionando assim serviços que vão ao encontro da melhoria da saúde e da qualidade de vida, através de consultas de nutrição, podologia, sessões de *Shiatsu*, entre outros, e ainda atividades pontuais, como rastreio de doença venosa, ecografias emocionais de bebé 4D e visitas de conselheiras de marcas cosméticas. Permitindo-me conhecer os diferentes serviços e perceber o papel multifacetado que a farmácia pode ter através destes.

### **4. Preparação de medicamentos manipulados**

Como referi anteriormente, a preparação de medicamentos manipulados é um serviço presente na Farmácia de Celas, pedido com uma frequência considerável apesar do decréscimo destes, devido ao desenvolvimento da indústria farmacêutica. Estes colmatem as lacunas do mercado, uma vez que permite a adaptação do medicamento de acordo com as necessidades específicas de cada utente, predominantemente a nível pediátrico, geriátrico e também veterinário.

A produção no laboratório da farmácia inicia-se com o preenchimento da ficha de preparação, na qual são requeridas as matérias-primas utilizadas (e os respetivos números de lote, validade e quantidade necessária), o procedimento de manipulação, as condições de conservação, os dados do utente e do prescriptor, as características organolépticas, o prazo de utilização e o preço de venda. Seguindo-se a preparação, o seu acondicionamento e rotulagem, e posteriormente a dispensa, sob a responsabilidade de um farmacêutico, de acordo com as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina.<sup>3</sup>

Durante o estágio tive a possibilidade de preparar uma suspensão oral de propanolol para uso

pediátrico, sob a supervisão de um farmacêutico, aplicando conhecimentos práticos adquiridos no curso.

### **5. Qualidade do serviço e da equipa técnica**

Integrar esta equipa, dotada de sensibilidade no acolhimento, permitiu-me uma fácil assimilação e realização das tarefas, com empenho de alcançar o profissionalismo e rigor que caracteriza esta equipa. Contribuindo também para o meu crescimento, no sentido de que, da total autonomia facultada advém uma maior responsabilidade.

Da empatia para com o utente, que frequentemente se desloca à farmácia para procurar um conselho, ao conhecimento e forma como presta um serviço, canalizado em prol do utente, fazem desta uma equipa de excelência.

Com os medicamentos e produtos esgotados e rateados a equipa tem a preocupação, através da sua procura diária, de minimizar o seu esgotamento na farmácia. Uma vez que estes podem estar esgotados durante um determinado período ou a sua produção ter sido descontinuada, sendo essencial analisar caso a caso.

Também a preocupação no que concerne aos suplementos, através da análise de rótulos comparando a composição, de forma a arranjar alternativas que não comprometam nem a eficácia nem um custo acrescido, garantindo a necessidade, confiança e satisfação do utente.

### **Pontos Fracos**

#### **1. Insegurança no aconselhamento**

O primeiro contacto com o utente é um grande desafio, a nível pessoal, devido à timidez e insegurança, uma vez que a forma como agimos e a confiança que transmitimos são preeminentes para um bom atendimento. É imperativo que a comunicação seja efetiva, de modo a passar a informação correta, visto que é com o farmacêutico a última instância, que o utente tem para a ser orientado, de modo a fazer um correto uso da medicação.

Existem muitas valências na farmácia comunitária, nas quais o farmacêutico tem de estar devidamente preparado e apesar do curso ser bastante abrangente, o aconselhamento de diversas áreas torna-se uma dificuldade, aliada à insegurança e nervosismo dos atendimentos, ao não possuir conhecimento específico, em alguns casos, para saber aconselhar com confiança e excelência.

Todavia, consegui alcançar cada vez mais estas capacidades e conhecimentos ao longo do estágio, aliado à disponibilidade de toda a equipa da farmácia, que foi incansável em me ajudar



em todas estas dificuldades.

## **Oportunidades**

### ***1. Heterogeneidade de utentes***

A Farmácia de Celas encontra-se localizada na Estrada de Coselhas, em Coimbra, junto às vias de acesso ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), Hospital Pediátrico, CUF e Hospital da Luz. Esta localização privilegiada juntamente a locais de estacionamento, leva à afluência de uma grande diversidade de utentes, abrangendo distintas patologias e necessidades, o que permitiu uma aprendizagem muito polivalentes. Destaco os medicamentos para a infertilidade, com os quais não estava tão familiarizada, e que tive oportunidade de preparar, assim como aconselhar sobre a sua utilização.

Mas não são só estes utentes que chegam à Farmácia de Celas, também utentes habituais de longos anos, muito acarinhados pela equipa técnica da farmácia, fidelizados permitindo fazer um acompanhamento, contribuindo para a melhoria da qualidade de vida destes.

Nesta farmácia há uma preocupação constante em perceber as necessidades e as dúvidas de cada utente e de forma a fazer um aconselhamento personalizado, a fim do utente sair da farmácia esclarecido. Sendo, deste modo, todos os aconselhamentos diferentes, uma vez que a mesma situação terá abordagens diferentes. Também influenciado pelos conhecimentos em saúde que cada utente tem, tendo a necessidade de se adaptar a linguagem, promovendo em última instância, a literacia em saúde.

Todos estes pontos constituem, assim, uma oportunidade de adquirir um vasto conhecimento em diferentes áreas, nas quais a Farmácia de Celas tem um leque de referências, como dermofarmácia e cosmética, ortopedia, suplementação, puericultura e produtos de uso veterinário.

### ***2. Novo Módulo de Atendimento***

A ferramenta de atendimento utilizada na Farmácia de Celas é o Novo Módulo de Atendimento. Este é um sistema muito intuitivo, permitindo uma rápida e sequencial utilização no atendimento e dispondo de informação de fácil consulta. Considero que o contacto com este sistema foi uma oportunidade dado que nem todas as farmácias estão incluídas nesta fase experimental e que o objetivo final é a transição do *Sifarma 2000*<sup>®</sup> para este novo sistema informático.

Certas particularidades, especialmente de logística, este sistema não permite uma consulta tão detalhada e torna-se menos perceptível, sendo aconselhado a visualização no *Sifarma 2000*<sup>®</sup>,

um programa muito completo. Isto permitiu a utilização dos dois sistemas o que é uma mais valia, tirando partido dos pontos fortes de cada um deles.

### **3. Marketing e dinamização da farmácia**

A aposta na utilização de técnicas de *marketing* é uma constante na Farmácia de Celas, estando continuamente em mudança e inovação, sendo sempre valorizadas ideias e sugestões de melhoria de toda a equipa, incluindo dos estagiários, em todas as vertentes da farmácia.

As montras e a apresentação dos lineares permite uma exposição e localização dos produtos de forma a tornarem-se mais atrativos para quem entra na farmácia, constando em estratégias para aumentar a rotatividade dos produtos.

Mas, na sociedade atual, também a divulgação nas plataformas informáticas é de extrema importância. Cabe, assim, à farmácia ir ao encontro dos utentes, saber quais são as suas necessidades e de que forma podem os seus produtos e a confiança nos seus conselhos, fazerem a diferença na vida dos utentes.

Assim, realizei algumas tarefas que foram para além das minhas expectativas e que me permitiram adquirir outras competências, nomeadamente trabalhar com imagem e vídeo para publicitar tanto na farmácia, como nas redes sociais. Para além desta forma, a Farmácia de Celas apostou numa newsletter de modo a divulgar informações de saúde pertinentes, as campanhas que vigoram no momento e os seus serviços.

Tendo o meu estágio iniciado posteriormente há fase de confinamento, vivenciei a necessidade de adaptação da farmácia, uma vez que a afluência tinha sido elevada nos tempos antecedentes, mas este momento verificava-se uma diminuição, tornam-se estas estratégias também uma forma para suprir estas faltas.

Também face a esta situação, inicialmente o receio ao se deslocarem e mais posteriormente, associado à dificuldade da deslocação por parte de alguns utentes à farmácia, realizei domicílios de forma a que a medicação chegue a todos os utentes.

## **Ameaças**

### **1. Período Pandémico**

O estágio realizou-se durante um período atípico, após a derrogação do estado de emergência, devido à pandemia causada pelo vírus síndrome respiratória aguda grave-coronavírus-2 (SARS-CoV-2), sendo a doença associada designada por coronavírus 2019 (COVID-19). O que requereu uma adaptação da farmácia de oficina, implementando medidas de prevenção da

transmissão assegurando a segurança de todos. Destas medidas, destaco a limitação do número de utentes no espaço de atendimento sendo, conseqüentemente, reduzido do número de balcões de atendimento.

Sendo a farmácia um local de confiança e de apoio à comunidade, cabe ao farmacêutico promover e consciencializar para as normas da Direção Geral da Saúde (DGS), reforçando a necessidade da desinfeção das mãos e correta utilização de máscara. Contudo, devido a esta, torna-se mais complicado para os utentes explicar as suas dúvidas e necessidades. Também no aconselhamento farmacêutico, acoplado à dificuldade em transmitir a informação, torna-se mais difícil perceber as expressões/linguagem não verbal dos utentes, de forma a concluir se a informação foi verdadeiramente compreendida. Deste modo foi necessário adaptar e reforçar as técnicas de comunicação, imprescindível para manter a qualidade do atendimento e satisfação do utente nesta fase.

Estas medidas tornaram-se também uma barreira de criação de empatia e proximidade com o utente, uma vez que o papel do farmacêutico, vai para além da transmissão de conhecimentos.

Importa salientar que devido a este período pandémico a procura pelos serviços farmacêuticos diminuiu, impossibilitando a observação de alguns casos que noutra fase seria mais recorrente.

Outro segmento que sofreu uma diminuição foram as formações externas na farmácia, que permitiam adquirir e consolidar conhecimentos nas diversas áreas e, em alguns casos, um conhecimento mais completo devido ao elevado número de referências de algumas marcas e os constantes lançamentos de novos produtos, para um melhor aconselhamento.

## **2. Concorrência de espaços comerciais**

A venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos, entre os quais, dermocosméticos e suplementação, em estabelecimentos comerciais ou online, constituem uma ameaça, ao praticarem preços extremamente competitivos e impraticáveis na farmácia, associado ao seu fácil acesso, visto estarmos a falar de um setor fundamental na rentabilidade e sustentabilidade da farmácia. Tendo ocorrido durante um atendimento o pedido de aconselhamento sobre alguns produtos de suplementação e, após a informação sobre o preço, terem referido que obtêm um preço inferior noutros locais, nomeadamente em lojas *online*.

Noutra perspetiva, promovem um aumento da automedicação e do consumo, em alguns casos sem o conhecimento específico necessário, nem advertindo sobre o seu uso e efeitos secundários inerentes.

A Farmácia de Celas tem a preocupação em gerir da melhor forma, acompanhando competitivamente estes locais a nível económico e, especialmente, através do aconselhamento técnico-científico de uma equipa altamente qualificada.

## **Considerações Finais**

Analisando retrospectivamente, estes quatro meses constituíram uma etapa enriquecedora e preponderante para a minha formação.

Permitiram-me adquirir valências a nível teórico e prático, ao perceber e vivenciar as diferentes funções do farmacêutico, multifacetadas e de elevado valor na comunidade, associadas ao exercício desta profissão.

Igualmente, através de novas competências, entre as quais gestão, organização e pensamento crítico, permitiram-me um conhecimento vasto e transponível para outras áreas de atuação da atividade farmacêutica.

E ainda, não menos relevante, um crescimento pessoal marcante a nível da comunicação e rigor do atendimento e também da responsabilidade e profissionalismo que me inculcaram.

Concluo, reforçando deste modo, a elevada importância deste estágio, no qual participei com uma postura proativa e resiliente, sem nunca descorar qualquer tarefa, de forma a aprender mais e a adquirir experiência, ciente do longo caminho de aprendizagem pela frente.

Por fim, agradeço aos meus colegas estagiários e a todos os elementos da equipa da Farmácia de Celas, todos essenciais e que fazem desta farmácia a excelência que é.

## Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **A Farmácia Comunitária - Áreas Profissionais**. [Acedido a 9 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
2. DIREÇÃO GERAL DA ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Norma Geral de Preparação Individualizada de Medicação**. (2018) 1-21 [Acedido a 10 de setembro de 2020]. Disponível na Internet : [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma\\_pim\\_vfinal\\_30\\_nge\\_00\\_010\\_02\\_1834827175bf58d479434f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf)
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria n.º 594/2004**, de 2 de junho. Diário da República, 1.ª série-B. 2004. [Acedido a 10 de Setembro de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria\\_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/portaria_594-2004.pdf/d8b8cac3-3250-4d05-b44b-51c5f43b601a)

## **PARTE III – MONOGRAFIA**

“Aplicação da nanotecnologia à cosmética: Sistemas terapêuticos utilizados e perspectivas futuras”

## Resumo

A nanotecnologia é considerada a ciência mais revolucionária do século XXI, proporcionando benefícios únicos através do desenvolvimento de partículas de dimensão entre a escala micrométrica e nanométrica. Com grande impacto na indústria cosmética, esta área está em constante desenvolvimento. Desde desodorizantes, perfumes e champôs, a hidratantes, protetores solares e antirrugas, os produtos cosméticos são usados na rotina diária pela maioria dos consumidores em todas as fases da sua vida, contribuindo para a sua saúde, bem-estar e autoestima. A nanotecnologia é utilizada para a otimização e inovação das formulações cosméticas através da veiculação dos princípios ativos, permitindo melhorar a permeação e controlar a sua libertação, bem como, melhorar as suas propriedades, entre as quais, a solubilidade e estabilidade.

Nesta revisão é descrito o enquadramento histórico da cosmética, seguida por uma visão geral sobre os principais sistemas terapêuticos (lipossomas, niossomas, transfersomas, micro/nanoemulsões, micro/nanopartículas e ciclodextrinas), enfatizando o papel destes na cosmética, e, por fim, uma reflexão sobre as perspetivas futuras.

**Palavras-chave:** Nanotecnologia, cosmética, sistemas terapêuticos, cuidados pessoais, permeação cutânea, libertação controlada.

## **Abstract**

Nanotechnology is regarded the most revolutionary science of 21st century, providing distinctive benefits through the development of particles with dimensions between the micrometric and nanometric scale. With a great impact on the cosmetic industry, this area is constantly in development. From deodorants, perfumes and shampoos, to moisturizers, sunscreens and anti-wrinkles creams, cosmetics are used on a daily basis by several consumers at all stages of their life, contributing to their health, well-being and self-esteem. Nanotechnology is used on the optimization and innovation of cosmetic formulations through the delivery of active principles, which allows to enhance penetration and control the release, as well as, to improve its properties, including, solubility and stability.

In this review is described the historical framework of cosmetics, followed by an overview of the main delivery systems (liposomes, niosomes, transfersomes, micro/nanoemulsions, micro/nanoparticles and cyclodextrin), emphasizing their role in cosmetics, and, finally, a reflection on the future trends.

**Keywords:** Nanotechnology, cosmetic, delivery systems, personal care, skin penetration, controlled release.



## Lista de Abreviaturas

**734THIF** – 7,3',4'-trihidroxiisoflavona

**$\alpha$ -CD** – Alfa-ciclodextrina

**$\beta$ -CD** – Beta-ciclodextrina

**$\gamma$ -CD** – Gama-ciclodextrina

**A/O** – Água em óleo

**AA** – Ácido ascórbico

**AH** – Ácido hialurónico

**AO** – Antioxidante

**CD** – Ciclodextrina

**CGTase** – Ciclodextrina glicosil transferase

**COF** – Coeficiente de fricção

**CoQ10** – Coenzima Q10

**CTAB** – Brometo de cetiltrimetilamónio

**EDTA** – Ácido etilenodiamina tetra-acético

**FPS** – Fator de Proteção Solar

**HEE** – Emulsificação de alta energia

**HP- $\beta$ -CD** – Hidroxipropil-Beta-CD

**LbL** – Camada por camada

**LEE** – Emulsificação de baixa energia

**LUV** – Grande vesícula unilamelar

**ME** – Microemulsão

**MP** – Micropartícula

**M- $\beta$ -CD** – Maltosil-Beta-CD

**MLV** – Vesícula multilamelar

**MVL** – Lipossoma multivesicular

**NE** – Nanoemulsão

**NP** – Nanopartícula

**O/A** – Óleo em água

**PGA** – Ácido (poli) glicólico

**PLA** – Ácido (poli) láctico

**PLGA** – Ácido poli (láctico co-glicólico)

**PMO** – Padimato O

**RM-β-CD** – Beta-CD metilada aleatoriamente

**SBE-β-CD** – Sulfobutiléter-Beta-CD

**SUV** – Pequena vesícula unilamelar

**TEWL** – Perda de água transepidermica

**TiO<sub>2</sub>** – Dióxido de titânio

**UV** – Ultravioleta

**ZnO** – Óxido de zinco

## Introdução

A crescente preocupação dos consumidores com a sua imagem e beleza, torna o cuidado pessoal um mercado em expansão e cada vez mais diversificado. A indústria cosmética tem assim a oportunidade de desenvolver formulações atraentes, ao encontro das preferências do consumidor. (Costa e Santos, 2017)

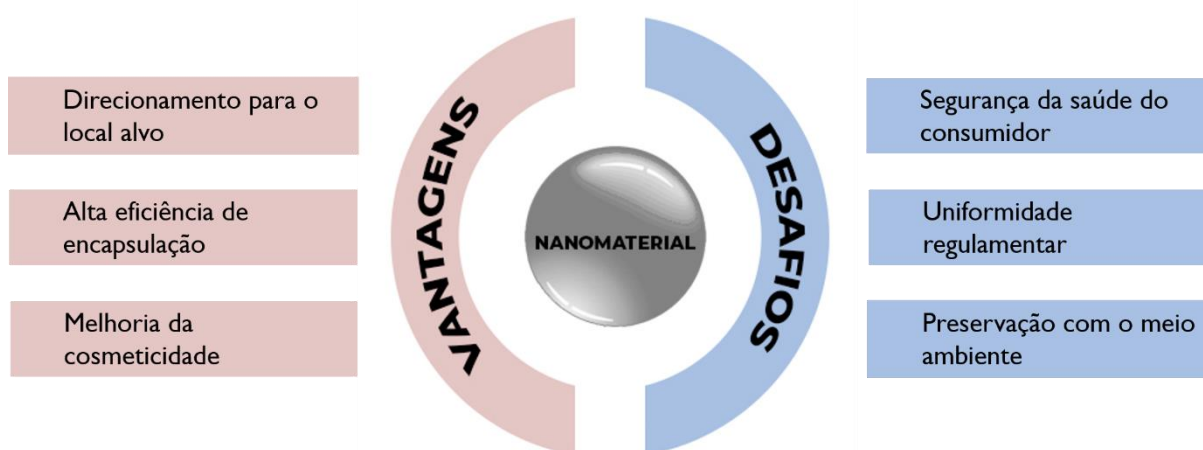
A definição legal de cosmético não é universal. Na União Europeia, um produto cosmético é qualquer substância ou mistura destinada a ser colocada em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e a mucosa bucal, com o objetivo, exclusivo ou principal, de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir odores corporais. Encontram-se nesta categoria uma grande variedade de produtos desde cremes para a pele, preparações para o banho, depilatórios, desodorizantes, produtos de cabelo e produtos para cuidados dentários e bucais, a perfumes, pós, produtos de maquilhagem e para unhas, produtos para proteção solar, para branquear a pele e antirrugas. (Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho, 2009) Quando estão presentes substâncias ativas, que podem atuar na camada profunda da pele, capazes de alterar a sua estrutura e a função biológica, os produtos cosméticos adquirem a denominação de cosmeceúticos. Este termo surgiu em 1984 da combinação das palavras cosmético e farmacêutico. (Kaul et al., 2018) (Kligman, 2005)

Todavia, esta preocupação com a aparência não é recente, surgiu há milhares de anos com os egípcios, gregos e romanos. Estes povos ao utilizarem vários elementos, entre as quais o chumbo, para a síntese de formulações cosméticas desenvolveram nanocristais para a coloração do cabelo. (Walter et al., 2006) Assim surgiu a nanotecnologia, presentemente considerada como a tecnologia mais promissora com um impacto benéfico na indústria cosmética, ao superar algumas limitações dos produtos cosméticos convencionais e permitir o desenvolvimento de formulações inovadoras. (Kaul et al., 2018) (Costa e Santos, 2017)

Quanto ao conceito de nanomaterial, a Comissão Europeia define como "material natural, incidental ou fabricado, que contém partículas num estado desagregado ou na forma de um agregado ou de um aglomerado, e em cuja distribuição número-tamanho 50 % ou mais das partículas têm uma ou mais dimensões externas na gama de tamanhos compreendidos entre 1 nm e 100 nm". (Comissão Europeia, 2011) Os nanomateriais podem ser aplicados nos cosméticos como veículos de entrega de ingredientes ativos na camada alvo da pele, como vitaminas, antioxidantes (AOs), filtros ultravioleta (UV), substâncias anti acne ou antienvhecimento. Estes oferecem várias vantagens na permeação e eficácia melhorada, baixa

toxicidade, estabilidade química e libertação controlada dos ingredientes ativos. (Katz, Dewan e Bronaugh, 2015) (Mihrianyan, Ferraz e Strømme, 2012) Na Figura 1 estão descritas vantagens e desafios da utilização dos nanomateriais na cosmética.

Nesta revisão bibliográfica pretende-se abordar alguns destes sistemas e a sua aplicação nos produtos cosméticos, e comentar sobre o seu impacto no futuro da indústria cosmética.



**Figura 1** – Vantagens e desafios dos nanomateriais na cosmética.

## **Cosmética: Breve resenha histórica**

Os cosméticos desempenham um papel importante na satisfação da aparência. Apesar da opinião generalizada de que a cosmética é uma invenção recente, já as civilizações antigas estavam preocupadas com a sua imagem. (Witkowski e Parish, 2001)

### **Antigo Egito**

Os papiros egípcios assinalam a primeira evidência da formulação de cosméticos usando recursos naturais como substâncias de origem animal, vegetal e minerais contendo chumbo, mercúrio, antimónio e arsénio. Eram usados pelas suas propriedades estéticas, religiosas e também terapêuticas. Compostos à base de chumbo eram associados à proteção contra várias doenças, como oculares e cutâneas. Contudo, a falta de conhecimento destes elementos levou ao aparecimento de toxicidade cutânea e até sistémica. (Witkowski e Parish, 2001) (Tapsoba et al., 2010)

O Kohl era uma famosa sombra de olhos que continha na sua composição um mineral de antimónio. As mulheres pintavam as pálpebras superiores de preto (galena) e as inferiores de verde (malaquite), escolhendo frequentemente cinzento ou azul para colocar entre a pálpebra superior e a sobrancelha. A galena foi obtida a partir de um minério cinzento escuro de

chumbo e a malaquite de um minério verde de cobre. A tinta de cabelo favorita era a *henna* extraída das folhas da árvore *Lawsonia inermis*, também era usada para pintar as unhas. Para prevenir ou diminuir as rugas e melhorar a cor da pele desenvolviam preparações com recurso a incenso, azeite, sal, mel, entre outros, e aplicavam no rosto. (Parish e Crissey, 1988)

### **Período greco-romano**

O uso de cosméticos à base de chumbo na Europa teve início durante este período. As mulheres gregas usavam chumbo branco como creme para o rosto, para branquear as manchas e melhorar a cor e a textura da pele. Mais tarde, as máscaras faciais à base de chumbo foram usadas com o objetivo de diminuir as rugas.

Os romanos usavam chumbo branco, chamado *cerussa*, obtido através da destilação sobre ácidos fortes, para branquear o rosto e chumbo vermelho, conhecido como *minium*, para pintar de vermelho. A preparação conhecida como *cold cream*, uma emulsão composta por cera de abelha, azeite e água, foi inventada pelo médico greco-romano Galeno. Tal como na Grécia, o uso de cosméticos tornou-se excessivo e os perigos inerentes para a saúde foram reconhecidos pela primeira vez. (Parish e Crissey, 1988) (Witkowski e Parish, 2001)

### **Século XVI**

Os cosméticos tiveram notoriedade durante o reinado de Elizabeth I de Inglaterra. Os extratos de baga foram usados para destacar de vermelho as bochechas, cujo efeito ficou surpreendente pelo contraste com a pele pálida ao redor, que era muitas vezes branqueada.

A moda cosmética não se limitou às mulheres no século XVI. Os homens pintavam a barba de ruivo para mostrar respeito pelos cabelos vermelhos da rainha ou simplesmente para agradar. Tal como as mulheres, preferiam aparência pálida e também usavam máscaras para proteger dos raios de sol. A própria rainha Elizabeth I pintava linhas no rosto para preservar a aparência de juventude, seguindo os contornos das veias superficiais, uma prática para melhorar os efeitos do tempo e da idade.

Os rostos brancos ficaram na moda, ao utilizarem *ceruse*, uma mistura de chumbo branco e vinagre. Muitas mulheres continuaram a usá-lo, embora se soubesse que poderia causar sintomas gastrointestinais e tremores. Ocasionalmente, chumbo branco era misturado com cloreto de mercúrio para descamar a pele e uma pomada de sulfato de chumbo era usada para remover as sardas. A aplicação excessiva de tinta à base de chumbo no cabelo causou queda de cabelo. (Parish e Crissey, 1988) (Witkowski e Parish, 2001)

## Os séculos XVII e XVIII

Mais uma vez os cosméticos começaram a ser usados em excesso. O carbonato de chumbo era o principal componente do pó facial, com o objetivo de tornar a fisionomia totalmente branca. As doenças causadas por cosméticos eram bem reconhecidas devido aos relatos de envenenamento por chumbo. (Parish e Crissey, 1988) (Witkowski e Parish, 2001)

## O século XIX

O uso extravagante de cosméticos renasceu no teatro. As inovações em cosmetologia foram estimuladas por novos desenvolvimentos nas técnicas de iluminação teatral, através da qual a maquiagem se tornou uma necessidade para obter uma melhor aparência no palco.

Na América, o rosto branco voltou a ser moda no período pós-Guerra Civil. *Land's Bloom of Youth*, uma preparação de oleato de chumbo era a favorita da época. No entanto, a incidência de paralisia devido ao chumbo aumentou de forma alarmante. Vários casos de toxicidade deste cosmético foram reportados. Surgia fadiga, perda de peso, sintomas gastrointestinais, atrofia e paralisia dos músculos dos dedos, mãos e antebraços. Foi solicitada a divulgação completa dos ingredientes presentes nos cosméticos, assim como a proibição da venda de cosméticos contendo metais perigosos. (Parish e Crissey, 1988) (Witkowski e Parish, 2001)

## O século XX

O começo do século XX sinalizou várias mudanças. Os cosméticos usados noutras situações que não para fins teatrais perderam o favoritismo, devido ao perigo que ainda apresentavam e aos casos de intoxicação que apareceram na literatura. Foi relatado um caso fatal devido ao uso de *ceruse*. A alteração do espírito desta época pode ser atribuída aos audazes empreendimentos comerciais de Helena Rubinstein.

Desde a década de 1930 que o chumbo branco não está presente nos pós de fabricação americana. A retirada desse agente tóxico foi atribuída à influência da *American Medical Association* na indústria cosmética. (Parish e Crissey, 1988) (Witkowski e Parish, 2001)

A partir de 1959, a nanotecnologia surgiu em distintas áreas como a cosmética. O Capture® (Dior), comercializada em 1986, foi a primeira formulação cosmética baseada em lipossomas. Em seguida, surge Niosomes®, pela L'Oréal, e a Applied Genetics, que também utilizava lipossomas, lançou o protetor solar Photosome®. (Li et al., 2019)

## O século XXI

Atualmente, os produtos cosméticos e de cuidado pessoal são amplamente utilizados. Avaliado em 79,8 mil milhões de euros em 2019, o mercado europeu é o maior a nível mundial. (*Cosmetics Europe - The Personal Care Association, 2020*)

Com o desenvolvimento da nanotecnologia surgiram formulações cosméticas inovadoras, estando, cada vez mais, os consumidores interessados nestas de modo a satisfazer as suas expectativas relativamente à eficácia, segurança e sustentabilidade. A Figura 2 representa um cronograma referente ao enquadramento histórico da cosmética.

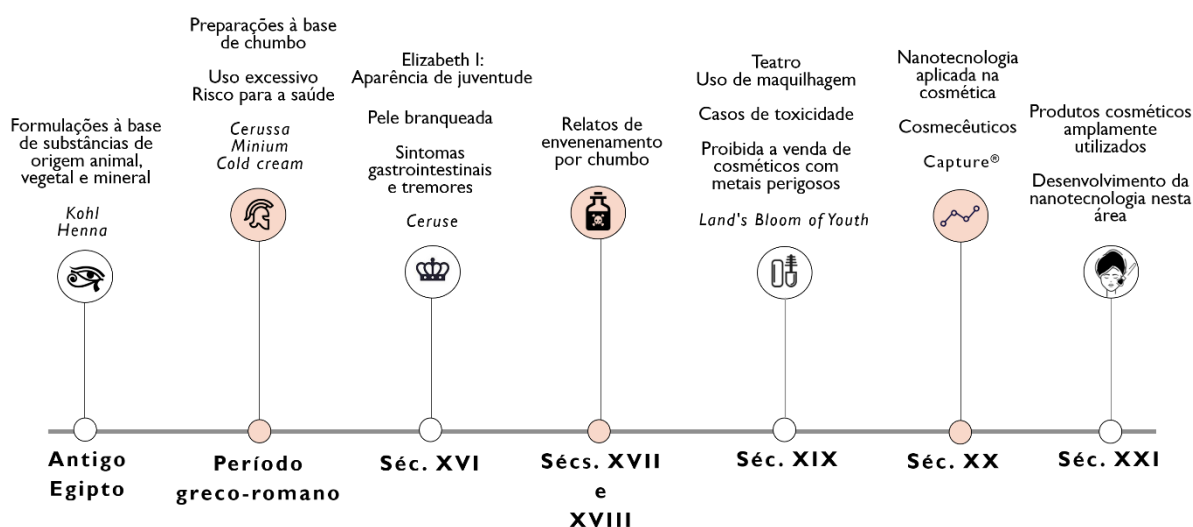


Figura 2 – Cronograma referente ao enquadramento histórico da cosmética.

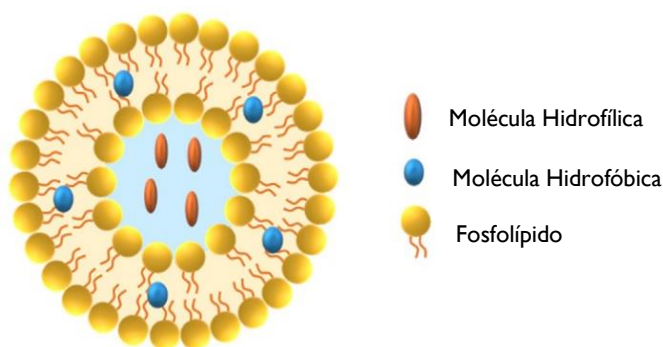
## Sistemas terapêuticos com aplicação na cosmética

Vários sistemas terapêuticos podem veicular produtos cosméticos. Estes dividem-se em: sistemas vesiculares (lipossomas), emulsões (microemulsões e nanoemulsões) e sistemas particulados (micropartículas, nanopartículas e ciclodextrinas). De seguida será feita uma descrição detalhada destes sistemas com aplicação na cosmética.

### Lipossomas

Os lipossomas são estruturas vesiculares contendo um núcleo hidrofílico, que é circundado por, pelo menos, uma bicamada lipídica hidrofóbica, cujo principal componente são fosfolípidos. Apesar do seu núcleo hidrofílico, os lipossomas são adequados para o transporte de moléculas hidrofóbicas, hidrofílicas ou anfipáticas. As moléculas hidrofóbicas situam-se entre a bicamada lipídica, as hidrofílicas podem ser encapsuladas no núcleo e, por fim, as moléculas anfipáticas permanecem na superfície da água/lípido de acordo com a sua afinidade

para com os componentes do lipossoma. (Sharma e Sharma, 1997) (Costa e Santos, 2017). A Figura 3 representa a estrutura de um lipossoma.



**Figura 3** – Estrutura de um lipossoma. Adaptado de (Van Tran, Moon e Lee, 2019)

Os lipossomas podem ser classificados de acordo com o seu tamanho e a sua lamelaridade em pequenas vesículas unilamelares (SUV), (10–100 nm), grandes vesículas unilamelares (LUV), (100–3000 nm), vesículas multilamelares (MLV), (>1000 nm), nas quais mais de uma bicamada está presente e, ainda, lipossomas multivesiculares (MVL). (Costa e Santos, 2017)

Devido à sua natureza biodegradável, biocompatível e não tóxica os lipossomas são utilizados em vários cosméticos. É também fácil a preparação das vesículas, que consiste na dispersão das moléculas lipídicas numa fase aquosa. Tal pode ser realizado por métodos mecânicos, por substituição de solventes orgânicos por meios aquosos e por remoção de surfactante. Contudo, a instabilidade física e química devido à oxidação e hidrólise lipídica são desvantagens destes sistemas. (Sharma e Sharma, 1997) (Costa e Santos, 2017)

Na bicamada o colesterol é frequentemente adicionado para aumentar a estabilidade. (Sharma e Sharma, 1997) Relativamente aos fosfolípidos, a fosfatidilcolina é usada em várias formulações de cuidados de pele, como cremes hidratantes, e também de cabelo, devido às suas propriedades suavizantes e condicionantes. Os lipossomas são utilizados para libertar fragrâncias em antitranspirantes, sprays corporais, desodorizantes e batons e são também utilizados em cremes antienvelhecimento e hidratantes, em tratamento da queda de cabelo e protetores solares. (Kaul et al., 2018)

Nos lipossomas foram incorporados antioxidantes como carotenoides, coenzima Q10 (CoQ10), licopeno e vitaminas A, E e K. (Kaul et al., 2018) A incorporação conjunta de CoQ10 e triacetato de D-pantenilo, um derivado do D-pantenol mais lipofílico, em lipossomas é promissora na entrega simultânea e na libertação controlada de ambos. (Celik, Sağıroğlu e Özdemir, 2017) A vitamina D3, quando incorporada em lipossomas, apresenta melhor estabilidade, assim como melhor retenção na pele, podendo deste modo ser utilizada para

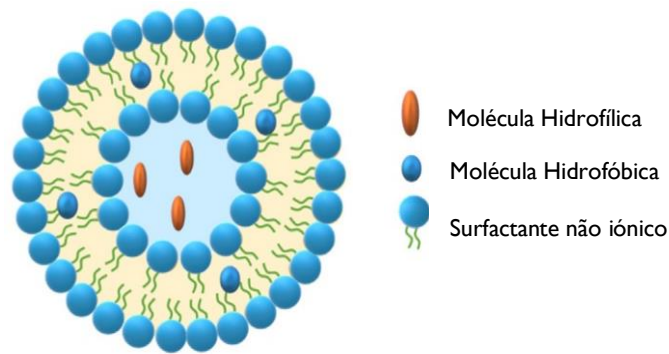


cuidados de pele ao melhorar a aparência e reparar os danos do fotoenvelhecimento. (Bi et al., 2019)

O ácido ascórbico (AA) é um potente antioxidante e promove a síntese de colagênio. Estas funções impulsionaram o seu uso em preparações cosméticas, principalmente em formulações para inibir ou minimizar o efeito do envelhecimento da pele. Além disso, tem ação anti-inflamatória e despigmentante. No entanto, a aplicação cutânea de AA é limitada pela sua hidrofobicidade e instabilidade sob certas condições, como exposição à luz, pH alto, aumento da temperatura e presença de algumas enzimas e íons metálicos. A estabilidade do AA foi melhorada com a sua encapsulação em lipossomas compostos por fosfatidilcolina, colesterol e um lípido aniônico, DSPG (1,2-distearoil-sn-glicero-3-fosfo-(1'-rac-glicerol)). Os lipossomas favoreceram a permeação cutânea e o aumento da retenção e do fluxo de AA na pele. Os estudos realizados demonstraram uma elevada eficiência de encapsulação do AA e afinidade *in vitro* para queratinócitos e fibroblastos. Os lipossomas foram capazes de aumentar a eficácia do AA na síntese de colagênio tipo I pelos fibroblastos e na sua atividade antioxidante, proporcionando uma melhoria da regeneração de danos induzidos pela radiação UVA nos queratinócitos. (Maione-Silva et al., 2019)

## **Niossomas**

Os niossomas são vesículas estruturalmente semelhantes aos lipossomas, que surgiram da necessidade de superar algumas das limitações destes últimos, como problemas de estabilidade e suscetibilidade à oxidação. Os niossomas (Figura 4) são constituídos por surfactantes não iônicos e, em alguns casos, por colesterol ou derivados. Os surfactantes não iônicos proporcionam maior versatilidade e são menos dispendiosos do que os fosfolípidos. A incorporação de colesterol melhora a eficiência de retenção, o tempo de armazenamento, a libertação e a estabilidade dos niossomas. Também podem ser adicionadas moléculas carregadas à bicamada de forma a melhorar a estabilidade, ao impedirem a agregação e a melhorar a permeação na pele. (Uchegbu e Florence, 1995) (Costa e Santos, 2017)



**Figura 4** – Estrutura de um niossoma. Adaptado de (Van Tran, Moon e Lee, 2019)

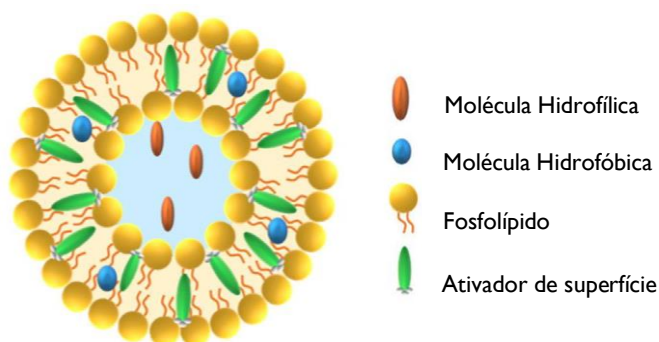
Nos cosméticos o uso de niossomas aumenta a estabilidade dos ingredientes ativos e a sua permeação na pele, uma vez que reduz reversivelmente a resistência da barreira da camada córnea. Os niossomas permitem a entrega controlada dos ingredientes ativos, que exibem propriedades úteis para produtos de cuidados da pele, proteção solar e cuidados de cabelo. (Costa e Santos, 2017) (Kaul et al., 2018)

Chaikul e os seus colaboradores (2019) investigaram as características físico-químicas e a atividade antienvhecimento do ácido gálico em niossomas neutros, constituídos por polioxietileno (2) éter cetílico e colesterol, e catiónicos, constituídos por polioxietileno (2) éter cetílico, colesterol, e brometo de cetiltrimetilamónio (CTAB), com o objetivo de melhorar a permeação na pele para atenuar o efeito do envelhecimento da mesma. Estes niossomas foram avaliados quanto à sua citotoxicidade, demonstrando um efeito não citotóxico em células de melanoma BI6F10 e fibroblastos da pele humana. A avaliação *in vitro* da atividade antienvhecimento incluiu a atividade anti-melanogénica, através da inibição da tirosinase e de outras proteínas relacionadas com esta, a atividade antioxidante e inibidora das metaloproteínas da matriz. Os niossomas CTAB catiónicos com ácido gálico demonstraram maior atividade antienvhecimento da pele, em comparação ao ácido gálico livre e incorporado nos niossomas neutros. Neste estudo também foi observado um aumento da estabilidade apresentando, assim, potencial para serem incorporados em cosméticos. (Chaikul et al., 2019)

### **Transfersomas**

Os transfersomas são uma nova geração de lipossomas com características deformáveis devido à incorporação de um componente surfactante, designado por ativador de superfície. Esta característica permite uma maior flexibilidade e elasticidade em comparação com os lipossomas convencionais, desempenhando assim um papel crucial no efeito de permeação destas

vesículas. Isto é, conseguem facilmente atravessar os poros da camada córnea, menores que o diâmetro das próprias vesículas e manter o diâmetro após a passagem, o que ajuda a resistir à fragmentação. Existem várias substâncias que podem ser usadas como ativadores de superfície como, por exemplo, colato de sódio, glicirrizinato de potássio, Span 80, Tween 80, Tween 20 e ácido oleico. (Van Tran, Moon e Lee, 2019) A Figura 5 representa a estrutura de um transfersoma.



**Figura 5** – Estrutura de um transfersoma. Adaptado de (Van Tran, Moon e Lee, 2019)

Devido ao interesse dos consumidores por ingredientes naturais, o resveratrol demonstra uma grande procura nos produtos cosméticos. O resveratrol é um polifenol presente nas uvas, especialmente na pele deste fruto, que apresenta inúmeras propriedades terapêuticas, entre as quais, antioxidante. A sua aplicação é restrita pela baixa solubilidade em água e instabilidade. Por estes motivos, o uso de nanossistemas surge como uma potencial solução, tendo sido, deste modo, estudada a veiculação do resveratrol através de transfersomas. Os resultados indicam que a atividade antioxidante não foi afetada após o encapsulamento e a solubilidade e estabilidade foram melhoradas. Assim, verificou-se que permeou a pele mais facilmente, devido à adição dos ativadores de superfície. O ensaio de viabilidade celular demonstrou reduzir a citotoxicidade em células de melanoma BI6F10, ou seja, permite melhorar a segurança da sua utilização. (Wu et al., 2019)

### Microemulsões

As microemulsões (MEs) são constituídas por líquidos isotrópicos termodinamicamente estáveis formadas por óleo, água e surfactantes. Esta junção pode formar sistemas diferentes dependendo da sua composição e das condições ambientais, principalmente da temperatura. Desde que estas condições não sejam alteradas, estes sistemas permanecem cineticamente estáveis. São classificadas como MEs óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O), ou em sistemas mais complexos como O/A/O ou A/O/A. (McClements, 2012) (Nastiti et al., 2017) O tamanho das gotículas pode variar entre 10 e 200 nm. (Sharma et al., 2016) Os surfactantes

são moléculas antipáticas que estabilizam as MEs ao reduzirem a tensão interfacial e impedirem a agregação das gotículas. Os surfactantes não iônicos são os preferidos na cosmética, porque são menos irritantes para a pele. (Nastiti et al., 2017)

De acordo com Winsor (Winsor, 1947), existem quatro tipos de fases de ME em equilíbrio: Tipo I: bifásico, a fase O/A está em equilíbrio com a fase oleosa em excesso posicionada na parte superior; Tipo II: bifásico, a fase A/O está em equilíbrio com a fase aquosa em excesso posicionada na parte inferior; Tipo III: trifásico, a fase bicontínua média está em equilíbrio com a fase superior oleosa em excesso e a fase inferior aquosa em excesso; Tipo IV: monofásico, ou seja, óleo, água e surfactantes são misturados homoganeamente. (Sharma et al., 2016) (Callender et al., 2017). As estruturas nessas fases podem ser globulares, cúbicas, lamelares ou bicontínuas. (McClements, 2012)

Para além da estabilidade termodinâmica, as ME têm como vantagens a formação espontânea, facilidade de preparação, alta capacidade de solubilização e potencial de melhorar a permeação na pele. (Wuttikul e Boonme, 2016)

As MEs têm sido usados para veicular muitos ingredientes ativos, como despigmentantes, antirrugas e protetores solares e também para aplicação como agentes de limpeza para remover produtos de maquiagem oleosos. (Wuttikul e Boonme, 2016)

Dentro destes ingredientes ativos destacam-se os péptidos, cada vez mais utilizados nos cosméticos, especialmente nos produtos de antienvhecimento. Estes possuem elevado peso molecular, hidroflicidade e suscetibilidade à degradação enzimática. MEs do tipo A/O foram desenvolvidas para veicular estes compostos, uma vez que fornecem excelentes propriedades para melhorar a sua permeação. Os péptidos usados nestes estudos foram o GEKG (tetrapéptido-21) aplicado na pele para reduzir rugas e melhorar a aparência da pele, promovendo a formação de colagénio e diferentes marcadores genéticos da matriz extracelular, e o PKEK (tetrapéptido-30) aplicado na pele para reduzir os efeitos induzidos pela radiação UVB, inibindo o processo de pigmentação. Os resultados obtidos confirmaram a capacidade das MEs para melhorar a permeação dérmica dos péptidos hidrofílicos. (Neubert et al., 2018) (Sommer et al., 2018)

Kupper e os seus colaboradores (2017) incorporaram colagénio e ácido hialurónico (AH), dois polímeros naturais, ambos de alto e baixo peso molecular, em MEs A/O. O colagénio é o principal constituinte da matriz dérmica e confere firmeza, já o AH confere volume entre outras atividades biológicas. Com a idade e sob a influência do meio externo, ocorre uma redução e perda da estrutura inicial destes polímeros. Os resultados obtidos indicaram que a

capacidade de solubilização das MEs era dependente da proporção e da quantidade de surfactantes presentes. A extensão de auto-agregação do AH, a atividade superficial do colagénio e a concentração destes polímeros verificou-se ter influência no tamanho das gotículas. O AH, especialmente o de elevado peso molecular, gerou uma consistência viscosa à formulação devido à capacidade de ligação à água e à formação de hidrogel. Noutro estudo foi avaliada a permeabilidade e disponibilidade na derme dos referidos polímeros, de modo a concluir sobre a sua aplicabilidade futura. Os resultados dos ensaios de permeação *in vitro* do colagénio e do AH demonstram uma potencial utilização, uma vez que indicam que as MEs permitiram a permeação destas macromoléculas. A concentração de polímero e a capacidade de solubilização das MEs foram os parâmetros que tiveram uma maior influência nestes resultados. (Kupper, Kłosowska-Chomiczewska e Szumala, 2017) (Szumala et al., 2019)

Das e colaboradores (2020) desenvolveram MEs para veicular o resveratrol. As MEs O/A permitiram que o resveratrol permanecesse em gotículas de óleo dispersas na fase contínua. Nestas MEs foi utilizada uma combinação de óleos, *tea tree oil* e triglicerídeos de cadeia média, benéficos para a pele. O *tea tree oil* possui atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana. Os triglicerídeos de cadeia média são bons emolientes e contribuem na hidratação da pele. Foram preparadas formulações de ME com resveratrol e formulações de gel de ME para facilitar a aplicação tópica. A estabilidade física e química das formulações variou dependendo da sua composição, tais como combinação de surfactante/co-surfactante e percentagem de óleo total. As formulações selecionadas demonstraram boa estabilidade físico-química a 5°C, 25°C e 40°C/75% humidade relativa. A presença de EDTA dissódico (agente quelante) e de metabissulfato de sódio (anti-oxidante) foi importante na estabilidade das MEs, incluindo na cor. Os resultados de libertação e permeação *in vitro* sugeriram uma permeação lenta e constante do resveratrol na camada profunda da pele. Deste modo, os géis de ME com resveratrol desenvolvidos podem ser usados no cuidado da pele como um produto com múltiplos benefícios. (Das et al., 2020)

## **Nanoemulsões**

As nanoemulsões (NEs) são dispersões coloidais de dois líquidos imiscíveis estabilizados por um surfactante. São geralmente preparadas com os mesmos componentes de uma ME: óleo, água, surfactante e, possivelmente, um co-surfactante, mas em proporções diferentes. A principal diferença relativamente às MEs evidencia-se na estabilidade termodinâmica. As NEs são instáveis e as MEs são estáveis. (McClements, 2012) Na Figura 6 pode ser observada a estrutura de uma micro/nanoemulsão. A dimensão das gotículas das NEs varia entre 50 nm e

200 nm, o que faz que tenham uma aparência transparente ou translúcida e apresentem baixa viscosidade, alta estabilidade cinética, alta área interfacial e alta capacidade de solubilização. (Kaul et al., 2018)

A formação de NEs consiste, geralmente, na preparação inicial de uma macroemulsão que é convertida numa NE por aplicação de energia externa. Podem ser preparadas por métodos classificados em alta energia (HEE) ou baixa energia (LEE). Os métodos de HEE, como homogeneização de alta pressão, micro-fluidização e ultrassonificação, utilizam dispositivos mecânicos capazes de gerar forças altamente disruptivas que quebram as fases de óleo e água, fazendo com que estas se intercalem de modo a formarem pequenas gotículas. Os métodos de LEE dependem da formação espontânea de pequenas gotículas, quando a composição ou as condições ambientais são alteradas. Estes são, por exemplo, métodos de inversão de fases e métodos de emulsificação espontânea. O controlo do tamanho das gotículas de NE está relacionado com o método de preparação e os componentes da formulação. (Nastiti et al., 2017) (McClements, 2012)

As NEs são amplamente utilizadas como meio para a libertação controlada de vários cosméticos, como perfumes, desodorizantes, protetores solares, champôs, loções, vernizes, condicionadores e sérums para o cabelo. Na formulação dos cosméticos, as NEs permitem uma rápida permeação, transporte dos ingredientes ativos e hidratação da pele. (Kaul et al., 2018)

As NEs têm sido utilizadas para a incorporação e libertação de AOs, ao aumentarem a sua estabilidade e atividade, melhorarem a solubilidade e reforçarem a capacidade de permeação na pele. (Van Tran et al., 2019)

O óleo de silicone é o componente principal dos condicionadores de cabelo. Este é difícil de ser absorvido diretamente na superfície do cabelo devido à sua hidrofobicidade. Deste modo, é propensa a sua acumulação no couro cabeludo, que também é hidrofóbico, em vez da superfície do cabelo que se torna hidrofílica durante a lavagem. As NEs estáveis contendo óleo de silicone podem apresentar-se como uma solução para este problema. No estudo de Hu e colaboradores (2020) foi desenvolvida uma formulação de NE O/A, usando os surfactantes não-iónicos Span 80 e Tween 80 para formarem um surfactante com um equilíbrio hidrofílico-lipofílico semelhante ao da camada hidrolipídica emulsiva do cabelo e assim, facilitar a absorção da NE. A quantidade de óleo de silicone no cabelo após a aplicação da NE foi analisada e comparada com o grupo controlo. Verificou-se que a quantidade, em percentagem, de peso de silicone, aumentou com a aplicação do champô contendo NEs, e à medida que o tamanho da NE diminuía, a quantidade absorvida aumentava. Os resultados do estudo sobre o efeito

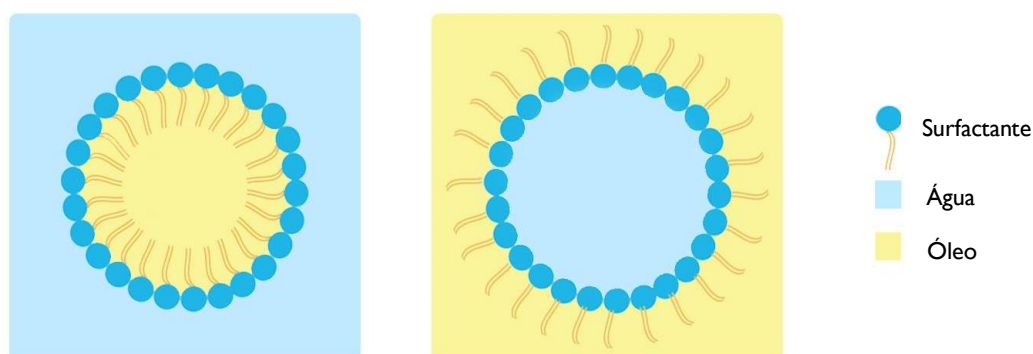
do tempo e da temperatura de armazenamento revelaram que a quantidade de absorção de silicone na superfície do cabelo não alterou, já no grupo controlo foi observado uma redução. As NEs não sofreram alterações físicas após os testes de estabilidade acelerada ou armazenamento, verificando-se que a estabilidade da NE aumentou à medida que o seu tamanho diminuiu. As NEs termodinamicamente estáveis foram preparadas com sucesso e apresentaram-se como uma solução promissora para melhorar a deposição de óleo de silicone na superfície do cabelo para aplicações nos cuidados de cabelos. (Hu et al., 2012)

Também o carácter hidrofóbico dos óleos de silicone dificulta a produção de emulsões estáveis. Park e colaboradores (2018) sintetizaram dois conjuntos de copolímeros tribloco anfifílicos. A montagem interfacial destes copolímeros forma uma membrana polimérica mecanicamente estável na interface que reduz a tensão interfacial e melhora a estabilidade estrutural das NEs. Seguidamente, desenvolveram uma tecnologia de absorção camada por camada (LbL). A adsorção alternada das gotas de emulsão de óleo de silicone, previamente incorporadas com cargas positivas na sua superfície, e poli (4-estireno sulfonato) com carga negativa, forma um filme fino de emulsão de óleo de silicone multicamada num substrato de vidro. Utilizando o cabelo como substrato, as NEs de óleo de silicone apresentaram uma excelente adesão e distribuição uniforme ao longo da superfície capilar devido à atração eletrostática, com aplicabilidade prática no tratamento capilar. (Park et al., 2018)

O uso de flavonoides para aplicação tópica é particularmente interessante devido à sua elevada atividade antioxidante e ao seu potencial uso na prevenção de danos causados pela radiação UV. Num estudo foi desenvolvida uma NE catiónica de quercetina com elevada carga. Esta mostrou ser muito estável quando armazenada a baixa temperatura ou temperatura ambiente e fotoestável à radiação UV e, ainda, mostrou excelente biocompatibilidade com a pele. Este perfil de segurança favorável, associado ao alto conteúdo antioxidante e à estabilidade térmica, sugerem um grande potencial da NE de quercetina estudada para aplicações cosméticas, em cuidados da pele e cabelo. (Dario et al., 2016)

O cabelo contém naturalmente moléculas fotoprotetoras, como a melanina, que evitam danos físicos e químicos consideráveis. No entanto, os processos de descoloração e de coloração causam a oxidação da melanina e, conseqüentemente, a redução da fotoproteção natural. Os polímeros de cor depositados na estrutura capilar têm alguns efeitos fotoprotetores. No entanto, são também eles são oxidados por radiação UV. Mais recentemente, foi avaliada a eficácia fotoprotetora da NE de quercetina, assim como, a atividade antioxidante e ação condicionadora do cabelo. Da composição da NE fazia parte um lubrificante e um surfactante catiónico, que neutralizam as cargas negativas na superfície do cabelo. O carácter lubrificante

dos componentes oleosos da formulação promoveu a redução do coeficiente de fricção (COF). Deste modo, a NE funcionou efetivamente como condicionador de cabelo, melhorando a penteabilidade e reduzindo o COF. Dario e colaboradores (2020) concluíram ainda que a NE de quercetina atingiu o córtex capilar, onde devido ao seu efeito antioxidante, neutralizou os radicais de melanina induzidos pela radiação UV/Vis, protegendo a cor do cabelo. Os resultados apoiam a visão de que para proteger o córtex capilar e a cutícula, os protetores solares devem ter filtros químicos que protegem a superfície capilar, e como segunda linha, o uso de antioxidantes nanoestruturados com alto potencial de permeação nas fibras capilares. (Dario et al., 2020)



**Figura 6** – Estrutura esquemática de uma micro/nanoemulsão óleo em água (lado esquerdo) e água em óleo (lado direito). Adaptado de (Santos et al., 2019)

### **Micropartículas**

A microencapsulação consiste no revestimento através de polímeros naturais ou sintéticos, depositados em torno de partículas sólidas ou gotículas de líquidos. Nestes sistemas a parte interna consiste em um ou mais ingredientes ativos. A parte externa consiste no material de revestimento que, geralmente, é um polímero de elevado peso molecular ou uma combinação dos polímeros. Estes polímeros não são reativos com o material do núcleo, sendo de preferência biodegradáveis e não tóxicos. (Jansen e Maibach, 2006)

Estes sistemas são conhecidos como micropartículas (MPs) de diâmetro entre 1 e 1000 µm. Estas podem ser de dois tipos distintos: microcápsulas (sistemas de reservatórios micrométricos) que conseguem encapsular o ingrediente ativo no núcleo e criar uma barreira física que evita o contacto do ingrediente ativo com a matriz externa, e microesferas (sistemas matriciais micrométricos), que consistem na dispersão do ingrediente ativo numa matriz polimérica. (Jansen e Maibach, 2006) (Costa e Santos, 2017)

Dos métodos mais relevantes para a produção de MPs usadas em produtos farmacêuticos e cosméticos são exemplo: a separação de fases – coacervação, polimerização interfacial,



nebulização e extrusão. (Jansen e Maibach, 2006)

A eletropulverização, baseada na dinâmica de fluidos com carga elétrica, é uma técnica fácil, simples e direta que também permite encapsular os ingredientes ativos e que tem demonstrado elevado interesse. (Morais et al., 2020) Através desta técnica foram desenvolvidas MPs de ácido poli (lático co-glicólico) (PLGA) com a adição de surfactante (Span 80). Nestas MPs foi incorporado ácido rosmarínico utilizado em cosméticos, devido às suas atividades antioxidante e antibacterianas. Os sistemas preparados demonstraram biocompatibilidade com fibroblastos, tornando-se promissora a sua aplicação em cosmética. (Vatankhah, Hamedí e Ramezani, 2020)

As MPs podem ser usadas para fornecer ingrediente ativos de maneira segura, direcionada, estável e eficaz. Retêm compostos voláteis e protegem compostos sensíveis à oxidação e à degradação causada pelo calor, luz e humidade. Mais ainda, mascaram propriedades indesejáveis e também melhoram a aparência tátil e visual de uma variedade de produtos cosméticos e de cuidados pessoais. As MPs também controlam a libertação dos ingredientes ativos de uma formulação. (Casanova e Santos, 2016)

A microencapsulação pode ser usada em formulações cosméticas tais como géis para banho, loções e cremes, produtos de cabelo, protetores solares, perfumes, esfoliantes, entre outros. (Casanova e Santos, 2016)

A maioria dos esfoliantes disponíveis no mercado contém microesferas sintéticas (microplásticos), não biodegradáveis. Atualmente, face ao impacto negativo que têm ao serem libertadas no meio ambiente, principalmente nos ecossistemas aquáticos, surge a necessidade de utilizar polímeros naturais e biodegradáveis. O alginato é um polissacarídeo aniónico, formado por copolímeros lineares em bloco constituídos por resíduos de ácido alfa-L-gulurónico e ácido beta-D-manurónico. É obtido a partir da parede celular de algas marinhas ou produzido por algumas bactérias. Kozłowska e os seus colaboradores (2019) desenvolveram microesferas baseadas em biopolímeros, como o alginato de sódio e alginato de sódio com adição de amido, que funcionam como agentes abrasivos que removem as células mortas da pele. As MPs obtidas apresentaram dimensões semelhantes e uma forma esférica regular, o que minimiza o risco de irritação cutânea. Por este motivo não surgiu vermelhidão, prurido ou secura da pele. As MPs de alginato de sódio caracterizaram-se por possuírem uma superfície mais lisa do que as da mistura de alginato e amido, concluindo-se que a adição de amido causou um aumento na rugosidade e irregularidade da sua superfície. Após avaliar a qualidade da barreira cutânea através da perda de água transepidermica (TEWL), o grau de hidratação, a cor da pele e o nível de sebo cutâneo, concluiu-se que as MPs à base de alginato de sódio atuam na pele com a mesma eficácia que as sintéticas comercializadas, o que as torna

uma alternativa atraente aos microplásticos sintéticos comumente usados. (Kozłowska, Prus e Stachowiak, 2019)

O quitosano, o ácido linoleico e ácido lactobiónico são três ingredientes de interesse cosmético, com os quais foram preparadas MPs estáveis, através da associação iônica em água. O núcleo líquido hidrofóbico das MPs foi constituído pelo ácido linoleico rodeado pelo complexo de quitosano e ácido lactobiónico. Nestas MPs foi encapsulado o feniletilresorcinol, um despigmentante hidrofóbico, demonstrando assim o potencial destas novas MPs à base de quitosano/ ácido lactobiónico/ ácido linoleico como veículos para aplicação cosmética. (Chaouat et al., 2017)

### **Nanopartículas**

As nanopartículas (NPs) englobam as nanoesferas e as nanocápsulas. As nanoesferas consistem numa dispersão uniforme de ingrediente ativo numa matriz polimérica, enquanto que as nanocápsulas consistem em sistemas reservatório com uma cavidade (aquosa ou oleosa) que contém os ingredientes ativos e que é revestida por uma membrana polimérica. (Costa e Santos, 2017) (Crucho e Barros, 2017) Na Figura 7 pode ser observada a estrutura de uma micro/nanopartícula.

Dependendo do método de preparação e constituição da fase orgânica, assim se formam as nanocápsulas ou as nanoesferas. Os métodos de preparação podem ser classificados em duas categorias, baseadas na polimerização de monómeros ou através de polímeros pré-formados. No método de polimerização de monómeros podem ser usadas técnicas de polimerização por emulsão ou interfacial. Os métodos que utilizam polímeros pré-formados podem consistir em duas etapas baseadas na emulsificação como: emulsificação - evaporação do solvente, emulsificação - difusão do solvente, ou em uma etapa, onde a emulsificação não é necessária para a formação das NPs, como: nanoprecipitação, diálise e tecnologia de fluido supercrítico. (Costa e Santos, 2017) (Crucho e Barros, 2017)

Os polímeros presentes nas NPs podem ser naturais ou sintéticos, como por exemplo, o ácido (poli) glicólico (PGA) e ácido (poli) láctico (PLA). O PLGA é outro polímero sintético amplamente usado devido à sua biocompatibilidade e biodegradabilidade. Além disso, os seus produtos de degradação, ácido láctico e ácido glicólico, são  $\alpha$ -hidroxiácidos utilizados em cosméticos. Entre os polímeros naturais, biocompatíveis e biodegradáveis, o quitosano é o polissacarídeo catiónico mais utilizado para produzir NPs. (Santos et al., 2019) (Ito et al., 2013) Este polímero é um copolissacarídeo de N-acetil-D-glucosamina e D-glucosamina. É obtido a partir da desacetilação parcial da quitina, extraída do exoesqueleto de crustáceos,

endoesqueleto de cefalópodes ou da parede celular de fungos. (Lalevée et al., 2016)

Num estudo realizado verificou-se que o grupo amida do quitosano consegue ligar-se a uma molécula com carga negativa como o AH. Foram preparadas NPs de quitosano quaternizado inserido em Beta-ciclodextrina ( $\beta$ -CD), outro biopolímero, às quais foi associado o AH. O AH, é uma molécula higroscópica, e nas NPs exibiu uma capacidade de retenção de água superior. Estas foram consideradas seguras nos testes em fibroblastos de pele humana. Conclui-se que estas NPs são promissoras para futuras aplicações em cosméticos, na permeação e eficácia do AH nas camadas mais profundas da pele para melhorar o seu efeito antirrugas e hidratante. (Sakulwech et al., 2018)

As NPs de quitosano também foram usadas como veículos para a  $\alpha$ - e  $\beta$ -arbutina. A arbutina é utilizada como despigmentante da pele devido à inibição da atividade da tirosinase, diminuindo a produção de melanina. Os resultados demonstraram que estas NPs eram estáveis e promissoras para a entrega de  $\alpha$ - e  $\beta$ -arbutina na pele, de modo a melhorar a sua eficácia. (Ayumi et al., 2019)

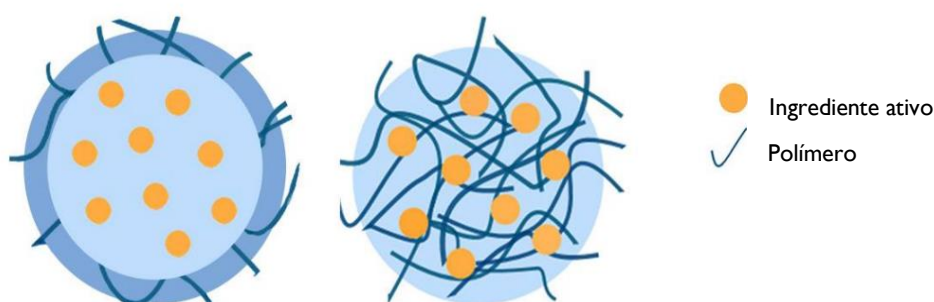
As nanoesferas são usadas para fornecer ingredientes ativos à camada mais profunda da pele, especialmente em produtos de cuidados da pele, como cremes antirrugas, hidratantes e anti acne. (Kaul et al., 2018) O núcleo das nanocápsulas fornece uma alta capacidade de carga, com um teor de polímero relativamente baixo. As nanocápsulas têm sido propostas como constituintes de formulações de vários ingredientes ativos, incluindo retinóides, vitamina E,  $\beta$ -caroteno, aminoácidos, extratos vegetais, fragrâncias, antioxidantes e protetores solares. (Wu e Guy, 2009)

As NPs incorporadas em preparações cosméticas podem proteger os ingredientes ativos instáveis, evitar incompatibilidade entre diferentes ingredientes da formulação e, no caso dos protetores solares, garantir que a absorção seja evitada. (Wu e Guy, 2009)

A naringenina é uma flavanona que combina duas características, proteção contra a radiação UV e ação antioxidante. Joshi e colaboradores (2018) prepararam NPs de naringenina pelo método de emulsificação - evaporação do solvente. As NPs apresentaram capacidade de eliminar os radicais livres de forma significativa e não apresentaram citotoxicidade para os queratinócitos. Estas demonstraram um aumento na retenção cutânea da naringenina e na permeação através dos corneócitos. Foram incorporadas as NPs com os filtros solares minerais, óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ). Os estudos de permeação *in vitro* revelaram um aumento na retenção e um decréscimo na permeação da naringenina através do estrato córneo e exibiram um alto valor de Fator de Proteção Solar (FPS). Sugerindo uma

potencial ação sinérgica, através da fotoproteção reforçada com o efeito antioxidante. (Joshi et al., 2018)

A liberação prolongada de fragrâncias é desejável em muitos produtos, como desodorizantes, champôs, condicionadores e hidratantes. As lactonas são amplamente utilizadas como fragrâncias. Para controlar a sua liberação foram sintetizadas NPs biodegradáveis, estruturalmente constituídas por lactonas ( $\delta$ -decalactona), modulando o tempo de degradação do polímero. Na síntese do polímero, e para contornar o problema da dispersão dos oligoésteres altamente hidrofóbicos em produtos à base de água, foi introduzido um grupo ionizável no final da cadeia polimérica. Deste modo foi possível a auto-montagem direta destas cadeias em NPs na água através da nanoprecipitação, sem necessidade de utilização de surfactante e com uma carga de fragrância elevada. Ao conferir às NPs carga positiva, este grupo ionizável permite-lhes ser adsorvidas nas fibras naturais com carga negativa, como o cabelo, permanecendo após a lavagem e, por sua vez, garantindo uma percepção prolongada da fragrância. (Capasso Palmiero et al., 2020)

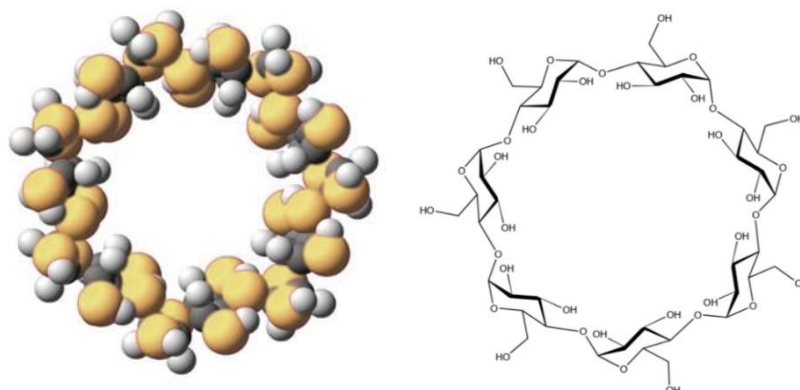


**Figura 7** – Estrutura de uma micro/nanocápsula (lado esquerdo) e de uma micro/nanoesfera (lado direito). Adaptado de (Santos et al., 2019)

## Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacarídeos cíclicos constituídos por unidades de glucopiranosose ligadas entre si por ligações  $\alpha$ -(1,4). São obtidas a partir da degradação enzimática do amido, pela enzima ciclodextrina glicosil transferase (CGTase). As CDs de primeira geração, naturais e não-toxicas contêm 6 ( $\alpha$ -CD), 7 ( $\beta$ -CD) e 8 ( $\gamma$ -CD) unidades de glucopiranosose. Estas unidades apresentam conformação em cadeira e uma forma tronco-cônica, na qual os grupos hidroxilo primários estão presentes na região mais estreita da cavidade e os grupos hidroxilo secundários na região mais larga do cone, na superfície externa. Esta superfície é hidrofílica e o centro é composto por uma cavidade hidrofóbica estável, que pode incorporar compostos ativos hidrofóbicos. Esta encapsulação na cavidade hidrofóbica

para além do efeito protetor permite modificar as propriedades físico-químicas dos compostos incorporados. (Crini, 2014) (Sharma e Baldi, 2016). A Figura 8 representa a estrutura de uma ciclodextrina.



**Figura 8** – Estrutura de uma ciclodextrina. Adaptado de (Crini, 2014)

Uma das características mais relevantes das CDs é a sua capacidade para formar complexos de inclusão. Durante a formação destes complexos não há rutura ou formação de ligações covalentes; a principal força motriz é a substituição de moléculas de água pelo composto de interesse e o estabelecimento de interações de *Van der Waals* e ligações de hidrogénio. Os complexos de inclusão são caracterizados pela estabilidade destas interações, que têm uma importância decisiva para a eficiência das aplicações cosméticas das CDs. (Crini, 2014) (Sharma e Baldi, 2016)

Nos produtos de higiene pessoal, perfumes e desodorizantes, as CDs são cada vez mais utilizadas para melhorar a eficiência das fragrâncias. O encapsulamento ajuda a proteger moléculas frágeis e garante a sua libertação controlada, reduzindo a volatilidade e aumentando a solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. (Figueiras et al., 2007) (Crini, 2014) As CDs também podem ser utilizadas nos desodorizantes para controlar o odor através da complexação de moléculas presentes nas secreções do suor e do corpo, como ácidos carboxílicos, tióis e esteroides. (Lopedota et al., 2015)

As CDs também podem ser usadas nos protetores solares. O *padimato O* [4- (dimetilamino) benzoato de 2-etilhexilo] (PMO) é um líquido oleoso insolúvel em água, atualmente usado nas formulações cosméticas e protetores solares devido à sua ação absorvente da radiação UVB. Foram preparados complexos de inclusão de PMO com  $\alpha$ -CD e  $\beta$ -CD, no estado líquido e sólido, e controlada a libertação deste ingrediente ativo sem nenhuma modificação química e biológica. Os resultados experimentais sugerem que o fenómeno de complexação é termodinamicamente estável e as CDs podem ser usadas para aumentar a fotoestabilidade e

outras propriedades do PMO. Assim, estes compostos de inclusão podem ser utilizados em cosméticos. (Kundu, Rahaman e Roy, 2019)

A  $\beta$ -CD apresenta o tamanho de cavidade mais adequado para a formação de complexos CD-fármaco, mas a sua solubilidade é limitada, quando comparada com as restantes CD. No entanto, os seus grupos hidroxilo podem ser modificados de forma a obter derivados que aumentam a sua solubilidade, dos quais se destacam alguns com grande interesse farmacêutico: hidroxipropil-Beta-CD (HP- $\beta$ -CD), Beta-CD metilada aleatoriamente (RM- $\beta$ -CD), sulfobutiléter-Beta-CD (SBE- $\beta$ -CD) e CDs ramificadas, como a maltosil-Beta-CD (M- $\beta$ -CD). (Sharma e Baldi, 2016)

A 7,3',4'-trihidroxiisoflavona (734THIF) é um polifenol com grandes benefícios para a pele. No entanto, possui baixa solubilidade em água, o que limita a sua permeação e absorção percutânea e, subsequentemente, reduz a sua atividade biológica. Para tentar superar este problema foi formulado um complexo de inclusão de HP- $\beta$ -CD com 734THIF. Foi estudado a sua solubilidade, a permeação na pele, as propriedades físico-químicas da 734THIF e do complexo de inclusão e a fotoestabilidade. Os resultados mostraram que a 734THIF foi incorporada na cavidade hidrofóbica da HP- $\beta$ -CD. A sua solubilidade em água e permeação na pele foi aumentada, as propriedades físico-químicas melhoradas, como transformação cristalina em amorfa, aumento da área de superfície e formação de ligações de hidrogénio entre o composto e o excipiente. O ensaio de fotoestabilidade demonstrou que a degradação da 734THIF encapsulada não excedeu os 30 %. Os resultados demonstraram ainda que a 734THIF dissolvida em água mantém as suas atividades biológicas, como o efeito antioxidante, anti-inflamatório, antienvelhecimento e hidratante, portanto, a HP- $\beta$ -CD é um bom excipiente para estabilizar a 734THIF. Foi demonstrado que o complexo de inclusão não causa efeitos adversos na pele e que pode prevenir a inflamação, o envelhecimento e a perda de hidratação induzida pelos poluentes ambientais nos queratinócitos HaCat. Pode, portanto, ser usado como um aditivo antipolvente em produtos cosméticos para o cuidado da pele, que para além disso, aumenta a hidratação da pele. (Huang et al., 2019)

## Perspetivas Futuras

A indústria cosmética enfrenta vários desafios relativamente ao desenvolvimento de produtos mais estáveis e eficazes, e, nesse sentido, os nanossistemas terapêuticos vieram revolucionar este mercado. Face às suas características ímpares, prevê-se um crescimento da investigação destes sistemas e uma promissora utilização na cosmética. Assim sendo, vários estudos defendem a sua utilização nos cosméticos, pois permitem a veiculação dos ingredientes ativos, melhorando a sua permeação cutânea e retenção na pele. Permitem ainda a libertação deste de forma controlada, uma característica muito valorizada na indústria das fragâncias. Na Tabela I estão mencionados exemplos de produtos comercializados com recurso aos nanossistemas.

O estilo de vida agitado e os fatores ambientais, como a poluição, resultam numa maior necessidade do uso de ingredientes ativos com propriedades antioxidantes e capazes de repor os constituintes da pele. Estes são essenciais para evitar danos da pele, como o envelhecimento, notório com a formação de rugas e hiperpigmentação. Contudo, a principal causa de envelhecimento da pele é a exposição à radiação solar, da qual deriva uma crescente investigação em formulações inovadoras contendo protetores solares, que proporcionem a eficácia pretendida juntamente com efeito antioxidante e, ainda uma textura e fragrância agradável ao consumidor. Nestes casos específicos os nanossistemas podem ser usados como veículos para os ingredientes ativos, tornando-os mais promissores para proteger a pele, face a estas ações externas.

A atividade destes ingredientes ativos interfere com os processos biológicos. Assim sendo, a definição atual de cosmético não é suficiente. Contudo, o termo cosmeceútico não é regulamentado. A falta de harmonização a nível regulamentar pode ter consequências negativas relativamente à garantia de segurança e eficácia destes produtos.

Os produtos cosméticos são legislados pelo Regulamento nº 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia. Com o aumento da aplicação dos nanossistemas nos produtos cosméticos, aumentam também as preocupações relativamente à toxicidade e potenciais riscos para a saúde. Recentemente, a Comissão Europeia atualizou a orientação relativa à avaliação da segurança dos nanomateriais em produtos cosméticos (*Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics*). Este documento descreve com base no conhecimento técnico-científico atual, os métodos de avaliação toxicológica dos nanomateriais. No caso dos nanossistemas mencionados, referentes aos sistemas lipídicos e poliméricos, que são biocompatíveis e biodegradáveis, é necessário descrever a função e o uso pretendido, a composição química, pureza, concentração, assim como as propriedades

físico-químicas, estabilidade e permeação dérmica dos componentes individuais e do nanossistema. A avaliação da segurança exige também que se considere os potenciais efeitos toxicológicos e as estimativas de exposição nas condições de uso previsíveis para cada componente bem como para o nanossistema. (*Scientific Committee on Consumer Safety, 2019*)

Para além da preocupação relacionada com o impacto na saúde, surge também a preocupação com o meio ambiente. Assim, de forma a apostar numa cosmética mais sustentável e ecológica, é esperado um aumento da utilização de polímeros biodegradáveis em detrimento dos não biodegradáveis, uma vez que estes últimos se acumulam no meio ambiente. Já os biodegradáveis decompõem-se rapidamente no meio aquoso, originando partículas solúveis em água. Evita-se deste modo a acumulação de micro e nanoplasticos no meio ambiente. Também nas embalagens dos produtos cosméticos são cada vez mais procuradas soluções sustentáveis de modo a minimizar o impacto ambiental. (*Cinelli et al., 2019*)

Perspetiva-se um contínuo crescimento do mercado cosmético devido ao uso, tendencialmente maior, de produtos de cuidado pessoal, nomeadamente, produtos antienvhecimento, o que contribui significativamente para o crescimento global da aplicação dos nanossistemas nestes produtos cosméticos. De facto, este mercado está projetado para atingir 543 373 mil dólares americanos até o final de 2020 e prevê-se uma grandiosa taxa de crescimento anual composta durante 2019-2025. (*Global Market Study on Delivery Systems in Personal Care, 2020*) (*Delivery Systems In Personal Care Market 2020-2025, 2020*)



**Tabela I** – Lista de produtos comercializados com recurso aos nanossistemas.

<b>Nanomaterial/ Nome do Produto</b>	<b>Ingrediente ativo</b>	<b>Ação</b>	<b>Marca</b>	<b>Referência</b>
<b>Lipossoma</b>				
<i>Rovisome ACE Plus</i>	Palmitato de ascobilo, tocoferol, retinol	Anti-envelhecimento	<i>Rovi Cosmetics International GmbH</i>	<i>Costa e Santos, 2017</i>
<i>Lipobelle Soyaglycone</i>	Genisteína	Antioxidante	<i>Mibelle Biochemistry</i>	<i>Costa e Santos, 2017</i>
<i>Fillderma Lips Lip Volumizer</i>	Ácido hialurónico, péptidos, niacinamida, colagénio	Hidratação, anti-rugas e aumento do volume dos lábios	<i>Sesderma</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>
<b>Niossoma</b>				
<i>Mayu Niosome Base Cream</i>	Ginseng, Saponinas	Hidratação e luminosidade	<i>Laon Cosmetics</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>
<i>Identik Masque Floral Repair</i>	Extrato de sementes de <i>Punica granatum</i>	Máscara reparadora para o cabelo	<i>Identik</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>
<b>Nanoemulsão</b>				
<i>Korres Red Vine Hair Sun Protection</i>	Polifenóis	Proteção da cor do cabelo	<i>Korres</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>
<i>Bepanthol Ultra FacialProtect Cream</i>	Ceramidas, lecitina, vitamina B3, dexpanthenol	Hidratação, anti-envelhecimento, antipoluição	<i>Bayer HealthCare</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>
<i>Coco Mademoiselle Fresh Moisture Mist</i>	Coco Mademoiselle	Libertação prolongada de fragrância	<i>Chanel</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>
<b>Nanocápsula</b>				
<i>Hydra Flash Bronzer Daily Face moisturizer</i>	Vitamina E	Hidratação e proteção antioxidante	<i>Lancôme</i>	<i>Khezri, Saeedi e Maleki Dizaj, 2018</i>
<i>Bioperformance Crème Super Régénérante Absolue</i>	Ácido gama-linoleico	Anti-envelhecimento	<i>Lancôme</i>	<i>Costa e Santos, 2017</i>
<b>Nanoesfera</b>				
<i>Eye Tender</i>	13 Bioativos incluindo péptidos	Anti-envelhecimento no contorno de olhos	<i>Kara Vita</i>	<i>Khezri, Saeedi e Maleki Dizaj, 2018</i>
<i>Clearly It! Complexion Mist</i>	Complexo <i>Origanum</i> e ácido salicílico	Anti-acne	<i>Kara Vita</i>	<i>Kaul et al., 2018</i>

## Conclusão

O crescimento da indústria cosmética aumenta de dia para dia através do investimento na inovação e aprimoração das formulações, face aos avanços científicos e às preocupações dos consumidores. A nanotecnologia surge como uma tendência promissora com cada vez mais reconhecimento e aplicação nesta indústria.

Os sistemas terapêuticos diferem nas suas propriedades físicas e químicas e com base nelas dividem-se em diferentes tipos (vesiculares, emulsões e particulados) com amplas aplicações. Estes sistemas estão presentes num elevado número de produtos comercializados, sendo as principais classes os produtos de cuidado de pele (antienvelhecimento, efeito antioxidante, hidratação, branqueamento, proteção solar), desodorizantes e cuidados de cabelo, lábios e unhas. Com o seu desenvolvimento surge também a preocupação com a segurança do consumidor, tornando-se imprescindível a avaliação da toxicidade nas células, e o impacto no meio ambiente com a acumulação nos ecossistemas, especialmente no meio aquático.

Assim, a tecnologia cosmética está constantemente a desenvolver formulações contendo sistemas de entrega inovadores para incorporar os ingredientes ativos, permitindo uma permeabilidade cutânea superior e libertação controlada. Os nanossistemas assumem aqui uma posição privilegiada, permitindo também melhorar a estabilidade e a aparência física da formulação e minimizar as desvantagens associadas às formulações convencionais. Estes são cada vez mais promissores ao permitir a produção de produtos de alto valor, em resposta às necessidades e desejos dos consumidores, cada vez mais exigentes. É expectável o contínuo desenvolvimento da nanotecnologia e a sua aplicação no mercado cosmético, já evidenciada pelo aumento do número de estudos e patentes neste tema.

## Referências Bibliográficas

- AYUMI, N. S.; SAHUDIN S.; HUSSAIN, Z.; HUSSAIN, M.; SAMAH, N. H. A. - **Polymeric nanoparticles for topical delivery of alpha and beta arbutin: preparation and characterization.** Drug Delivery and Translational Research. 9 (2019) 482–496.
- BI, Y.; XIA, H.; LI, L.; LEE, R. J.; XIE, J.; LIU, Z.; QIU, Z.; TENG, L. - **Liposomal Vitamin D3 as an Anti-aging Agent for the Skin.** Pharmaceutics. 11 (2019) 1-12.
- CALLENDER, S. P.; MATHEWS, J. A.; KOBERNKY, K.; WETTIG, S. D. - **Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery.** International Journal of Pharmaceutics. 526 (2017) 425–442.
- CAPASSO PALMIERO, U.; ILARE, J.; ROMANI, C.; MOSCATELLI, D.; SPONCHIONI, M. - **Surfactant-free and rinsing-resistant biodegradable nanoparticles with high adsorption on natural fibers for the long-lasting release of fragrances.** Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 190 (2020) 1-8.
- CASANOVA, F.; SANTOS, L. - **Encapsulation of cosmetic active ingredients for topical application-a review.** Journal of Microencapsulation. 33 (2016) 1–17.
- CELIK, B.; SAĞIROĞLU, A.; ÖZDEMİR, S. - **Design, optimization and characterization of coenzyme Q10- and D-panthenyl triacetate-loaded liposomes.** International Journal of Nanomedicine. 12 (2017) 4869–4878.
- CHAIKUL, P.; KHAT-UDOMKIRI, N.; IANGTHANARAT, K.; MANOSROI, J.; MANOSROI, A. - **Characteristics and in vitro anti-skin aging activity of gallic acid loaded in cationic CTAB niosome.** European Journal of Pharmaceutical Sciences. 131 (2019) 39–49.
- CHAOUAT, C.; BALAYSSAC, S.; MALET-MARTINO, M.; BELAUBRE, F.; QUESTEL, E.; SCHMITT, A. M.; POIGNY, S.; FRANCESCHI, S.; PEREZ, E. - **Green microparticles based on a chitosan/lactobionic acid/linoleic acid association. Characterisation and evaluation as a new carrier system for cosmetics.** Journal of Microencapsulation. 34 (2017) 162–170.
- CINELLI, P.; COLTELLI, M. B.; SIGNORI, F.; MORGANTI, P.; LAZZERI, A. - **Cosmetic packaging to save the environment: Future perspectives.** Cosmetics. 6 (2019) 1-14
- COMISSÃO EUROPEIA - **Recomendação da Comissão de 18 de Outubro de 2011 sobre a definição de nanomaterial (2011/696/UE)**, 2011. [Acedido a 26 de setembro de 2020]. Disponível na internet: <https://eurlex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ>:

L:2011: 275:0038:0040:pt:PDF>.

**Cosmetics Europe - The Personal Care Association**, 2020. [Acedido a 20 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://cosmeticseurope.eu/cosmetics-industry/>

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

CRINI, G. - **Review: A History of Cyclodextrins**. Chemical Reviews. 114 (2014) 10940–10975.

CRUCHO, C. I. C.; BARROS, M. T. - **Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods**. Materials Science and Engineering: C. 80 (2017) 771–784.

DARIO, M. F.; OLIVEIRA, C. A.; CORDEIRO, L. R. G.; ROSADO, C.; MARIZ, I. F. A.; MAÇÔAS, E.; SANTOS, M. S. C. S.; MINAS DA PIEDADE, M. E.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R. - **Stability and safety of quercetin-loaded cationic nanoemulsion: In vitro and in vivo assessments**. Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects. 506 (2016) 591–599.

DARIO, M. F.; VIANA, A. S.; AUGUSTO, O. LINARES, E.; GAMA, R. M.; BABY, A. R.; VELASCO, M. V. R. - **Dyed hair photoprotection efficacy of a quercetin-loaded cationic nanoemulsion**. Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology. 204 (2020) 1-8.

DAS, S.; LEE, S. H.; CHOW, P. S.; MACBEATH, C. - **Microemulsion composed of combination of skin beneficial oils as vehicle: Development of resveratrol-loaded microemulsion based formulations for skin care applications**. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. 194 (2020) 1-12.

**Delivery Systems In Personal Care Market 2020-2025**, 2020. [Acedido a 13 de julho de 2020]. Disponível na internet: <https://www.marketwatch.com/press-release/delivery-systems-in-personal-care-market-2020-2025--covid-19-impact-analysis-and-sales-analysis-withimportant-key-players-2020-06-12>

FIGUEIRAS, A.; CARVALHO, R. A.; RIBEIRO, L.; TORRES-LABANDEIRA, J. J.; VEIGA, F. J.B. - **Solid-state characterization and dissolution profiles of the inclusion complexes of omeprazole with native and chemically modified  $\beta$ -cyclodextrin**. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 67 (2007) 531–539.

**Global Market Study on Delivery Systems in Personal Care**, 2020. [Acedido a 13 julho

de 2020]. Disponível na internet: <https://www.persistencemarketresearch.com/market-research/delivery-systems-in-personal-care-market.asp>>.

HU, Z.; LIAO, M.; CHEN, Y.; CAI, Y.; MENG, L.; LIU, Y.; LV, N.; LIU, Z.; YUAN, W. - **A novel preparation method for silicone oil nanoemulsions and its application for coating hair with silicone.** International Journal of Nanomedicine. 7 (2012) 5719-5724.

HUANG, P. H.; HU, S. C. S.; YEN, F. L.; TSENG, C. H. - **Improvement of Skin Penetration, Antipollutant Activity and Skin Hydration of 7,3',4'-Trihydroxyisoflavone Cyclodextrin Inclusion Complex.** Pharmaceutics. 11 (2019) 1-18.

ITO, F.; TAKAHASHI, T.; KANAMURA, K.; KAWAKAMI, H. - **Possibility for the development of cosmetics with PLGA nanospheres.** Drug Development and Industrial Pharmacy. 39 (2013) 752–761.

JOSHI, H.; HEGDE, A. R.; SHETTY, P. K.; GOLLAVILLI, H.; MANAGULI, R. S.; KALTHUR, G.; MUTALIK, S. - **Sunscreen creams containing naringenin nanoparticles: Formulation development and in vitro and in vivo evaluations.** Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. 34 (2018) 69–81.

KATZ, L. M.; DEWAN, K.; BRONAUGH, R. L. - **Nanotechnology in cosmetics.** Food and Chemical Toxicology. 85 (2015) 127–137.

KAUL, S.; GULATI, N.; VERMA, D.; MUKHERJEE, S.; NAGAICH, U. - **Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances.** Journal of Pharmaceutics. (2018) 1–19.

KHEZRI, K.; SAEEDI, M.; MALEKI DIZAJ, S. - **Application of nanoparticles in percutaneous delivery of active ingredients in cosmetic preparations.** Biomedicine and Pharmacotherapy. 106 (2018) 1499–1505.

KLIGMAN, A. - **The future of cosmeceuticals: an interview with Albert Kligman, MD, PhD.** Dermatologic surgery. 31 (2005) 890-891.

KOZLOWSKA, J.; STACHOWIAK, N.; SIONKOWSKA, A. - **The preparation and characterization of composite materials by incorporating microspheres into a collagen/hydroxyethyl cellulose matrix.** Polymer Testing. 69 (2018) 350–358

KOZLOWSKA, J.; PRUS, W.; STACHOWIAK, N. - **Microparticles based on natural and synthetic polymers for cosmetic applications.** International Journal of Biological Macromolecules. 129 (2019) 952–956.

- KUNDU, M.; RAHAMAN, H.; ROY, M. N. - **Physicochemical investigations on non-covalent interactions between Padimate O and cyclodextrin receptors in both solution and solid states.** *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy.* 218 (2019) 9–14.
- KUPPER, S.; KŁOSOWSKA-CHOMICZEWSKA, I.; SZUMAŁA, P. - **Collagen and hyaluronic acid hydrogel in water-in-oil microemulsion delivery systems.** *Carbohydrate Polymers.* 175 (2017) 347–354.
- LALEVÉE, G.; SUDRE, G.; MONTEBAULT, A.; MEADOWS, J.; MALAISE, S.; CRÉPET, A.; DAVID, L.; DELAIR, T. - **Polyelectrolyte complexes via desalting mixtures of hyaluronic acid and chitosan—Physicochemical study and structural analysis.** *Carbohydrate Polymers.* 154 (2016) 86–95.
- LI, M.; DU, C.; GUO, N.; TENG, Y.; MENG, X.; SUN, H.; LI, S.; YU, P.; GALONS, H. - **Composition design and medical application of liposomes.** *European Journal of Medicinal Chemistry.* 164 (2019) 640–653.
- LOPEDOTA, A.; CUTRIGNELLI, A.; LAQUINTANA, V.; FRANCO, M.; DONELLI, D.; RAGNI, L.; TONGIANI, S.; DENORA, N. -  **$\beta$ -cyclodextrin in personal care formulations: role on the complexation of malodours causing molecules.** *International Journal of Cosmetic Science.* 37 (2015) 438–445.
- MAIONE-SILVA, L.; CASTRO, E. G.; NASCIMENTO, T. L.; CINTRA, E. R.; MOREIRA, L. C.; CINTRA, B. A. S.; VALADARES, M. C.; LIMA, E. M. - **Ascorbic acid encapsulated into negatively charged liposomes exhibits increased skin permeation, retention and enhances collagen synthesis by fibroblasts.** *Scientific Reports.* 9 (2019) 1-14.
- MCCLEMENTS, D. J. - **Nanoemulsions versus microemulsions: Terminology, differences, and similarities.** *Soft Matter.* 8 (2012) 1719–1729.
- MIHRANYAN, A.; FERRAZ, N.; STRØMME, M. - **Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics.** *Progress in Materials Science.* 57 (2012) 875–910.
- MORAIS, A. Í. S.; VIEIRA, E. G.; AFEWERKI, S.; SOUSA, R. B.; HONORIO, L. M. C.; CAMBRUSSI, A. N. C. O.; SANTOS, J. A.; BEZERRA, R. D. S.; FURTINI, J. A. O.; SILVA-FILHO, E. C.; WEBSTER, T. J.; LOBO, A. O. - **Fabrication of polymeric microparticles by electrospray: The impact of experimental parameters.** *Journal of Functional Biomaterials.* 11 (2020) 1-26.
- NASTITI, C. M. R. R.; PONTO, T.; ABD, E.; GRICE, J. E.; BENSON, H.; ROBERTS, M. -

**Topical nano and microemulsions for skin delivery.** *Pharmaceutics*. 9 (2017) 1–25.

NEUBERT, R. H. H.; SOMMER, E.; SCHÖLZEL, M.; TUCHSCHERER, B.; MRESTANI, Y.; WOHLRAB, J. - **Dermal peptide delivery using enhancer molecules and colloidal carrier systems. Part II: Tetrapeptide PKEK.** *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 124 (2018) 28–33.

PARISH, L. C.; CRISSEY, J. T. - **Cosmetics: a historical review.** *Clinics in Dermatology*. 6 (1988) 1–4.

PARK, H.; SHIN, K.; LEE, J. Y.; KIM, J. E.; SEO, H. M.; KIM, J. W. - **Highly stable, electrostatically attractive silicone nanoemulsions produced by interfacial assembly of amphiphilic triblock copolymers.** *Soft Matter*. 14 (2018) 5581–5587.

JANSEN, J.; MAIBACH, H. I. - **Encapsulation to Delivery Topical Actives.** In: PAYE, M.; BAREL, A. O.; MAIBACH, H. I. *Handbook of Cosmetic Science and Technology*, Taylor & Francis, Inc., 2006, ISBN: 13:978-0-8493-5483-0. p. 125-127.

**Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho**, (2009). [Acedido a 30 maio de 2020]. Disponível na internet: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1223&from=EN>

SAKULWECH, S.; LOURITH, N.; RUKTANONCHAI, U.; KANLAYAVATTANAKUL, M. - **Preparation and characterization of nanoparticles from quaternized cyclodextrin-grafted chitosan associated with hyaluronic acid for cosmetics.** *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 13 (2018) 498–504.

SANTOS, A. C.; RODRIGUES, D.; SEQUEIRA, J. A.D.; PEREIRA, I.; SIMÕES, A.; COSTA, D.; PEIXOTO, D.; COSTA, G.; VEIGA, F. - **Nanotechnological breakthroughs in the development of topical phytochemicals-based formulations.** *International Journal of Pharmaceutics*. 572 (2019) 1-16.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY - **Guidance on the Safety Assessment of Nanomaterials in Cosmetics; SCCS/1611/19**, 2019. [Acedido a 26 setembro de 2020]. Disponível na internet: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/index_en.htm)

SHARMA, A. K.; GARG, T.; GOYAL, A. K.; RATH, G. - **Role of microemulsions in advanced drug delivery.** *Artificial Cells, Nanomedicine and Biotechnology*. 44 (2016) 1177–1185.

SHARMA, A.; SHARMA, U. S. - **Liposomes in drug delivery: Progress and limitations.**

International Journal of Pharmaceutics. 154 (1997) 123–140.

SHARMA, N.; BALDI, A. - **Exploring versatile applications of cyclodextrins: an overview.** Drug Delivery. 23 (2016) 729–747.

SOMMER, E.; NEUBERT, R. H. H.; MENDEL, M.; TUCHSCHERER, B.; MRESTANI, Y.; WOHLRAB, J. - **Dermal peptide delivery using enhancer molecules and colloidal carrier systems. Part III: Tetrapeptide GEKG.** European Journal of Pharmaceutical Sciences. 124 (2018) 137–144.

SZUMAŁA, P.; JUNGNICKEL, C.; KOZŁOWSKA-TYLINGO, K.; JACYNA, B.; CAL, K. - **Transdermal transport of collagen and hyaluronic acid using water in oil microemulsion.** International Journal of Pharmaceutics. 572 (2019) 1-8.

TAPSOBA, I.; ARBAULT, S.; WALTER, P.; AMATORE, C. - **Finding out Egyptian Gods' secret using analytical chemistry: Biomedical properties of Egyptian black makeup revealed by amperometry at single cells.** Analytical Chemistry. 82 (2010) 457–460.

UCHEGBU, I. F.; FLORENCE, A. T. - **Non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Physical and pharmaceutical chemistry.** Advances in Colloid and Interface Science. 58 (1995) 1–55.

VAN TRAN, V.; NGUYEN, T. L.; MOON, J.; LEE, Y. - **Core-shell materials, lipid particles and nanoemulsions, for delivery of active anti-oxidants in cosmetics applications: challenges and development strategies.** Chemical Engineering Journal. 368 (2019) 88–114.

VAN TRAN, V.; MOON, J.; LEE, Y. - **Liposomes for delivery of antioxidants in cosmeceuticals: Challenges and development strategies.** Journal of Controlled Release. 300 (2019) 114–140.

VATANKHAH, E.; HAMED, S.; RAMEZANI, O. - **Surfactant-assisted incorporation of rosmarinic acid into electrosprayed poly (lactic-co-glycolic acid) microparticles with potential for cosmetic and pharmaceutical applications.** Polymer Testing. 81 (2020) 1-10.

WALTER, P.; WELCOMME, E.; HALLÉGOT, P.; ZALUZEC, N. J.; DEEB, C.; CASTAING, J.; VEYSSIÈRE, P.; BRÉNIAX, R.; LÉVÊQUE, J.; TSOUCARIS, G. - **Early Use of PbS Nanotechnology for an Ancient Hair Dyeing Formula.** Nano Letters. 6 (2006) 2215–2219.

WINSOR, P. A. - **Hydrotrophy, solubilisation and related emulsification processes.**



Trans. Faraday Soc. 44 (1947) 376–398.

WITKOWSKI, J. A.; PARISH, L. C. - **You've come a long way baby: a history of cosmetic lead toxicity.** Clinics in Dermatology. 19 (2001) 367–370.

WU, P. S.; LI, Y. S.; KUO, Y. C.; TSAI, S. J. J.; LIN, C. C. - **Preparation and evaluation of novel transfersomes combined with the natural antioxidant resveratrol.** Molecules. 24 (2019) 1–12.

WU, X.; GUY, R. H. - **Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics.** Journal of Drug Delivery Science and Technology. 19 (2009) 371–384.

WUTTIKUL, K.; BOONME, P. - **Formation of microemulsions for using as cosmeceutical delivery systems: effects of various components and characteristics of some formulations.** Drug Delivery and Translational Research. 6 (2016) 254–262.