



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Maria Laranjeira Claudino

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação de ingredientes naturais da *Olea europaea* em dermocosmética: proposta de formulação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Carla Fonseca, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Maria Laranjeira Claudino

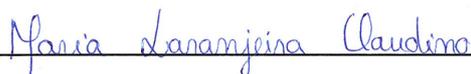
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação de ingredientes naturais da *Olea europaea* em dermocosmética: proposta de formulação” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Carla Fonseca, da Dra. Dina Lopes e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Maria Laranjeira Claudino, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com o n.º 2017258575, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo no documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Aplicação de ingredientes da *Olea europaea* na cosmética: proposta de formulação” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 6 de setembro de 2022.



(Maria Laranjeira Claudino)

Todas as flores do futuro estão nas sementes de hoje.

(Provérbio Chinês)

Agradecimentos

À minha mãe, que partiu cedo demais sem me poder ver terminar esta etapa, sei que teria o maior orgulho em mim.

Ao meu pai, o meu pilar, por todo o apoio incondicional e por tornar tudo isto possível.

Aos meus irmãos, por nunca duvidarem das minhas capacidades, por todas as palavras de apoio e conselhos.

Aos meus tios e primos por me terem dito que Coimbra seria a escolha certa.

Ao António, por toda a paciência, amizade e amor. Por me ter feito acreditar que eu era capaz, mesmo quando eu não acreditava em mim.

Às amigas de sempre, Dani e Bea, que mesmo longe me acompanharam ao longo desta caminhada.

Às novas amigas que Coimbra me trouxe, à Diana, Pipa, Gil e Marta, por tudo o que vivemos juntas e por terem tornado estes 5 anos inesquecíveis. Vocês são o melhor que levo de Coimbra.

À minha madrinha Sara, por ter sido a melhor escolha no decorrer do meu percurso académico. Por toda a ajuda, por todos os conselhos e por nunca me ter deixado desistir.

À minha afilhada Raquel, a minha eterna caloirinha, por todo o carinho e confiança.

Ao meu orientador, o Professor Doutor Carlos Cavaleiro, pelo constante apoio, profissionalismo e disponibilidade durante a realização desta monografia.

A toda a equipa da Farmácia Marbel, por todos os ensinamentos, pelos bons momentos passados e pela inesgotável paciência.

À equipa da Direção de Avaliação de Medicamentos do Infarmed, por todos os conhecimentos, por confiarem no meu trabalho e por toda a simpatia demonstrada.

A Coimbra e à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Pelos melhores anos da minha vida.

♥ Obrigada!

Índice

PARTE I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Introdução.....	10
1. Farmácia Marbel.....	11
2. Análise SWOT	11
2.1 Pontos Fortes	11
2.1.1 Localização.....	11
2.1.1 Horário de funcionamento.....	12
2.1.2 Equipa técnica.....	12
2.1.3 Diversidade de produtos	12
2.1.4 Sifarma 2000®	13
2.1.5 Homeopatia.....	13
2.2 Pontos Fracos.....	14
2.2.1 Erros de <i>stock</i>	14
2.2.2 Medicamentos manipulados	14
2.2.3 Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo.....	15
2.4 Oportunidades	16
2.4.1 Metodologia <i>Kaizen</i>	16
2.4.2 Formações.....	16
2.5 Ameaças.....	17
2.5.1 Pandemia SARS-CoV-2.....	17
2.5.2 Pedidos de MSRM sem receita médica.....	17
2.5.3 Locais de venda de MNSRM.....	18
2.5.4 Medicamentos esgotados.....	18
3. Casos Práticos.....	19
Considerações Finais.....	23
Referências Bibliográficas	24
Anexos	25

PARTE II- Relatório de Estágio do INFARMED, I.P.

Introdução.....	28
1. INFARMED, I.P.	28
2. Análise SWOT	30
2.1. Pontos Fortes	30
2.1.1. Localização, infraestruturas e equipamentos.....	30
2.1.2. Responsabilidade.....	31
2.1.3. Contacto com inglês técnico	31
2.1.4. Unidade curricular de ARM no plano de estudos do MIFC	31
2.2. Pontos Fracos.....	31
2.2.1. Sistema informático.....	31
2.2.2. Ausência de contacto com outras direções do Infarmed.....	32
2.2.3. Regime híbrido	32
2.3. Oportunidades	32
2.3.1. Teletrabalho.....	32

2.4. Ameaças.....	33
2.4.1 Falta de recursos humanos.....	33
Considerações Finais.....	34
Referências Bibliográficas.....	35

PARTE III - Monografia "Aplicação de ingredientes naturais da *Olea europaea* em dermocosmética: proposta de formulação"

Resumo	38
Abstract	39
Introdução.....	40
1. <i>Olea europaea</i> L.....	41
2. Constituintes ativos	41
2.1. Folhas	42
2.2. O azeite	42
2.2.1. Métodos de extração do azeite.....	44
2.2.2. Aplicações na dermocosmética	45
3. Subprodutos	46
3.1. Águas residuais.....	47
3.2. Bagaço da azeitona	48
3.3. Folhas	49
3.4. Carócio da azeitona.....	51
4. Compostos bioativos com interesse na cosmética	51
4.1. Oleuropeína.....	51
4.2. Hidroxitirosol.....	52
4.3. Esqualeno.....	55
5. Aplicação dermocosmética	56
5.1. Atividade antioxidante.....	56
5.2. Atividade antimicrobiana.....	58
5.3. Inibição enzimática	59
5.4. Composição mineral.....	60
5.5. Perfil em ácidos gordos.....	60
6. Proposta de formulação.....	61
Perspetivas futuras.....	62
Conclusão.....	64
Referências Bibliográficas.....	65

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Marbel



Sob orientação da Dra. Carla Fonseca

Lista de Abreviaturas

CTT	Correios de Portugal, S.A
DCI	Denominação Comum Internacional
DEHA	Desidroepiandrosterona
DGS	Direção Geral de Saúde
IECA	Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MNSRM	Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica
MSRM	Medicamentos Sujeitos a Receita Médica
PDCA	<i>Plan, Do, Check, Act</i>
PIM	Preparação Individualizada da Medicação
PVF	Preço de venda à Farmácia
PVP	Preço de venda ao Público
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2</i>
SWOT	<i>Streghts, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>

Introdução

O Farmacêutico, enquanto agente de saúde pública e especialista do medicamento, desempenha um papel preponderante na promoção da saúde e bem-estar da população.

Desta forma, a farmácia torna-se num espaço que vai muito além da dispensa de medicamentos uma vez que é também um local de disponibilização de cuidados de saúde sendo muitas vezes o primeiro local onde o utente vai em caso de dúvida ou necessidade. Assim, é essencial que o farmacêutico esteja preparado e tenha habilitações não só para fazer uma correta e crítica dispensa de medicamentos, mas também para fazer o aconselhamento de MNSRM ou de outros produtos de saúde.

Inserido no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), o Estágio Curricular em Farmácia Comunitária concede aos estudantes a oportunidade de consolidar e aprofundar os conhecimentos adquiridos ao longo da formação académica e ainda contribui para a aquisição de novas competências que serão essenciais para o exercício da atividade farmacêutica. Desta forma, o estágio constitui uma vertente fulcral na formação profissional do farmacêutico.

O presente estágio decorreu na Farmácia Marbel, em Lisboa, com início a 10 de janeiro e término a 29 de abril de 2022, sob orientação da diretora técnica, a Dr. Carla Fonseca, e colaboração de toda a sua equipa técnica.

Optei por escolher esta farmácia para a realização do estágio curricular de forma a ter uma experiência diferente dos estágios extracurriculares já realizados em farmácias no Alentejo, em ambiente mais rural; e também com o objetivo de adquirir competências que só é possível numa farmácia como esta, localizada numa das principais avenidas da capital, com muito movimento e grande diversidade de utentes, permitindo assim contactar com diversos cenários e crescer ainda mais enquanto futura profissional.

Elaborado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), este relatório contempla uma abordagem aos pontos fortes e fracos do meu estágio e as oportunidades e ameaças observadas no decorrer desta etapa. São ainda relatados cinco casos práticos reais com que me deparei no estágio na Farmácia Marbel.

I. Farmácia Marbel

A Farmácia Marbel situa-se na Avenida de Roma, pertencente ao concelho de Alvalade e à freguesia de Lisboa. Pertence ao grupo das Farmácias Portuguesas e tem como proprietária a Dra. Anabela Viegas.

É uma farmácia de grandes dimensões composta por uma sala de atendimento ao público com 6 balcões, armazém, gabinete de direção técnica, zona de receção de encomendas e trabalho *back-office*, laboratório, zona de refeições, vestuário e instalações sanitárias. Para além destes espaços inclui ainda dois gabinetes de atendimento onde, para além de se realizarem medições de parâmetros bioquímicos, furo de orelhas, administração de vacinas e medicamentos injetáveis, se realizam consultas de nutrição clínica, fisioterapia e podologia.

Esta farmácia destaca-se das restantes por apresentar uma vasta gama de produtos homeopáticos, fitoterápicos e dermocosmética. No entanto, apresenta também todas as outras componentes, tais como ortopedia, puericultura, higiene oral, veterinária e suplementos alimentares.

Apresenta o serviço de entregas ao domicílio através de um estafeta interno (distrito de Lisboa), via CTT (à cobrança) ou via *Alliance Healthcare* (país inteiro); permitindo deste modo que os medicamentos e produtos de saúde cheguem aos utentes que fazem as suas encomendas por telefone ou *email*.

Tendo em conta as circunstâncias atuais, disponibiliza ainda o serviço de realização de testes à COVID-19 que são realizados num espaço exterior à farmácia destinado para esse efeito.

2. Análise SWOT

Através da análise SWOT apresentada, pretendo identificar os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) do estágio curricular realizado na Farmácia Marbel.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização

A Farmácia Marbel situa-se na Avenida de Roma sendo esta localização um ponto forte uma vez que se encontra num bairro de Alvalade o que faz com que a maior parte dos utentes sejam pessoas de idade, utentes fidelizados à farmácia. Por outro lado, e pelo facto de se

localizar numa das principais avenidas de Lisboa, torna-se acessível a toda a população o que faz com que muitos utentes sejam pontuais e que procuram um produto específico, especialmente na área da homeopatia e naturopatia uma vez que é uma farmácia de referência nestas áreas.

Outro fator que contribui para a grande afluência de utentes é o facto desta farmácia estar próxima de diversas instituições de saúde tais como hospitais, centros de saúde e clínicas dentárias facilitando a deslocação de quem procura estes serviços à farmácia a fim de levantar os seus medicamentos ou produtos de saúde.

De ressaltar ainda que o constante fluxo de turistas e pessoas que trabalham ou residem na zona permite atingir um público-alvo bastante diversificado possibilitando à farmácia atuar sobre inúmeras áreas terapêuticas. Assim, foi necessário adaptar a minha postura e o meu discurso ao tipo de utente (idade, posição socioeconómica, ...) o que se revelou ser uma grande mais-valia durante a minha formação.

2.1.1 Horário de funcionamento

A farmácia apresenta um horário de funcionamento alargado: das 8h30 às 24h de segunda a sexta-feira e das 10h às 24h nos fins-de-semana e feriados. Este horário permite um atendimento a toda a população independentemente da disponibilidade.

2.1.2 Equipa técnica

A Farmácia Marbel é constituída por uma equipa técnica jovem e dinâmica, composta por 7 farmacêuticos, 1 técnicos de farmácia, 3 auxiliares técnicos de farmácia e 1 técnico de dermocosmética. É uma equipa muito competente, experiente, bem organizada e que mantém uma atualização constante dos seus conhecimentos científicos através de diversas formações.

O espírito de colaboração e entreaajuda da equipa refletiu-se na constante disponibilidade e atenção ao longo da minha aprendizagem. Isto permitiu uma rápida integração na equipa, fundamental para o sucesso do estágio e bom ambiente de trabalho.

2.1.3 Diversidade de produtos

Esta farmácia, para além de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica apresenta uma grande variedade de produtos dentro de cada secção: homeopatia e naturopatia, dermocosmética, suplementos alimentares, higiene oral, veterinária, ortopedia, puericultura, entre outras.

Por ser uma farmácia de grandes dimensões e com grande rotatividade de produtos consegue ter uma vasta gama de produtos de forma a atender prontamente às necessidades dos utentes. Considero por isso uma grande vantagem uma vez que o utente fica satisfeito por encontrar o que deseja e irá voltar sabendo que muito provavelmente vai encontrar o produto que procura nesta farmácia. Caso o produto não estivesse disponível em *stock*, ter-se-ia de encomendar e o utente teria de voltar novamente à farmácia, o que nem sempre é possível.

2.1.4 Sifarma 2000®

O Sifarma 2000® é a ferramenta de gestão e atendimento da Farmácia Marbel, utilizado para gestão de encomendas e devoluções, reservas, produtos e utentes e na avaliação do desempenho da farmácia [1].

No atendimento, trabalhei com o novo módulo de atendimento que a meu ver é bastante intuitivo e facilitou os meus atendimentos uma vez que podia facilmente ter acesso à informação científica do medicamento, posologias, contraindicações e todas as informações relevantes. Para além disso este módulo apresenta uma nova secção onde é possível gerir as reservas dos utentes facilitando a sua dispensa, a localização da mesma na farmácia ou se esta já se encontrava ou não faturada. Permite também consultar o histórico terapêutico de um utente com ficha na farmácia e perceber se se trata de uma nova terapêutica, ativa ou anteriormente feita permitindo no caso de uma terapêutica ativa verificar qual o medicamento que o utente faz, ou seja, se é o medicamento genérico ou o original e, no caso de ser genérico, qual o laboratório que o utente optou.

2.1.5 Homeopatia

O termo homeopatia deriva das palavras *Homeo* (semelhante) + *Pathos* (doença). Na verdade, a homeopatia é um método terapêutico que tem por base o princípio da similitude (“semelhante cura semelhante”), ou seja, a utilização do valor terapêutico de substâncias que causariam em pessoas saudáveis sintomas semelhantes aos observados na pessoa doente; e o princípio da infinitesimalidade que determina que a preparação de medicamentos homeopáticos a partir de substâncias naturais deve ser realizada através de sucessivas diluições e agitações uma vez que certas substâncias não poderiam ser usadas em elevadas doses [2].

A Farmácia Marbel distingue-se das restantes por apresentar uma grande variedade de produtos homeopáticos e por isso faz com que muitos utentes se dirijam especificamente à procura destes.

Embora o estudo dos medicamentos homeopáticos não faça parte do plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, estes são cada vez mais procurados por pessoas que procuram uma alternativa à medicina tradicional, pelo que considero um ponto forte o facto de ter trabalhado com este tipo de produtos.

2.2 Pontos Fracos

2.2.1 Erros de stock

Todos os produtos para dispensa na Farmácia Marbel devem constar no *stock* (número de embalagens disponíveis na farmácia) que pode ser consultado através do Sifarma[®].

No entanto, o *stock* real muitas vezes não coincidia com o *stock* indicado pelo Sifarma[®] o que originou constrangimentos essencialmente durante o atendimento uma vez que muitas vezes dava existência de determinado produto, mas na realidade não havia o que me obrigava a ter de fazer uma encomenda e conseqüentemente o utente ter de regressar à farmácia mais tarde ou, na pior das hipóteses, se o utente não tivesse essa possibilidade, não satisfazia as suas necessidades, perdendo a venda.

De modo a minimizar estas falhas foi feito um inventário da farmácia com a colaboração de toda a equipa técnica.

2.2.2 Medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados ou fórmula magistral são medicamentos prescritos de acordo com as necessidades terapêuticas e características individuais do doente. Na verdade, são uma alternativa terapêutica quando no mercado não se encontra disponível o medicamento mais adequado ao utente, quer na composição, dosagem ou forma farmacêutica.

Considero que a preparação de medicamentos manipulados tenha sido um dos pontos fracos no decorrer do meu estágio uma vez que o laboratório da farmácia se encontra desativado.

No entanto, durante o meu estágio foi-me dada a oportunidade de preparar dois medicamentos manipulados, mais concretamente, umas cápsulas de DEHA (desidroepiandrosterona) (Figuras 1 e 2) e uma pomada de permetrina a 5% (Figura 3), no

laboratório da Farmácia da Avenida do Brasil, que pertence ao mesmo grupo de farmácias e é onde ocorre a preparação dos manipulados que são vendidos na Farmácia Marbel.

Embora muitas farmácias não realizem manipulação verifiquei que esta é uma área que está em crescimento pois cada vez mais se opta por medicamentos individualizados.

Para além dos medicamentos manipulados tive também oportunidade de realizar Preparações Individualizadas da Medicação (PIM) que consiste num serviço de organização da medicação dos doentes em *pillpacks* descartáveis.



Fig.1 - Enchimento das cápsulas de DEHA.

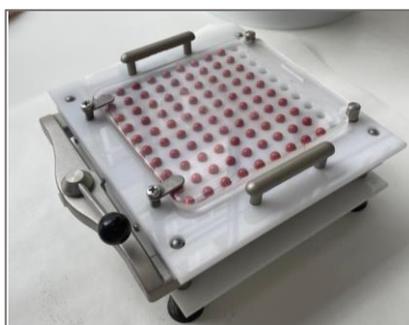


Fig.2 - Fecho das cápsulas de DEHA.



Fig.3 - Manipulação da pomada de permetrina a 5%.

2.2.3 Dificuldade em associar o nome comercial ao princípio ativo

Desde junho de 2012 que foi instituída a prescrição médica e dispensa de medicamentos por Denominação Comum Internacional (DCI), ou seja, segundo a substância ativa. Desta forma, o utente tem liberdade de escolha em relação ao medicamento, genérico ou de marca, cumprindo a prescrição do médico [3].

Uma das dificuldades que senti inicialmente foi na associação dos princípios ativos aos nomes comerciais uma vez que, durante o MICF, a nossa formação tem como foco principal a substância ativa.

No decorrer do estágio, apercebi-me que a maioria dos utentes conhece os medicamentos através da sua denominação comercial. Por isso, em alguns atendimentos quando os utentes me perguntavam, pelo nome comercial, se ainda tinham determinado medicamento na receita, não conseguia dar uma resposta imediata.

Porém, através do contacto repetido com os medicamentos, quer na sua receção quer na cedência, esta dificuldade acabou por ser ultrapassada.

2.4 Oportunidades

2.4.1 Metodologia Kaizen

A Farmácia tem implementada uma organização segundo a metodologia *Kaizen*, que consiste num modelo de gestão de origem japonesa com foco na melhoria contínua (*Kai*=mudar, *Zen* = melhor) e na integração de toda a equipa na mesma [4].

Ao integrar uma farmácia que se orienta por este regime, tive oportunidade de assistir a várias reuniões *Kaizen*, onde é feito o ponto de situação das vendas consoante os objetivos, são relembradas as campanhas em vigor, o calendário de atividades, distribuem-se tarefas seguindo o ciclo PDCA (Plan, Do, Check, Act), verifica-se o cumprimento das responsabilidades ao encargo de cada membro da equipa e são discutidos outros assuntos pertinentes.

Considero que este método é, indubitavelmente, uma mais-valia para qualquer equipa de trabalho pois dá ferramentas que permitem à equipa organizar-se de modo mais eficiente, uniformizar procedimentos, melhorar a comunicação interna e motivar toda a equipa.

2.4.2 Formações

De acordo com o Artigo 12 do código deontológico da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico deve manter-se em constante atualização de conhecimentos, de modo a melhorar continuamente a sua atividade perante a população [5].

Durante o meu estágio estive presente em diversas formações, nas mais diversas áreas:

- Homeopatia: Oscilloccinum[®], Osmobiotic[®], Sedatif PC[®], Neurexan[®], Traumeel S[®].
- Suplementos alimentares: Artrozen, Maxnésio.
- Dermofarmácia e cosmética: Esthederm[®], Filorga[®] (*online*), Caudalie[®] (*online*), D'Aveia[®], A-derma[®] (gama *biology*), Heliocare[®], Mustela[®], CeraVE[®].
- Produtos veterinários: Patta[®].
- Outros MNSRM: Systane[®], Aloclair[®], Procto-Glyvenol[®], Guronsan[®], Guroenergy[®], Myco Clear[®].

Assim, considero que tive oportunidade de participar em bastantes formações e que foram muito úteis para conhecer determinados produtos e desta forma melhorar o meu aconselhamento durante o atendimento.

2.5 Ameaças

2.5.1 Pandemia SARS-CoV-2

A pandemia provocada pelo SARS-CoV-2 obrigou a um conjunto de medidas que influenciaram bastante o meu estágio.

Nomeadamente, a obrigatoriedade na utilização de máscara por parte dos utentes e dos profissionais de saúde assim como a existência de acrílicos nos balcões de atendimentos, tornaram-se numa barreira à comunicação e diminuíram a proximidade existente entre o utente e o farmacêutico.

Por outro lado, tendo em conta que no início do estágio, os testes à COVID-19 se realizavam no interior da farmácia, a grande afluência de utentes para a realização de testes originou alguns constrangimentos e até mesmo a desistência de alguns utentes que estavam longos períodos à espera apenas para adquirir a sua medicação.

A pandemia de Sars-CoV-2 revelou-se, de facto, uma forte ameaça do meu estágio, principalmente no segundo mês, quando iniciei os atendimentos uma vez que eram, na sua maioria, a utentes que queriam realizar testes, dificultando a minha aprendizagem.

2.5.2 Pedidos de MSRM sem receita médica

Frequentemente os utentes solicitavam ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, antibióticos e anti-inflamatórios não esteroides sujeitos a receita médica sem receita médica, ou com uma receita em estado dispensado ou caducada.

No caso dos medicamentos ansiolíticos, sedativos ou hipnóticos, questionava o utente e consultava o Sifarma® para verificar na ficha do utente, caso tivesse, se era medicação habitual e qual tinha sido a última vez que tinha levado aquela medicação. Assim, se depois de uma ponderação cuidadosa chegasse à conclusão que era preferível dispensar o medicamento mesmo sem receita médica contactava o médico ou preenchia o protocolo de dispensa de medicamentos. (Anexo I) No entanto, era importante que o utente se comprometesse a trazer a receita assim que fosse possível.

Nas situações em que era solicitado um antibiótico explicava ao doente que só o podia dispensar mediante a apresentação de receita médica pois só um médico conseguiria determinar qual o melhor antibiótico para cada situação e doente. Se achasse pertinente, dispensava um MNSRM para alívio dos sintomas e aconselhava o utente a falar com o seu médico.

Quando um utente solicitava um AINE sujeito a receita médica sem receita explicava ao utente que não podia dispensar sem receita e sugeria um AINE não sujeito a receita médica sendo que, em situações mais graves, aconselhava também que o utente consultasse um médico.

Considero estas situações como ameaças porque muitas vezes originava um sentimento de revolta no utente e acabava por gerar um sentimento de desconfiança em relação à farmácia e ao farmacêutico pois sentem que este não se preocupa com a sua saúde e bem-estar.

2.5.3 Locais de venda de MNSRM

Esta revelou-se ser uma ameaça direta à venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos (suplementos alimentares, produtos de cosmética, puericultura, higiene oral, entre outros), mas que acaba por afetar indiretamente toda a farmácia.

Em algumas situações quando informava o preço de um MNSM ou outro produto os utentes recusavam-se a levar o produto referindo que encontravam mais barato noutra local. Tal acontece uma vez que estes locais estão associados a grandes superfícies comerciais ou lojas *online* que conseguem preços mais baixos por terem a capacidade de fazerem compras em grandes volumes, permitindo-lhes ter maiores descontos e consequentemente apresentarem PVPs mais competitivos que as farmácias.

No entanto, isto não é apenas uma ameaça a nível económico para a farmácia pois pode também afetar a saúde do utente porque nestes locais os utentes não têm, muitas vezes, acesso ao aconselhamento por parte de um farmacêutico e por isso correm o risco de adquirir produtos, não isentos de reações adversas ou contraindicações, sem receber todas as informações necessárias.

2.5.4 Medicamentos esgotados

Outra ameaça com que me deparei no decorrer do meu estágio foi a escassez ou mesmo a impossibilidade de encomendar um determinado produto ou medicamentos porque este se encontrava esgotado. Ou seja, um medicamento pode estar temporariamente esgotado devido a uma rutura que, segundo o INFARMED, é “uma indisponibilidade temporária potencial ou real de uma determinada apresentação de um medicamento no mercado nacional” [6].

Há várias formas de atuar nestas situações: podemos sugerir a troca por outro medicamento do mesmo grupo homogêneo ou, no caso de não existir equivalente, o utente deve recorrer ao médico para que este recomende uma alternativa ou, se o utente assim o desejar, podemos avisá-lo quando recebermos novamente o produto.

Durante o estágio pude constatar sucessivas ruturas de medicamentos como por exemplo, Ozempic®, Vimpat®, Salofalk®, Victoza® sendo que a grande maioria correspondia a medicamentos em que a sua toma não podia ser interrompida e alguns não tinham uma alternativa disponível no mercado. Por isso considero que a quebra frequente no fornecimento de alguns medicamentos é uma situação que não só gera descontentamento no utente como também pode pôr em risco a sua saúde.

3. Casos Práticos

Caso Clínico I - Contraceção de emergência

Uma utente de 25 anos dirige-se à farmácia e solicita a pílula do dia seguinte. A contraceção oral de emergência é um método farmacológico utilizado em última circunstância para evitar uma gravidez não desejada. É um dos papéis do farmacêutico zelar pelo seu uso correto, seguro e eficaz.

Após perceber que a utente era quem iria utilizar a contraceção de emergência coloquei-lhe algumas questões. Primeiramente questionei se usava algum método contracetivo (barreira ou hormonal) e se houve falha do mesmo ou se tinha sido uma relação sexual desprotegida. Referiu que não tomava a pílula nem usava nenhum outro método contracetivo hormonal e que não houve utilização de preservativo, pelo que se tratou de uma relação sexual não protegida.

De seguida questionei há quanto tempo ocorreu a relação sexual e em que fase do ciclo menstrual se encontrava, ao qual respondeu que a relação sexual tinha sido há menos de 24 horas e que tinha tido a menstruação há pouco mais de uma semana.

Verifiquei ainda se a utente não apresentava algum problema de saúde e se tomava algum medicamento que pudesse interferir na eficácia da contraceção oral de emergência.

Posto isto, cedi uma embalagem de Postinor® (Levonorgestrel 1,5 mg) que pode ser utilizada até 72 horas após a relação e expliquei que o este medicamento atua na fase pré-ovulatória precoce através do bloqueio temporário da ovulação, em média por 3 dias. Referi

que deveria tomar a pílula o mais rápido possível e que este método não apresentava 100% de eficácia na prevenção de uma gravidez.

Alertei para a possibilidade de alguns efeitos secundários tais como náuseas, vômitos, cefaleias, alterações do ciclo menstrual e que se vomitasse nas próximas 3 horas deveria repetir a toma.

Informei ainda que este medicamento é um método de contraceção de emergência e não substitui o uso regular de um método contraceptivo e não previne doenças sexualmente transmissíveis. Aconselhei a utente para entrar em contacto com o seu médico a fim de marcar uma consulta de planeamento para que possa ser discutido qual o método contraceptivo mais adequado. No entanto, referi a importância da utilização de um método contraceptivo de barreira como é o caso do preservativo para prevenir doenças sexualmente transmissíveis.

Alem disto, referi que se houver um atraso na menstruação superior a 5 dias deveria realizar um teste de gravidez.

Caso Clínico 2- Cross-selling

Um utente de 37 anos deslocou-se à farmácia com uma receita média de um antibiótico (Amoxicilina + Ácido clavulânico 875 mg + 125 mg).

Questionei se o utente alguma vez fez alergia a algum antibiótico uma vez que em indivíduos com hipersensibilidade à penicilina, amoxicilina ou ácido clavulânico podem ocorrer reações graves de hipersensibilidade (reações anafiláticas) [7]. Embora a resposta dada tenha sido negativa alertei-o para parar imediatamente de tomar o medicamento caso ocorra uma reação alérgica e falar com o seu médico para instituir uma terapêutica alternativa apropriada.

De seguida, o utente referiu que era a primeira vez que ia tomar este medicamento e por isso indiquei que devia tomar um comprimido de 12 em 12 horas até ao fim da embalagem. Também achei oportuno alertá-lo para os distúrbios gastrointestinais como um efeito adverso frequente (ex.: diarreias) e aconselhei a toma de um probiótico para equilibrar a flora intestinal.

Desta forma, aconselhei a toma de Megalevure® que é muito completo no que diz respeito à sua composição e é mais simples de tomar comparativamente ao UL-250® uma vez que apresenta uma posologia de apenas uma saqueta por dia, antes ou durante a refeição. Para além disso, este pode ser tomado diretamente da saqueta, diluído ou combinado com outros alimentos (iogurte, pedaços de fruta, etc.).

Caso Clínico 3- Tosse seca

Uma utente com cerca de 50 anos dirigiu-se à farmácia e solicita um xarope para a tosse que tem há três dias. Inicialmente, questionei acerca do tipo de tosse e a doente afirmou ser uma tosse seca e irritativa e que por vezes não a deixava dormir. Perguntei à senhora se era hipertensa, diabética ou tinha alguma patologia respiratória, à qual me respondeu que era apenas hipertensa. No entanto, após verificar que a senhora não era medicada com um inibidor da enzima de conversão de angiotensina (IECA) descartei a hipótese de ser um efeito adverso deste tipo de medicamentos.

Perante esta situação aconselhei a toma do Bisoltussin[®] indicado para todos os tipos de tosse e indiquei que devia tomar 15 ml de 8 em 8 horas, efetuando a última toma antes de dormir. Para além deste, sugeri também a toma de um suplemento de vitamina C, Vitacê[®], para reforçar o sistema imunitário.

Como medidas não farmacológicas recomendei a ingestão de muita água e dissolver pastilhas na boca, de preferência sem açúcar, para ajudar a reduzir a irritação. No entanto, caso não se verificasse um alívio dos sintomas após 7 dias deveria consultar o seu médico.

Caso Clínico 4- Infecção urinária

Uma utente com cerca de 30 anos dirige-se à Farmácia Marbel e solicita Monuril[®] (fosfomicina) porque diz estar novamente com uma infecção urinária e foi este o medicamento prescrito pelo médico em situações anteriores. Expliquei à utente que esse medicamento era um antibiótico e que, como são MSRM, necessitava de uma prescrição médica para o poder dispensar. Referi também que a toma de antibióticos deve ser limitada pois leva ao aumento da resistência e por isso só devem ser tomados em caso de necessidade.

Perguntei quais eram os seus sintomas e quando tiveram início ao qual a senhora respondeu que começou com dor e ardor ao urinar, aumento da frequência urinária e sensação de esvaziamento incompleto da bexiga no dia anterior. Expliquei-lhe que, nesta situação, como à partida a infecção não estava muito avançada, poderia aconselhar-lhe um medicamento à base de plantas para o alívio dos sintomas de infecção urinárias ligeiras do trato interior, o Cysticlean[®], que tem na sua composição o arando vermelho com propriedade antibacterianas e irá atuar inibindo a aderência bacteriana ao epitélio da uretra. Expliquei que deveria tomar uma cápsula de manhã e outra à noite, durante 15 dias. Para além deste, aconselhei a utente a beber muita água para facilitar a expulsão da bactéria e a um consumo diário de vitamina C que, ao acidificar a urina, inibe o crescimento bacteriano e auxilia na

resolução da infeção. Por outro lado, a vitamina C reforça o sistema imunitário diminuindo assim a probabilidade de ocorrerem estas infeções.

Expliquei ainda que devia utilizar um produto de higiene íntima adequado, como por exemplo Lactacyd® para proteger a flora vaginal, evitar roupa demasiado justa e que esta deveria ser de algodão. Como as infeções eram recorrentes sugeri também a micção após relações sexuais e o uso de preservativo.

Por último referi que caso não melhorasse ou houvesse um agravar dos sintomas, para se dirigir ao médico.

Caso Clínico 5- Cosmética

Uma utente, com aproximadamente 60 anos, desloca-se à farmácia e solicita um creme para colocar à noite no rosto.

Primeiramente questiono qual é a sua maior preocupação ao qual a senhora me responde serem as rugas e a firmeza. De seguida, pergunto-lhe se costuma usar produtos de alguma marca em específico ou se tem alguma preferência ao qual a senhora refere que já experimentou produtos da Caudalie® e gostou bastante.

Posto isto, aconselhei o creme de noite da gama Resveratrol-Lift que é indicado para todos os tipos de pele e consiste num cuidado regenerador, antirrugas e refirmante. Referi que deveria aplicar na pele limpa do rosto, pescoço e decote, diariamente, sozinho ou após o sérum.

De ressaltar que, sem a formação que tive previamente, de toda a gama da Caudalie®, não teria sido capaz de fazer um bom aconselhamento.

Considerações Finais

Após cinco anos de aprendizagem queria que o meu estágio curricular fosse desafiante de forma a tirar o maior proveito desta experiência e crescer a nível profissional e pessoal.

Foi então que escolhi a Farmácia Marbel e revelou-se, de facto, uma excelente oportunidade para aplicar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso e adquirir novas competências. Desenvolvi, entre outras, a capacidade de comunicação com o outro, o trabalho em equipa e ganhei mais confiança em mim própria.

Apercebi-me que farmácia vai muito além de um local de cedência de medicamentos e de produtos de saúde e bem-estar: somos uma equipa que tem como objetivo auxiliar a população na resolução dos seus problemas de saúde. Na verdade, tive oportunidade de ter ao meu lado uma excelente equipa, profissionais bastante experientes e sempre disponíveis para me ensinar e auxiliar. Estou grata pela confiança que depositaram em mim permitindo-me realizar tarefas de forma autónoma.

Em suma, termino este estágio muito mais preparada para o meu futuro profissional e coloco a possibilidade de ser a farmacêutica comunitária, que antes não tencionava ser.

Referências Bibliográficas

1. GLINT- **Sifarma**[®] [Consult. 12 abr. 2022] Disponível em: <https://www.glintt.com/pt/o-que-fazemos/ofertas/SoftwareSolutions/Paginas/Sifarma.aspx>
2. Farmácias Portuguesas – **O que é a homeopatia?** [Consul. 12 abr. 2022] Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/menu-principal/bem-estar/o-que-e-a-homeopatia.html>
3. ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA - **Lei n. o 11/2012, de 8 de março.** [Consult. 24 abr. 2022]. Disponível em: <https://files.dre.pt/ls/2012/03/04900/0097800979.pdf>
4. KAINZEN INSTITUTE- **What is Kaizen?** [Consult. 15 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.kaizen.com/what-is-kaizen>
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** [Consult. 22 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+da+Ordem+dos+Farmac%C3%AAuticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
6. INFARMED- **Gestão da Indisponibilidade do Medicamento** [Consult. 24 abr. 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1672954/Gest%C3%A3o+da+Indisponibilidade+do+Medicamento_3/98a197d7-835b-4647-b673-a912589fe342
7. INFARMED- **RCM- Amoxicilina + Ácido clavulânico.** [Consult. 23 abr. 2022]. Disponível em http://app10.infarmed.pt/genericos/genericos_II/lista_genericos.php?tabela=dispt&fonte=dc&escolha_dci=QWlveGljaWxpbmEgKyDBY2lkbyBjbGF2dWzibmljbnw

Anexos

Anexo I- Protocolo de dispensa de medicamentos.



Nº VENDA SIFARMA

PROCEDIMENTO DE DISPENSA DE MEDICAMENTOS

NOME MÉDICO	_____
Nº Carteira Profissional	_____
Telefone	_____
E-mail	_____

UTENTE	_____
Nome do doente	_____
Telefone	_____
E-mail	_____

Nome do medicamento, dosagem, forma farmacêutica:

Posologia e duração tratamento

Motivo/Urgência dispensa do medicamento

Em anexo

E-mail do médico
Guia de tratamento
Cópia receita

Farmacêutico responsável pela dispensa:

Data:

Declaro que entregarei/enviarei por e-mail a receita no prazo de 10 dias
Assinatura do utente:

PARTE II

Relatório de Estágio no INFARMED, I.P.

Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)



Sob orientação da Dra. Dina Lopes

Lista de Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ARM	Assuntos Regulamentares do Medicamento
CTD	<i>Common technical document</i>
CTS	<i>Communication and Tracking System</i>
DAM	Direção de Avaliação de Medicamentos
FFUC	Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra
FI	Folheto Informativo
GIMED	Base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
RCM	Resumo das Características do Medicamento
SGQ	Sistema de Gestão de Qualidade
SMUH-ALTER	Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano
SWOT	<i>Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats</i>
TAIM	Titulares de Autorização de Introdução no Mercado
UAC	Unidade de Avaliação Científica
UEC	Unidade de Ensaio Clínicos
UMM	Unidade de Manutenção no Mercado

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita aos alunos, em adição ao estágio curricular obrigatório em Farmácia Comunitária, a oportunidade de realizarem um segundo estágio curricular numa outra área do âmbito farmacêutico: Farmácia Hospitalar, Indústria Farmacêutica, Distribuição Farmacêutica, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P., - INFARMED I.P., entre outras.

Em prol da minha curiosidade em saber mais sobre a área regulamentar, decidi optar por realizar o meu estágio curricular na Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. - INFARMED I.P.

O presente relatório foi redigido no âmbito da unidade curricular “Estágio” do 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra relativo ao meu estágio no INFARMED, na Direção de Avaliação do Medicamento (DAM) da Unidade de Manutenção no Mercado (UMM), no período decorrido entre o dia 3 de maio e 29 de junho de 2022, sob a orientação da Dra. Dina Lopes e colaboração de toda a equipa da DAM.

O relatório apresentado foi elaborado no formato de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), consistindo, portanto, na identificação dos pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidos ao longo do estágio.

I. INFARMED I.P.

O INFARMED I.P. - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, é um instituto público, fundado em 1993, integrado na administração indireta do Estado, possuindo autonomia administrativa, financeira e património próprio [1].

A sua missão consiste na regulação e supervisão dos medicamentos e produtos de saúde (dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal), de acordo com os mais elevados padrões de proteção da Saúde Pública, assim como garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade, eficazes e seguros [1].

O INFARMED I.P., cuja sede se encontra no Parque da Saúde de Lisboa, é constituído pelo conselho diretivo, 4 órgãos consultivos e diversas unidades orgânicas, tal como se encontra explicado no organograma apresentado (Figura 1) [2].

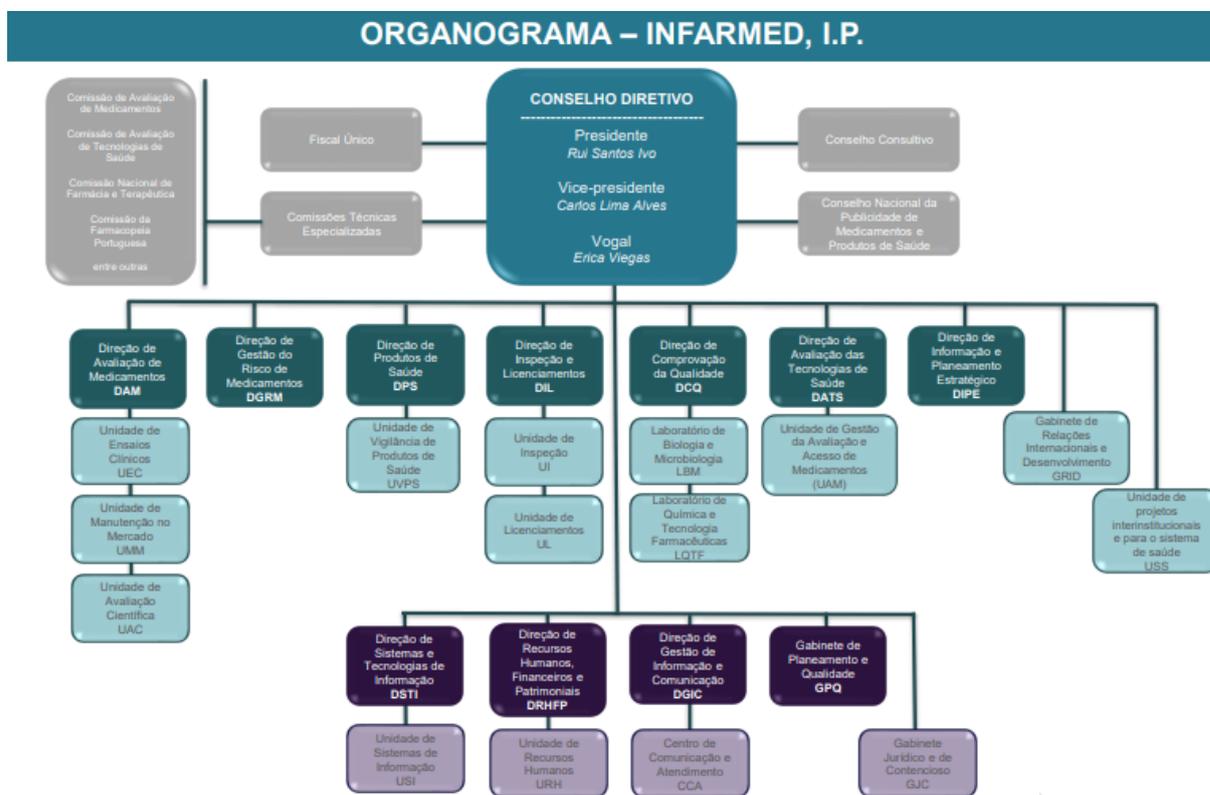


Figura 1 - Organograma do INFARMED, I.P [2].

1.1 Direção de Avaliação de Medicamentos

A Direção de Avaliação de Medicamentos, abreviadamente designada por DAM, é dirigida pela Dra. Marta Marcelino. Esta direção encontra-se dividida em três subunidades orgânicas - Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Unidade de Manutenção no Mercado (UMM) e Unidade de Avaliação Científica (UAC).

A DAM tem como função “assegurar as atividades necessárias aos procedimentos de registo, avaliação da sua eficácia, segurança e qualidade, e de autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano e à sua manutenção no mercado, bem como a gestão desses procedimentos” [3].

Integrei a equipa DAM - UMM, dirigida pelo Dr. Rui Vilar, que ao atuar na fase posterior à concessão de Autorização de Introdução no Mercado, se responsabiliza pela gestão de processos de alterações, renovações e revogações de medicamentos já registados ou autorizados, de forma a assegurar a sua manutenção no mercado farmacêutico [3].

Para um medicamento ser comercializado nos países da União Europeia necessita de uma AIM (salvo raríssimas exceções, ex.: Autorizações de Utilização Excepcional). Com o passar do tempo surgem novos dados relativos a cada medicamento aprovado, há constantes atualizações do estado da arte, a ciência evolui ou surgem novas descobertas. Todos estes motivos, entre outros, obrigam à submissão de alterações à AIM inicialmente atribuída. Cabe então a esta unidade gerir as alterações e renovações submetidas pelos titulares de AIM.

O estágio teve início com um período inicial de formação, onde me foram fornecidas bases necessárias para desempenhar o trabalho que viria a executar. Deste modo, assisti a um conjunto de formações que me permitiram recordar conceitos previamente abordados na unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento tais como o tipo de procedimentos de registos, tipo de alterações aos termos de AIM, entre outros conceitos relevantes. Foi-nos também apresentado o modo de funcionamento do Infarmed e do seu Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ). Adicionalmente, foram-me apresentadas diversas plataformas informáticas que iriam ser utilizadas como ferramentas de trabalho: SMUH-ALTER (plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano); CTS (*Communication and Tracking System*) e o GIMED (base de dados de Gestão de Informação de Medicamentos) [4].

2. Análise SWOT

Através da análise SWOT apresentada, pretendo identificar os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) do estágio curricular realizado no Infarmed.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1 Localização, infraestruturas e equipamentos

O Infarmed, ao localiza-se no Parque da Saúde de Lisboa, proporciona agradáveis condições de trabalho uma vez que o jardim que envolve as infraestruturas transmite um ambiente tranquilo e acolhedor. As suas instalações são constituídas por quatro edifícios com ótimas condições. São seguros, limpos e bem equipados.

O parque, para além do Infarmed, conta com outros serviços de saúde tais como o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa, o Instituto Português do Sangue e da Transplantação, I. P., o Centro de Saúde de Alvalade, a Unidade de Alcoologia de Lisboa ou o Centro de Atendimento a Toxicodependentes.

2.1.2 Responsabilidade

Estagiar no Infarmed permitiu-me ter contacto com a responsabilidade requerida em cenário real de trabalho uma vez que, após serem definidas as minhas funções, tarefas e objetivos, tive autonomia para poder contactar, em nome desta instituição, com várias indústrias, autoridades regulamentares de outros países e também realizar propostas de parecer para aprovação no Conselho Diretivo ou contactar com avaliadores externos.

Esta responsabilidade e confiança depositada em mim possibilitou o meu crescimento a nível profissional e a aquisição de competências que serão certamente valorizadas num futuro próximo, especialmente se pretender ingressar numa Indústria Farmacêutica na área de assuntos regulamentares.

2.1.3 Contacto com inglês técnico

A documentação relativa aos processos bem como as comunicações, via *email*, com os Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM), eram realizadas na língua inglesa.

Desta forma, através deste estágio, para além de ter tido a oportunidade de aplicar diariamente a língua inglesa, permitiu-me melhorar o meu inglês técnico que será também uma mais-valia no futuro profissional.

2.1.4 Unidade curricular de ARM no plano de estudos do MICF

A unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM), lecionada pelo Professor Doutor João José Sousa foi sem dúvida uma grande mais-valia na integração na UMM.

Os conhecimentos adquiridos nas aulas revelaram-se de grande utilidade permitindo-me trabalhar numa área em que já possuía algumas bases. Em particular, as temáticas relacionadas com os tipos de procedimento, elaboração de um *Common technical document* (CTD) e alterações aos termos de uma AIM foram conteúdos muito valiosos pois foram utilizados diariamente ao longo do estágio.

2.2 Pontos Fracos

2.2.3 Sistema informático

O Infarmed possui um sistema informático bastante complexo, sendo necessário recorrer a vários softwares para realizar o trabalho devidamente.

Ao longo do estágio deparei-me com alguns problemas a este nível pois algumas vezes o sistema falhava e impossibilitava a realização das tarefas. Embora esta instituição disponha de uma equipa técnica para a resolução deste tipo de incidentes, a resposta era por vezes demorada.

No meu ponto de vista, deviam ser tomadas medidas para melhorar estas plataformas e assim minimizar a ocorrência destas situações que revelam ser uma forte ameaça para o trabalho desenvolvido no Infarmed.

2.2.4 Ausência de contacto com outras direções do Infarmed

O facto de o estágio ter ocorrido apenas numa direção impossibilitou o contacto com outras e revelou ser um ponto fraco do meu estágio uma vez que desta forma não consegui obter uma visão transversal desta estrutura bem como perceber qual o papel do farmacêutico nas restantes direções.

Para além disso, como a sessão de acolhimento organizada por parte dos Recursos Humanos não ocorreu impossibilitou que pudéssemos conhecer as outras direções assim como os respetivos diretores e restantes colaboradores. Aliás, durante o estágio não foi possível ter qualquer contacto com a diretora da DAM e apenas conhecemos o diretor da UMM no último dia de estágio. Teria sido interessante conhecer os restantes departamentos e colaboradores contribuindo para a minha integração na equipa.

2.2.5 Regime híbrido

Devido à situação pandémica vivida nos últimos anos, a equipa da DAM ainda se encontrava, maioritariamente, em teletrabalho e deslocava-se pontualmente ao Infarmed.

Considero, por isso, um ponto fraco do meu estágio uma vez que dificultou a aprendizagem necessária nos primeiros dias e o esclarecimento de dúvidas que iam surgindo. Muitas vezes era imprescindível alguma rapidez no esclarecimento destas para dar seguimento a determinados processos e com este contacto à distância tornou-se mais difícil.

2.3 Oportunidades

2.3.3 Teletrabalho

O meu estágio foi realizado, maioritariamente, em teletrabalho, à semelhança da restante equipa da DAM.

Neste sentido, o teletrabalho, permitiu-me desenvolver competências tais como a gestão de tempo, organização de tarefas e ainda a aquisição de competências nas plataformas Webex ou Cisco Jabber, utilizadas para comunicar entre a equipa.

Tendo em conta que, atualmente, grande parte das empresas do setor farmacêutico funciona em teletrabalho estas competências adquiridas durante o estágio poderão vir a ser valorizadas no futuro.

2.4 Ameaças

2.4.1 Falta de recursos humanos

Durante o estágio foi notória a falta de recursos humanos na equipa da DAM - UMM que impossibilitava o término dos processos dentro do prazo pré-estabelecido.

De facto, com o crescente número de processos foi evidente a sobrecarga dos gestores de processos, impossibilitando-os de auxiliar os estagiários tanto quanto gostariam.

Ainda assim, apesar desta sobrecarga, toda a equipa da DAM sempre se demonstrou bastante disponível para me auxiliar e esclarecer todas as minhas dúvidas, fazendo os possíveis para garantir o sucesso deste estágio.

Na tentativa de colmatar esta significativa falta de recursos humanos, o Infarmed abriu um concurso público com o objetivo de recrutar novos colaboradores para integrar as diversas equipas.

Considerações Finais

Foi através da unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento que consta no plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da FFUC que me interessei pela área regulamentar e surgiu a curiosidade em conhecer a prática diária nesta área.

Resultante de uma parceria única entre a FFUC e o Infarmed, surgiu a oportunidade de realizar o meu estágio curricular nesta instituição. Possibilitou-me, essencialmente, a obtenção de novas competências técnicas na área regulamentar, mas também a consolidação de conhecimentos adquiridos durante o meu percurso académico. Desenvolvi também a minha capacidade de comunicação na língua inglesa assim como a utilização de termos técnicos.

No entanto, como em qualquer experiência, existem pontos fracos e ameaças a considerar. Em particular, a falta de recursos humanos e a consequente sobrecarga de trabalho dos colaboradores, dificultou o esclarecimento de dúvidas bem como o acompanhamento que seria esperado no decorrer do estágio. Adicionalmente, as constantes falhas informáticas, condicionaram frequentemente o desenvolvimento das tarefas propostas.

Contudo, considero que o meu estágio no Infarmed foi uma experiência bastante enriquecedora e contribuiu, não só para obter competências técnicas na área regulamentar, como também para fortalecer capacidades a nível pessoal tais como o espírito de equipa, autonomia e sentido de responsabilidade, que poderão resultar numa vantagem competitiva para o meu futuro profissional no setor farmacêutico.

Referências Bibliográficas

1. INFARMED, I.P. - **Apresentação**. [Consult. 20 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>
2. INFARMED, I.P. - **Organograma**. [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma/f2d3a25c-1d5b-94f1-da67-fe4e36c1fb26>
3. INFARMED, I.P. - **DAM**. [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dam>
4. INFARMED, I.P. - **Serviços Online – Medicamentos de Uso Humano**. [Consult. 21 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line>

PARTE III

Monografia

“Aplicação de ingredientes naturais da *Olea europaea* em
dermocosmética: proposta de formulação”

Sob orientação do Professor Doutor Carlos Cavaleiro

Lista de Abreviaturas

A/O	Emulsão do tipo água em óleo
EU	União Europeia
GRAS	<i>Generally recognized as safe</i>
NF-kB	Fator de necrose tumoral
PPG	Polipropilenoglicol
UHPLC	<i>Ultra-high performance liquid chromatography</i>
UV	Radiação Ultravioleta
UVA	Radiação UV-A (λ 320-400 nm)
UVB	Radiação UV-B (λ 290-320 nm)

Resumo

A *Olea europaea*, vulgarmente conhecida por oliveira, é uma espécie nativa do território mediterrâneo, cultivada há largos milhares de anos. É conhecida essencialmente pelo óleo do seu fruto, utilizado desde cedo para fins cosméticos e médicos dado os vários benefícios que apresenta. De facto, revela-se um ingrediente cosmético interessante pela sua riqueza lipídica.

Recentemente, tem-se investido no reaproveitamento e valorização dos subprodutos da indústria do azeite pela riqueza em constituintes bioativos valiosos com utilizações cosméticas. Entre estes, destacam-se a oleuropeína e o hidroxitirosol, potentes antioxidantes ou o esqualeno, emoliente natural também muito valorizado pela cosmética. Na verdade, a elevada concentração em compostos fenólicos nestes resíduos reflete-se num forte poder antioxidante bem como noutras propriedades que permitem atuar retardando o envelhecimento cutâneo. Assim, apresenta-se uma proposta de formulação de um creme de rosto antienvelhecimento, tendo em vista uma possível introdução no mercado, no qual se incorporam ingredientes provenientes dos subprodutos da oliveira.

É essencial apostar no reconhecimento dos subprodutos da oliveira como fonte promissora de compostos bioativos para aplicação cosmética de modo diminuir o desperdício resultante da indústria do azeite e atuar de acordo com o modelo da economia circular.

Palavras-chave: *Olea europaea*, subprodutos, dermocosmética, antioxidante, hidroxitirosol.

Abstract

Olea europaea, commonly known as an olive tree, is a species native to the Mediterranean territory, cultivated for thousands of years. It is known primarily for the oil of its fruit, used from an early age for cosmetic and medical purposes given the various benefits it has. In fact, it is an interesting cosmetic ingredient for its lipid richness.

Recently, it has invested in the reuse and valorization of by-products of the olive oil industry for wealth in valuable bioactive constituents with cosmetic uses. Among these, oleuropein and hydroxytyrosol, potent antioxidants or squalen, natural emollient also highly valued by cosmetics stand out. In fact, the high concentration in phenolic compounds in these residues is reflected in a strong antioxidant power as well as other properties that allow to act by delaying skin aging. Thus, a proposal for the formulation of an anti-aging face cream is presented, with a view to a possible market introduction, in which ingredients from the by-products of the olive tree are incorporated.

It is essential to bet on the recognition of olive by-products as a promising source of bioactive compounds for cosmetic application to reduce the waste resulting from the olive oil industry and act according to the circular economy model.

Keywords: *Olea europaea*, by-products, democosmetic, antioxidant, hydroxytyrosol.

Introdução

É na pele que o processo de envelhecimento é mais visível e por isso, ao longo dos anos, tem-se verificado também uma crescente preocupação com a aparência física o que levou a uma maior procura de cuidados cosméticos capazes exercer ações protetoras e retardar o envelhecimento cutâneo.

Por outro lado, a procura por produtos cosméticos com ingredientes naturais, em particular os de origem vegetal, com menos efeitos adversos, mais ecológicos e com processos e embalagens mais sustentáveis tem crescido exponencialmente.

Deste modo, a indústria cosmética tem sofrido uma grande evolução para desenvolver produtos cosméticos que vão ao encontro das expectativas do consumidor e simultaneamente diminuem o dano ambiental.

A *Olea europaea L.* é uma espécie autóctone da bacia mediterrânica valorizada, essencialmente, pelo óleo do seu fruto, o azeite, alimento milenar, pilar essencial da dieta mediterrânica, também utilizado para fins cosméticos.

O reconhecimento do seu valor e dos seus benefícios para a saúde, tem levado ao aumento do seu consumo com o conseqüente aumento da quantidade de resíduos resultantes da produção, sem qualquer utilidade para fins alimentares. Tais resíduos são normalmente descartados por queima ou moagem e dispersão no campo, causando problemas ambientais e económicos.

No entanto, nos últimos anos, o reconhecimento de que estes resíduos da indústria do azeite - folhas, bagaço da azeitona, águas residuais -, são ricos em metabolitos secundários interessantes, potencialmente bioativos, tem motivado o interesse e investimento no seu reaproveitamento.

Neste sentido, a extração de compostos bioativos de origem vegetal a partir destes subprodutos é uma excelente oportunidade para reduzir o desperdício e o dano ambiental e ao mesmo tempo obter produtos de valor acrescentado numa lógica integrada nas estratégias da economia circular [1].

1. *Olea europaea* L.

Olea europaea L., a oliveira, é uma espécie autóctone dos territórios mediterrâneos, cultivada há milénios pela produção de azeite. Espanha, Grécia, Itália e Portugal estão entre os maiores produtores mundiais de azeite [2].



Figura 1 - Zonas predominantes da *Olea euopaea* [114].

É uma dicotiledónea da família Oleaceae, de hábito arbóreo, com folha persistente, rústica e de grande longevidade. A sua fácil propagação por via vegetativa permitiu que o seu cultivo se mantivesse ao longo dos séculos [3].

Na família das oleáceas, esta é a única espécie que produz um fruto comestível, a azeitona, usada para obtenção de azeite (90%) e para consumo após curtimenta, a azeitona de mesa.

A azeitona é uma drupa e pode ser estruturalmente separada em três partes: o epicarpo (pele), o mesocarpo (polpa) e o endocarpo lenhoso (caroço). Apresenta uma forma elipsoidal a globular, mede entre 1-4 cm de comprimento e 0,6-2 cm de diâmetro e o seu peso varia entre 3 a 20 g [3].

2. Constituintes ativos

Na *O. europaea*, para além dos metabolitos primários, em particular os lípidos constituintes do azeite, foram já reconhecidos diversos metabolitos secundários, alguns dotados de atividade biológica que estão presentes não só no óleo (na sua fração insaponificável), mas também na polpa do fruto e nas folhas. A maioria são compostos não polares (esqualeno, tocoferóis, triterpénicos), embora também se reconheçam compostos polares como heterósidos iridóides, compostos fenólicos e polifenólicos [4].

2.1. Folhas

A composição das folhas depende de fatores como a origem da espécie, condições climáticas, estação, grau de contaminação, teor de humidade ou processamento subsequente tais como as condições de secagem, luz e exposição ao oxigénio [5].

Foram reconhecidos compostos fenólicos, flavonoides e ácidos fenólicos semelhantes aos presentes no fruto e secoiridóides [6]. Os elevados teores destes compostos justificam a elevada atividade antioxidante reconhecida em diversos preparados a partir das folhas [7].

Na Tabela I encontram-se os principais compostos presentes nas folhas da oliveira. Destaca-se um secoiridóide glicosilado, a oleuropeína, que é o composto maioritário. O seu teor pode variar entre 1 a 14% [8] [9].



Figura 2 - Folhas de oliveira [115].

Tabela I - Compostos presentes nas folhas da *O. europaea* [10].

Secoiridóides	
Oleuropeína	
Flavonoides	
Flavonas	Luteolina, apigenina e diosmetina
Flavonóis	Rutina, quercetina
Flavan-3-óis	Catequina
Fenóis e ácidos fenólicos	Tirosol, hidroxitirosol, vanilina, ácido vanílico, ácido cafeico, ácido gálgico, ácido cinâmico, ácido hidroxicinâmico e verbascoside

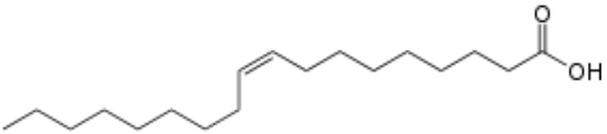
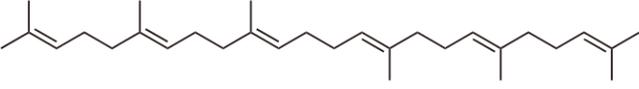
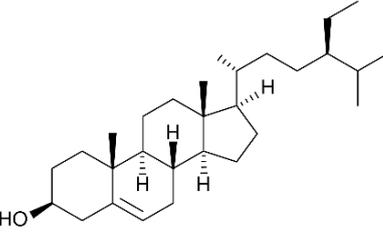
2.2. O azeite

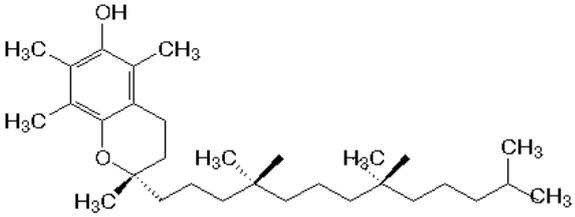
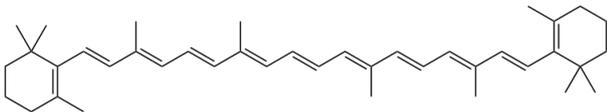
O óleo da *O. europaea*, mais conhecido por azeite, é um líquido à temperatura de 20°C que é extraído dos frutos por expressão mecânica. A fração saponificável deste óleo (ca. 95%) é predominantemente constituída por glicéridos com ácido oleico (ca. 80%), que define uma composição lipídica monoinsaturada muito adequada no plano nutricional. Para além dos lípidos, a fração insaponificável contém diversos compostos com elevado potencial de atividade biológica. No entanto, a presença e abundância destes compostos, que influenciam a qualidade do azeite, pode variar, dependendo de vários fatores tais como as características da variedade,

condições climáticas, práticas agrícolas, estágio de maturação, período de colheita, extração e tecnologia [11].

Na Tabela seguinte estão representadas as várias classes de compostos que estão presentes no azeite.

Tabela 2 - Principais compostos presentes no óleo da *Olea europaea* L..

Fração saponificável (98-99%)
Glicéridos
Predominam os glicéridos com ácido oleico (72%) que também incluem o ácido linoleico, o ácido palmítico, o ácido esteárico e outros em menores concentrações. O ácido oleico é um ácido gordo monoinsaturado que apresenta uma ligação dupla e por isso é menos suscetível de sofrer oxidação contribuindo para a estabilidade do azeite [12] [13].

Estrutura do ácido oleico
Fração insaponificável (1-2%)
Hidrocarbonetos
O esqualeno é responsável por 90% da fração em hidrocarbonetos no azeite sendo que a concentração de esqualeno no azeite pode variar entre 0,2 e 16,2 g/kg [11] [14].

Estrutura do esqualeno
Fitoesteróis
O β -sitosterol (70-90%) e Δ^5 -avenasterol (5-20%) são os que estão em maior quantidade embora contenha também campesterol e estigmasterol [15].

Estrutura do β -sitosterol

Tocoferóis
Os isómeros da vitamina E, potente antioxidante lipossolúvel, estão presentes na isoforma α -, β - e γ -tocoferol. No entanto, a isoforma α é a que tem maior atividade biológica [16].
 <p>Estrutura do α-tocoferol</p>
Triterpenos
Podemos encontrar principalmente o ácido oleanólico, ursólico, maslínico bem como os diálcoois uvaol e eritrodíol [17].
Compostos fenólicos
São uma classe muito heterogênea de compostos que está igualmente presente no azeite. Entre eles temos ácidos fenólicos (ácido hidroxibenzoico e hidroxicinâmico), flavonoides (luteolina e apigenina), álcoois fenólicos (hidroxitirosol e tirosol), secoiridóides (oleuropeína e ligstrosido) e lignanos (pinoresinol) [18]. Estes polifenóis atuam como antioxidantes que protegem os lípidos da oxidação [19].
Pigmentos
Os pigmentos de clorofila e os carotenoides (luteína e β -caroteno) são responsáveis pela cor do azeite. Estes pigmentos contribuem para a estabilidade oxidativa do azeite [20].
 <p>Estrutura do β-caroteno</p>

2.2.1. Métodos de extração do azeite

A extração do azeite pode ser realizada por um processo descontínuo (prensagem tradicional) ou contínuo (centrifugação) [21].

A prensagem tradicional baseia-se na utilização de uma prensa hidráulica e da separação do azeite das águas residuais por decantação ou centrifugação horizontal. Devido à necessidade de produzir grandes quantidades de azeite, o processo de extração do azeite foi aperfeiçoado, substituindo-se os moinhos de pressão tradicionais por extração centrífuga contínua [22].

Este processo de extração contínuo baseia-se nas diferenças na densidade dos componentes da pasta da azeitona (azeite, água e sólidos insolúveis) e recorre a um decantador industrial para separar as diferentes fases por centrifugação que podem operar em sistemas trifásicos ou bifásicos [2].

O sistema trifásico é um método rápido com automatização completa e que permite obter azeite com boa qualidade. No entanto, requer uma instalação dispendiosa, altos consumos de água e energia. Por ser necessário adicionar água neste processo, produz-se uma maior quantidade de águas residuais de lagar [2].

Na década de 1990, de forma a minimizar o volume de águas residuais resultante, foi desenvolvido o sistema bifásico em que a pasta da azeitona é dividida em duas fases: azeite e um subproduto semissólido (combinação da casca da azeitona com águas residuais) que pode ser processado para extrair ainda mais o azeite e aumentar o rendimento [2].

Este método é mais vantajoso uma vez que apresenta uma maior taxa de rendimento, menor consumo de energia e água e conseqüentemente menor produção de águas residuais.

Tal como a eficiência extrativa e até a qualidade do azeite, também as características dos resíduos resultantes, em particular a sua composição, dependem do processo de extração utilizado [21].

2.2.2. Aplicações na dermocosmética

Os óleos vegetais têm sido utilizados para diversos fins ao longo da história. Na verdade, a aplicação de óleos na pele foi sempre uma prática comum com fins cosméticos e médicos por apresentarem vários benefícios fisiológicos.

O azeite é utilizado como ingrediente-chave em vários produtos cosméticos devido ao seu conteúdo em ácidos gordos monoinsaturados e compostos fenólicos [23]. É utilizado, por exemplo, para o fabrico de sabões, como o tradicional sabão de Castela ou o sabão de Marselha. Aliás, recentemente, verificou-se que é possível produzir sabões de azeite de alta qualidade a partir de azeitonas fermentadas não comestíveis, utilizando um processo de produção rápido, com baixo impacto ambiental e sem tratamentos preliminares da matéria-prima. Ou seja, através de azeitonas danificadas e naturalmente fermentadas, que não são usadas pela indústria alimentar, é possível obter o óleo por extração mecânica para posteriormente produzir o sabão [24].

A presença de altas concentrações de esqualeno, fitoesteróis e tocoferóis e uma rica composição em glicéridos (ca. 98%) conferem ao azeite propriedades emolientes sobre a pele [25]. A aplicação deste óleo vegetal atua como uma barreira protetora, através de um efeito oclusivo, permitindo que a pele retenha a humidade e conseqüentemente ocorra diminuição dos valores de perda transepidérmica de água [26].

No fundo, o azeite é um óleo vegetal que contém uma matéria lipídica interessante sob o ponto de vista cosmético, para a produção de cremes, emulsões e outros sistemas bifásicos. Adicionalmente, apresenta valiosas propriedades antioxidantes devido ao seu conteúdo fenólico e à presença da vitamina E que, embora presente em concentrações menores, é também um potente antioxidante [23].

3. Subprodutos

O azeite é o produto primário da oliveira, mas existem vários subprodutos resultantes da colheita da azeitona ou da extração do azeite que são rejeitados com um elevado impacto ambiental se não forem adequadamente tratados [1]. Tendo em conta que ainda não existe legislação europeia que regule as descargas dos lagares, esta é uma questão da competência de cada país.

As águas residuais, folhas de oliveira e o bagaço da azeitona são alguns exemplos de subprodutos da indústria do azeite.

Em resposta ao aumento do volume de resíduos, a Ciência tem proposto novas abordagens para tratamento de resíduos e sobretudo para revalorização dos mesmos, desde a utilização como uma fonte de energia até à utilização como substrato para isolamento de compostos com interesse para diversas áreas e aplicações [27].

Desde logo, a inovação na produção de cosméticos que explorem as propriedades físico-químicas e as atividades biológicas de alguns constituintes, pode ser uma nova forma de valorizar os subprodutos. São exemplos a exploração da forte atividade antioxidante de compostos fenólicos e polifenólicos, a exploração do perfil de ácidos gordos característico ou da composição mineral como adiante se detalha [28].

Ainda assim é importante ressaltar a importância da utilização de estratégias de obtenção adequadas que permitam uma recuperação sustentável destes compostos de forma a minimizar o dano ambiental.

3.1. Águas residuais

As águas residuais são um dos subprodutos resultantes da indústria do azeite. Caracterizam-se como uma matéria líquida, de cor escura e alta condutividade. São consideradas perigosas para o ambiente devido à elevada carga orgânica altamente tóxica, baixo pH e elevada concentração em compostos fenólicos, que inibem a biodegradação [6] [29].

A sua composição varia de acordo com a variedade da azeitona, as condições climáticas, o tempo de armazenamento, o processo de extração do azeite, entre outros fatores. No entanto, são maioritariamente constituídas por água (ca. 90%) e contêm também compostos fenólicos, açúcares e ácidos orgânicos [6].

Estas águas residuais contêm compostos bioativos com muitas aplicações biotecnológicas, como o hidroxitirosol, o tirosol, a oleuropeína, o ácido oleanólico, flavonoides, antocianinas e taninos [30]. Assim, a recuperação e purificação destes valiosos compostos possui valor económico e poderá contribuir para a redução do impacto ambiental destas águas [31].

Contudo, a separação e concentração destes compostos a partir das águas residuais de lagares tem-se revelado um desafio económico e técnico. Nos últimos anos, a investigação, no sentido de descobrir técnicas eficazes para recuperação destes compostos, aumentou. Foram propostas várias tecnologias como a extração por solvente [32], adsorção em resinas [33], extração de fluido supercrítico [34] ou separação através de membranas [35].

Num estudo recente, realizou-se uma extração líquido/líquido utilizando acetato de etilo como solvente para recuperar valiosos compostos das águas residuais. Através de uma configuração industrial é possível que este solvente seja vaporizado, coletado e reutilizado no sistema de modo a reduzir pegada ambiental e tornar o método mais económico [31].

Posteriormente, o extrato obtido foi analisado por cromatografia líquida de ultra-alta eficiência (UHPLC) e verificou-se que o hidroxitirosol foi o fenol mais abundante embora também tenham sido identificados outros fenóis como o tirosol, a oleuropeína ou o ácido p-cumárico [31].

Na Figura que se segue é possível visualizar o cromatograma obtido por UHPLC do extrato de águas residuais.

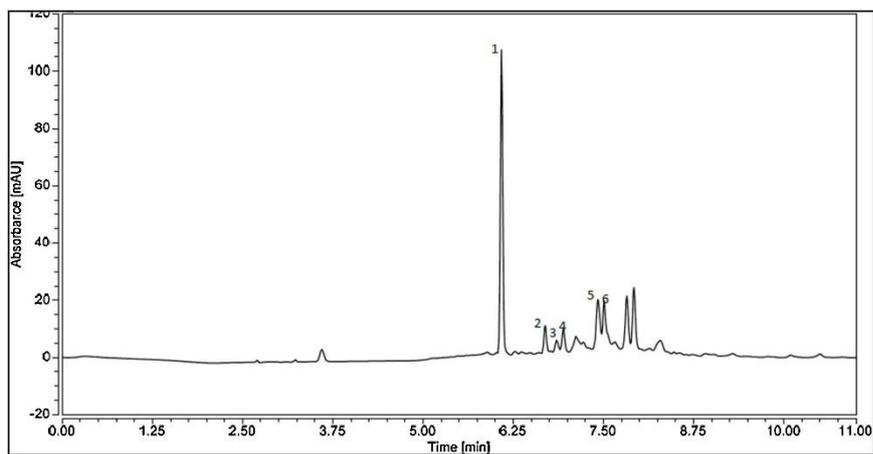


Figura 3 - Cromatograma de UHPLC do extrato de águas residuais por acetato de etilo a 17°C após 2 horas: (1) hidroxitirosol, (2) tirosol, (3) ácido 4-hidroxibenzóico, (4) ácido siríngico, (5) ácido p-cumárico, (6) oleuropeína [31].

3.2. Bagaço da azeitona

O bagaço da azeitona, em inglês, *olive pomace*, é um subproduto semilíquido de matriz lignocelulósica composto pela polpa de azeitona, pele e caroço [36] [37]. Apresenta elevada concentração de água (60%), compostos fenólicos e baixo pH [6]. Na verdade, durante o processo de extração do azeite, a maioria dos compostos fenólicos permanece no bagaço da azeitona uma vez que apenas 2% é encontrado no azeite [38].

Os compostos fenólicos presentes no bagaço da azeitona são uma mistura complexa de componentes que incluem derivados de hidroxitirosol e tirosol, precursores iridóides, secoiridóides e derivados, fenilpropanóides, flavonoides, lignanos e ácidos fenólicos [37]. Em particular, o hidroxitirosol, foi o fenólico encontrado em maior concentração (ca. 54% do total de compostos fenólicos) [39].

Recuperar estes valiosos compostos de resíduos, como o bagaço da azeitona, tem sido um esforço científico dos últimos anos devido ao potencial que estes têm de aplicação nas áreas alimentar, farmacêutica e cosmética [40].

Estes compostos são convencionalmente obtidos a partir de uma matriz lignocelulósica por extração sólido-líquido, no entanto esta técnica requer longos tempos de extração, altos gastos de energia e baixa eficiência [41] [42].

Por isso, a tendência da indústria tem sido direcionada para desenvolver novas técnicas de extração mais seletivas, eficazes, ecológicas e económicas [37]. Entre elas destaca-se a extração assistida por ultrassom, que permite aumentar a eficiência na extração dos compostos fenólicos do bagaço da azeitona. Através do ultrassom ocorre rutura das paredes

celulares facilitando a penetração do solvente no material vegetal e consequente libertação dos compostos bioativos [38]. É uma técnica bastante simples, rápida, económica e ecológica pois utiliza água como solvente de extração. Para além disso, é uma técnica que é possível utilizar em escala industrial [40] [43].

A extração assistida por micro-ondas é também uma técnica verde que, com baixo consumo de solvente e energia, permite recuperar compostos fenólicos com alta eficiência. A energia da radiação micro-ondas transmitida à água dos tecidos vegetais leva a um aumento de pressão e à rutura das paredes celulares com a consequente libertação dos compostos de interesse [43] [44].

Por sua vez, a extração de líquido pressurizado é uma técnica que utiliza solventes a temperaturas e pressões elevadas melhorando o desempenho da extração comparativamente às técnicas realizadas à temperatura ambiente e pressão atmosférica. Esta técnica permite melhorar a seletividade, reduzir o tempo de extração e o uso de solventes orgânicos tóxicos. É também uma técnica passível de utilizar na indústria [37].

A extração com fluidos em estado supercrítico é igualmente uma técnica vantajosa para a extração de compostos fenólicos. Utiliza o dióxido de carbono (CO_2), em condições supercríticas de temperatura e pressão, adicionado de co-solventes, modificadores de polaridade. A extração por fluidos supercríticos poderá ser uma ótima alternativa para a extração de compostos à escala industrial, com ganho de tempo e com menos consumos de solvente [42].

A combinação de diversas metodologias assistidas tem também sido avaliada com objetivos de melhorar a eficácia de extração, diminuir a degradação de compostos e minimizar os impactos. Utilizaram solventes eutéticos naturais combinados com métodos inovadores de altas eficiências de extração (extrações assistidas por homogeneização, micro-ondas, ultrassom ou alta pressão hidrostática) para recuperar com sucesso compostos fenólicos do bagaço da azeitona [44].

3.3. Folhas

As folhas de oliveira podem também ser consideradas um subproduto da indústria do azeite. De facto, a poda da oliveira e a colheita da azeitona geram um volume considerável de folhas, podendo atingir 25% e 10% do peso, respetivamente [45].

Tendo em consideração a sua rica composição em compostos bioativos naturais, estas folhas podem ser reaproveitadas por determinadas indústrias para obtenção de diversos

produtos para o setor alimentar, cosmético e energético [46]. Assim, partimos de uma matéria-prima sem qualquer custo, diminuimos o desperdício, o impacto ambiental e acrescentamos valor a estes subprodutos (economia circular).

No entanto, os materiais vegetais são matrizes complexas compostas por muitos componentes que podem dificultar a separação dos mesmos [9]. Consequentemente, o perfil fenólico dos extratos varia de acordo com o método de extração e as condições utilizadas. Por isso, é essencial avaliar os diferentes métodos de forma a optar por aquele que mantém a estabilidade dos compostos e ao mesmo tempo é rentável e eficiente [47].

Para obter os compostos presentes nas folhas da oliveira também podemos recorrer a técnicas mais convencionais tal como a maceração em solventes orgânicos, todavia não é o método mais vantajoso pois requer longos períodos de tempo de contacto entre sólido-solvente e apresenta baixa eficiência de extração [48].

Por isso, a procura por novos métodos de extração, mais eficientes, económicos e *eco-friendly*, dos compostos presentes nas folhas da oliveira também tem aumentado [49]. À semelhança da extração de compostos a partir do bagaço da azeitona, a extração assistida por ultrassom, micro-ondas, líquido pressurizado e fluído supercrítico têm sido novas metodologias utilizadas para extrair compostos bioativos das folhas [50].

Como vimos anteriormente, uma forma reduzir este dano ambiental é utilizar metodologias que se baseiam no uso de solventes verdes. Em particular, a utilização da água como solvente tem suscitado interesse nos últimos anos pois apresenta diversas vantagens: não é cara, pode melhorar a reatividade e a seletividade, permite a reciclagem do catalisador e condições de extração suaves.

A extração com água de compostos das folhas de oliveira tem sido pouco investigada. Ainda assim, avaliou-se a extração aquosa de compostos ativos de folhas de oliveira inteira e picadas. Neste estudo foi possível verificar que os extratos provenientes das folhas picadas se mostraram mais ricos em hidroxitirosol, oleuropeína, tirosol, verbascoside, luteína e rutina, comparativamente com o extrato proveniente das folhas inteiras [9].

Atualmente, já existem no mercado formulações cosméticas contendo extratos da folha de oliveira como por exemplo o *Phyto Corrective Gel* ou a *Phyto Corrective Mask* da Skinceuticals®, que permitem reidratar e acalmar a pele [116] [117].

3.4. Carço da azeitona

O caroço da azeitona (endocarpo) é outro subproduto resultante da indústria do azeite. O potencial deste resíduo enquanto matéria-prima para a cosmética limita-se às características físicas das preparações resultantes de pulverização (dureza, abrasividade) adequadas para servirem como esfoliantes físicos. Ao contrário do azeite, das folhas e dos outros subprodutos, o caroço é matéria lenhificada sem compostos ativos com interesse para a cosmética [51].

Existem já no mercado auxiliares para esfoliação da pele preparados com este material como, por exemplo, o creme de rosto exfoliante *Express Beauty* da Apivita® com 95% de origem natural. Contém, na sua formulação, caroços de azeitona finamente granulados capazes de remover as células mortas da pele [118].

4. Compostos bioativos com interesse na cosmética

4.1. Oleuropeína

A oleuropeína é um heterósido secoiridóide, grupo de compostos prevalente nas Oleaceae. É um éster de 2-(3,4-dihidroxifenil)-etanol(hidroxitirosol), constituído por três subunidades estruturais: um fenol, o hidroxitirosol; um secoiridóide denominado ácido elenólico e uma molécula de glicose [28] [52].

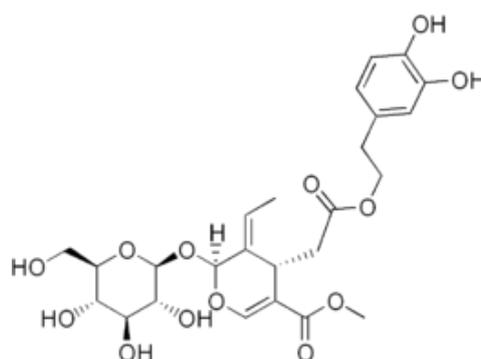


Figura 4 - Estrutura da oleuropeína.

É o composto bioativo mais abundante na *O. europaea*, embora o seu teor dependa de vários fatores - variedade, clima, processamento utilizado, maturação da azeitona, entre outros. Por exemplo, nas azeitonas jovens o teor de oleuropeína é superior diminuindo com a maturação [30].

Este composto fenólico tem descrito diversas propriedades interessantes, é um antioxidante potente; atividades biológicas reconhecidas em ensaios pré-clínicos, antineoplásica [53], antimicrobiana [54], cardioprotetora [55], neuroprotetora [56], hipocolesterolémica [57] e antidiabética [58] [59] e até, algumas alegações terapêuticas: anti-hipertensiva [60] e anti-inflamatória [61].

Em particular, a atividade antioxidante tem vindo a demonstrar ser muito interessante quando aplicada ao ramo da cosmética. Na verdade, a oleuropeína é um composto aprovado

na UE como ingrediente cosmético com propriedades antioxidantes, inscrito na base de dados [62].

A oleuropeína pode ser isolada a partir das folhas da oliveira. O processo inicia-se com a secagem do material vegetal para reduzir o teor de humidade e assim garantir a estabilidade da matéria-prima durante o armazenamento [63].

Cör Andrejč *et al.* (2022), compararam três métodos de secagem: à temperatura ambiente (20°C) durante 10 dias no escuro, a 105°C durante 90 minutos e através da técnica de liofilização. Após a secagem, a oleuropeína foi extraída das três amostras recorrendo ao mesmo método. A maior concentração de oleuropeína foi alcançada com a secagem à temperatura ambiente, uma vantagem para a simplificação do processo industrial.

Para além da secagem, outro fator a ter em conta é a escolha do método de extração [64]. As metodologias mais utilizadas pela indústria para recuperar os compostos das folhas de oliveira são, como vimos, a extração assistida por micro-ondas, a extração líquida pressurizada e a extração assistida por ultrassons, recorrendo a misturas etanol-água ou metanol-água como solventes [65].

Atualmente, segue-se uma tendência para optar pela água como solvente único, explorando a vantagem da oleuropeína [64] [65].

Apesar de variável, a concentração de oleuropeína nas folhas estima-se em cerca de 100 mg/g, o componente mais abundante nos extratos aquosos. Estes autores validaram um método para quantificação da oleuropeína, nestes extratos, por cromatografia líquida de alta pressão com detetor de fotodíodos [65].

Cádiz-Gurrea *et al.* (2021), com o objetivo de obter ingredientes para aplicação cosmética, a partir de subprodutos da indústria do azeite ricos em oleuropeína, avaliaram a bioatividade, *in vitro*, de extratos enriquecidos com oleuropeína e com outros compostos também detetados nos extratos aquosos. Ficaram demonstradas as propriedades antioxidantes e anti-radicalares; propriedades que justificam um forte potencial protetor da pele contra o *stress* oxidativo e envelhecimento.

4.2. Hidroxitirosol

O hidroxitirosol, 4-(2-hidroxi-etil)-1,2-benzenodiol (IUPAC) (Fig. 5) também conhecido por 3,4-dihidroxifeniletanol ou 3,4-dihidroxifenoletanol (3,4-DHPEA) é um composto fenólico presente principalmente nas folhas da oliveira mas também nas azeitonas, no azeite e nos subprodutos

da indústria do azeite, na sua forma molecular ou como parte de moléculas mais complexas [67]. As azeitonas e as folhas da oliveira contêm maiores quantidades de hidroxitirosol e também de oleuropeína, comparativamente com o azeite, uma vez que estes compostos são solúveis em água e ficam retidos nas águas residuais dos lagares [68].

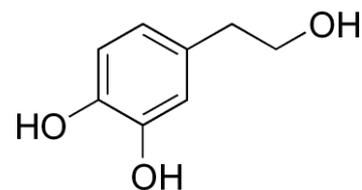


Figura 5 - Estrutura do hidroxitirosol.

O hidroxitirosol é reconhecido, pela EFSA e pela FDA, como composto seguro, “*Generally Recognized as Safe (GRAS)*”. A indústria farmacêutica valoriza-o pelo potencial anti-inflamatório [69], antimicrobiano [70], anti tumoral [71], cardioprotetor [72], neuroprotetor [73] e, especialmente, devido ao seu forte poder antioxidante [74]. É, na verdade, um dos mais poderosos agentes antioxidantes presentes na natureza com potencial antioxidante superior à vitamina E, à vitamina C, ao butilhidroxitoluleno (BHT) e ao resveratrol [18].

Por ser um forte agente redutor, torna a sua síntese muito difícil, dispendiosa e com baixos rendimentos, pelo que o isolamento de fontes naturais se reveste de um interesse especial [75].

Como vimos anteriormente, o hidroxitirosol é o fenol mais abundante em extratos de águas residuais de lagar obtidos por extração líquido/líquido com acetato de etilo e posterior análise em cromatografia líquida de ultra-alta eficiência [31]. No entanto, apesar desta técnica ter revelado resultados promissores de recuperação de hidroxitirosol, requer tecnologias sofisticadas e a utilização de solventes orgânicos com impacto ambiental. Portanto, foi necessário desenvolver estratégias mais sustentáveis e que permitissem obter hidroxitirosol em larga escala.

Uma das metodologias desenvolvidas para obtenção de hidroxitirosol consiste na hidrólise ácida, alcalina e enzimática da oleuropeína [76]. É uma estratégia muito vantajosa uma vez que a oleuropeína está presente em grandes concentrações nas folhas da oliveira, é solúvel em água, o que facilita a extração utilizando água como solvente; concretizando assim uma oportunidade para a valorização dos subprodutos dos lagares [77].

Papageorgiou *et al.* (2022), otimizou uma metodologia para preparação de extratos de folhas de oliveira enriquecidos em hidroxitirosol. A técnica baseou-se na hidrólise ácida (Fig. 6) a partir da oleuropeína e consistiu em cinco etapas: redução (sectura e pulverização) das folhas de oliveira para aumentar a área de contacto, extração sólido-líquido com água, reação de hidrólise pelo ácido clorídrico (HCl), ajuste de pH com hidróxido de sódio (NaOH) e extração líquido-líquido para extrair o hidroxitirosol do hidrolisado.

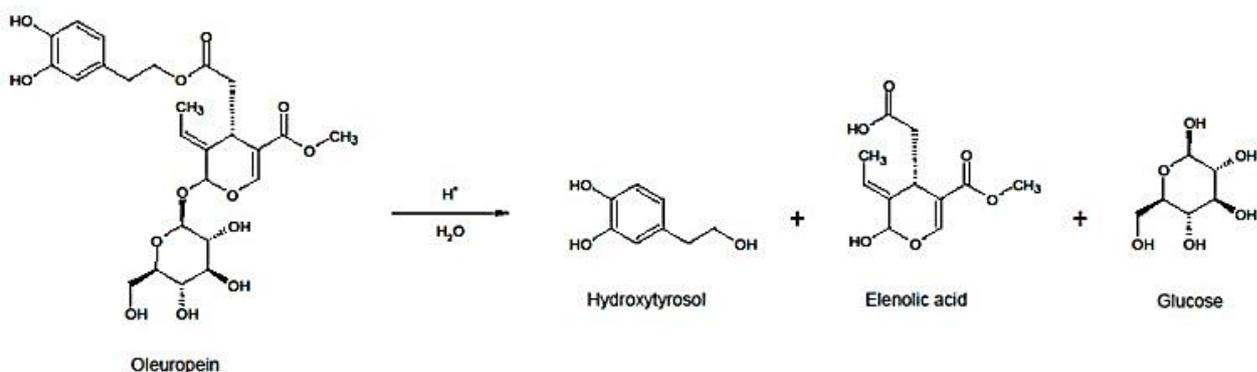


Figura 6 - Reação de hidrólise ácida da oleuropeína. [76]

A hidrólise enzimática (Fig. 7) é outra estratégia para obtenção de hidroxitirosol. Catinella *et al.* (2022), propõem uma biotransformação em duas etapas: na primeira um β -glicosidase termo-halofílica de *Alicyclobacillus herbarius* cliva a ligação glicosídica e liberta a glicose e a aglicona da oleuropeína com um rendimento superior a 99%, num curto espaço de tempo (30 minutos); e de seguida uma aciltransferase de *Mycobacterium smegmatis*, converte a oleuropeína aglicona em hidroxitirosol com alto rendimento (96%).

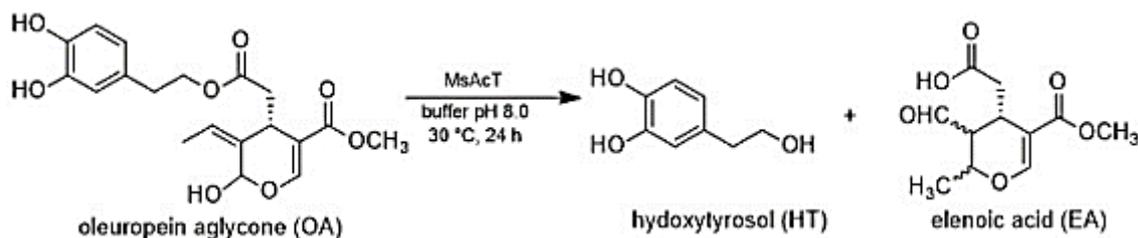


Figura 7- Reação de hidrólise enzimática da oleuropeína aglicona [75].

Este composto, para além de ter aplicações na indústria alimentar ou como princípio ativo farmacêutico apresenta também um grande potencial na indústria cosmética. De ressaltar que o hidroxitirosol, tal como a oleuropeína, são compostos aprovados pela UE como ingredientes cosméticos [78].

Existem estudos recentes que comprovam as suas propriedades antienvhecimento. Referem que o hidroxitirosol, na concentração de 5 e 10 μM , é capaz de estimular a proliferação e migração das células de queratinócitos pela ativação de fatores de remodelação tecidual e combater os radicais livres, prevenindo o envelhecimento da pele [79]. Por outro lado, defendem também que é capaz de proteger os queratinócitos e fibroblastos de danos induzidos pela luz azul gerada por um diodo emissor de luz (LED-BL), prevenindo o fotoenvelhecimento induzido pela luz azul [80].

Guo *et al.* (2010) verificaram que o hidroxitirosol reduz significativamente os danos nas cadeias de DNA causadas pela radiação UVB, os níveis de espécies reativas de oxigênio intracelular e atenuou a expressão da proteína p53 e NF-kB (fator de necrose tumoral) de forma dependente da concentração.

4.3. Esqualeno

O esqualeno ($C_{30}H_{50}$) é um hidrocarboneto triterpénico natural. Está presente na fração insaponificável do azeite com um teor de aproximadamente 1% estando, porém, dependente de vários fatores tais como o tipo de cultura, o clima, a região, o solo, entre outros [82] [83].

As suas propriedades hidratantes, emolientes e reparadoras e a biocompatibilidade do esqualeno com a pele demonstram o seu potencial como ingrediente cosmético. Na verdade, o esqualeno é um dos emolientes de origem natural mais valorizado em cosmética e é facilmente absorvido pela pele contribuindo para a sua elasticidade e flexibilidade natural [84]. Adicionalmente, este composto pode exercer atividade antioxidante ao eliminar as espécies reativas de oxigênio, protegendo a pele contra os raios UV [85].

O esqualeno é usualmente obtido a partir do óleo de fígado de tubarão. No entanto, a pesca intensiva de tubarões coloca em risco a existência destas espécies, por isso surgiu a necessidade de encontrar alternativas para a sua obtenção [84].

A obtenção do esqualeno a partir de fontes vegetais, como é o caso do azeite, é outra oportunidade para a valorização dos subprodutos da oliveira e economia circular [83].

No entanto, embora esta seja uma excelente alternativa, a concentração deste composto nos óleos vegetais é baixa (564 mg/100 g de azeite) para que a sua separação seja economicamente viável. Porém, na etapa de refinação do azeite, mais concretamente na etapa de desodorização do azeite, há formação de um destilado onde existe acumulação de esqualeno até 150 vezes em relação ao óleo vegetal original [86].

Assim, estudos demonstram a possibilidade de recuperar o esqualeno destes destilados por extração supercrítica de CO_2 obtendo-se um elevado rendimento e pureza. Esta metodologia é ecologicamente correta uma vez que o CO_2 é considerado um solvente ecológico por ser inerte, renovável, não tóxico, não inflamável e relativamente económico [86].

compostos, o hidroxitirosol fortemente hidrofílico e o α - tocoferol, fortemente lipofílico, complementando-se como antioxidantes para meios hidrofílicos e lipofílicos.

As águas residuais podem ser também fontes de hidroxitirosol e tirosol, antioxidantes valiosos. O seu potencial antioxidante e a capacidade de neutralizar alterações oxidativas, ou seja, danos celulares, induzidos por peróxido de hidrogénio, foram avaliados. Verificou-se que os extratos obtidos de águas residuais de lagar protegeram significativamente as células humanas da morte celular induzida por peróxido de hidrogénio [91].

Deste modo, tendo em conta a composição dos subprodutos da indústria do azeite e sob o ponto de vista ambiental e económico, estes podem ser considerados uma fonte promissora de ingredientes com propriedades antioxidantes.

- **UV boosters**

O fotoenvelhecimento é uma das maiores preocupações dos consumidores que procuram cuidados democosméticos.

A radiação solar inclui a radiação UV que é a responsável por causar efeitos nocivos na pele [92]. Os UVA penetram mais profundamente na pele em comparação com os UVB. No entanto, ambas as radiações originam radicais livres, elementos tóxicos para as células da pele e levam ao envelhecimento cutâneo [93].

Deste modo, é importante atuar de forma preventiva e utilizar filtros solares capazes de absorver ou refletir a radiação impedindo que causem efeitos nocivos na pele. No entanto, como os filtros químicos sintéticos penetram na pele, a sua utilização a longo termo pode resultar numa exposição sistémica a xenobióticos e produtos químicos potencialmente nocivos [93].

Nos últimos anos tem-se verificado que os compostos fenólicos podem melhorar a eficácia dos filtros UV, reduzindo a quantidade de agentes sintéticos em protetores solares tópicos [92].

De facto, os antioxidantes são normalmente utilizados em protetores solares para complementar a proteção do filtro UV. Porém, alguns fenóis naturais também têm sido propostos como agentes ativos em formulações de filtros solares uma vez que possuem estruturas semelhantes aos filtros UV químicos e por isso podem atuar com o mesmo mecanismo [93].

Os compostos fenólicos presentes na oliveira absorvem em ambas as regiões UV tornando possível a sua aplicação como potenciador da proteção UV [94].

Num estudo, foram determinados os valores de FPS *in vitro* de compostos fenólicos da oliveira, de outros antioxidantes naturais como o ácido ascórbico e o α -tocoferol bem como a combinação destes com filtros UV sintéticos. Os fenólicos da oliveira apresentaram maior valor de FPS em comparação aos restantes antioxidantes naturais e foram os únicos que aumentaram significativamente os valores de FPS de todos os filtros UV testados, entre eles, o dióxido de titânio, octocrileno, ácido 4-aminobenzoico ou benzofenona-3 [94].

As águas residuais de lagares poderão ser uma potencial fonte para a recuperação destes valiosos compostos e posterior incorporação como ingredientes ativos em protetores solares e cosméticos. No entanto, devem ser realizados ensaios de estabilidade e toxicidade para evitar a presença de constituintes irritantes nas formulações [28].

5.2. Atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana é outra propriedade que se pode explorar nos subprodutos da indústria do azeite.

Um extrato obtido através de águas residuais de lagares mostrou uma excelente atividade antimicrobiana contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* e *Propionibacterium acnes*. Tendo em conta os resultados obtidos, este extrato revelou uma ótima atividade antimicrobiana e uma eficácia moderada contra a levedura *C. albicans* e o fungo *Aspergillus brasiliensis* [95].

Também do bagaço da azeitona foram obtidos extratos, através de um método sustentável, que demonstraram atividade antimicrobiana contra a *E. coli* e *S. aureus*. Referem, neste estudo, que poderão ser os compostos fenólicos, em particular o hidroxitiroso, os compostos responsáveis por esta atividade podendo existir outros compostos a atuar sinergicamente com os compostos fenólicos [96].

Num outro estudo, avaliaram a atividade antimicrobiana de extratos obtidos a partir das folhas da oliveira. O extrato 3, constituído por 6197 mg/L de compostos fenólicos totais, dos quais 1352 mg/L correspondentes ao hidroxitiroso e 113 mg/L ao tiroso, foi capaz de inibir os cinco tipos de estirpes testadas: *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* e *E. coli*. Defende-se mais uma vez a ideia de que o conteúdo fenólico dos extratos pode estar relacionado com a capacidade antimicrobiana uma vez que foi este o extrato, com maior concentração de compostos fenólicos, que teve a maior atividade antimicrobiana. Em suma,

os resultados sugerem uma possível utilização destes extratos nas formulações cosméticas como reforço dos conservantes utilizados [6].

5.3. Inibição enzimática

A hidrólise das fibras de elastina e das fibras de colagénio pela elastase e colagenase, respetivamente, resulta na redução da elasticidade e firmeza da pele, induzindo o aparecimento de rugas e flacidez, que caracterizam o envelhecimento cutâneo [97] [98].

Ainda que estas degradações sejam processos naturais no envelhecimento saudável da pele, a superexpressão destas enzimas são frequentemente induzidas por fatores ambientais como a radiação UV e *stress oxidativo* celular interno [99].

Extratos naturais de plantas que tenham atividade inibitória sobre a elastase e a colagenase são potenciais ingredientes bioativos pois possuem propriedades antienvhecimento da pele ao retardarem o aparecimento dos sinais característicos do envelhecimento cutâneo [100].

Neste sentido, a capacidade de inibição destas enzimas, por extratos provenientes das folhas de oliveira, tem sido investigada. Num estudo verificou-se que, extratos provenientes das folhas de oliveira, obtidos através de um processo inovador sem uso de solventes orgânicos; foram capazes de inibir eficientemente a atividade da elastase com percentagens de inibição de 94 a 100% [6].

Recorrendo a outro método de extração sustentável, que utiliza solventes ecologicamente corretos - polipropilenoglicol (PPG), ácido láctico e água, foram preparados extratos fenólicos das folhas da oliveira que demonstraram ser capazes de inibir a elastase e a colagenase [101].

Foram também avaliados os efeitos inibitórios da oleuropeína e do hidroxitirosol sobre estas enzimas. Ambos mostraram efeitos inibitórios moderados, sendo que a combinação de ambos exerceu um efeito inibitório sinérgico na elastase. Estes resultados apoiam a possível utilização da oleuropeína e do hidroxitirosol como ingredientes cosméticos pela sua ação antienvhecimento, embora sejam necessários mais estudos usando modelos *in vivo* [99].

Ainda que as flores da *O. europaea* (Fig. 9) não sejam diretamente um subproduto foi também demonstrado que o extrato hidroalcoólico das flores manifesta atividade inibitória sobre a colagenase [102].

Porém, estes extratos foram preparados usando soluções hidroalcoólicas que necessitam de ser evaporadas antes da incorporação em produtos cosméticos, um processo que consome tempo e energia tornando-se ineficaz do ponto de vista económico e ecológico [102].



Figura 9 - Flor da oliveira [122].

5.4. Composição mineral

Os subprodutos da indústria do azeite, em particular, as águas residuais, contêm grandes quantidades de minerais (0,5-2%) [103]. Entre eles destacam-se o sódio (Na), o magnésio (Mg), o ferro (Fe), o cobre (Cu), o manganês (Mn), o potássio (K) e o zinco (Zn) [104].

Os minerais são um dos principais componentes do fator de hidratação natural, que é responsável pela hidratação, rigidez, pH e integridade do estrato córneo.

Em particular, o potássio é um componente mineral importante do fator de hidratação natural e que está presente em maior concentração nas águas residuais. Assim, poderá ser interessante recuperar e purificar este composto para utilizá-lo como ingrediente cosmético uma vez que contribui para o estado de hidratação da pele [105].

5.5. Perfil em ácidos gordos

Os ácidos gordos, incorporados em lípidos complexos ou na forma livre, são fundamentais para o bom funcionamento da epiderme e dos seus anexos. Na verdade, são importantes na barreira de permeabilidade, como constituintes do sebo produzido pelas glândulas sebáceas, na homeostase epidérmica e na acidificação do estrato córneo, contribuindo para a integridade deste [106].

Por outro lado, os ácidos gordos são também importantes como componentes do filme lipídico que está presente à superfície da pele. Ao longo dos anos o conteúdo de ácidos gordos diminui deixando a pele menos hidratada e emoliente. Neste sentido, é importante aplicar produtos ricos nestes compostos na tentativa de repor o perfil em ácidos gordos [107].

Como a fração lipídica do bagaço da azeitona é constituída essencialmente por ácidos gordos monoinsaturados (MUFA), é menos suscetível de sofrer oxidação. Além disso, a presença da vitamina E, um forte antioxidante lipossolúvel, presente na sua forma mais ativa: α -tocoferol, protege os ácidos gordos contra danos oxidativos. Considerando a estabilidade oxidativa com base apenas no perfil de ácidos gordos; o óleo do bagaço da azeitona, com

aproximadamente 9% de ácidos gordos polinsaturados (PUFA), é mais estável quando comparado com outros óleos utilizados em formulações cosméticas, como por exemplo o óleo de amêndoa (7-31%) ou o óleo extraído da grainha da uva (58-77%) [39].

Assim, a incorporação deste óleo em produtos cosméticos torna-se também bastante interessante e revela-se como sendo uma oportunidade de valorizar os subprodutos da *O. europaea*, quer seja no fabrico de sabonetes, excipientes de formulações cosméticas ou até como ingredientes ativos [39].

6. Proposta de formulação

Como temos visto, os extratos obtidos dos subprodutos da indústria do azeite possuem compostos bioativos com valiosas propriedades do ponto de vista cosmético.

Neste sentido, seria interessante integrar compostos provenientes de subprodutos da *O. europaea* em formulações cosméticas, de forma a beneficiar destas propriedades. De notar que, para criar estas formulações, é essencial que estas garantam a estabilidade destes compostos e da própria formulação; que visem a fácil permeação da pele; satisfaçam os critérios de qualidade e segurança e que sejam aceites por parte do consumidor.

Para criar esta formulação, primeiramente, é necessário escolher o sistema de entrega tópica. As emulsões são um exemplo destes sistemas bastante utilizados na indústria cosmética pois são eficazes e conferem hidratação e emoliência [6].

Sugiro, então, a formulação de uma emulsão óleo em água (O/A), para conferir maior agradabilidade. Será um creme de rosto que terá como alegações a hidratação e o antienvelhecimento.

À fase aquosa será adicionado um extrato obtido das folhas da oliveira, maioritariamente constituído por oleuropeína [101]. Recentemente, tem-se verificado um forte potencial deste extrato no rejuvenescimento da pele quando adicionado a cremes de rosto [108].

Para obtenção deste extrato é importante recorrer a métodos sustentáveis tal como o método desenvolvido por Marijan *et al.* (2022), que consiste na extração magnética assistida durante 20 minutos, com 0,8 g de folhas de oliveira utilizando solventes ecológicos - mistura de polipropilenoglicol (PPG), ácido láctico e água. Estes extratos são apropriados para usar diretamente em cosméticos, permitindo economizar tempo e energia que seriam necessários para evaporar solventes convencionais.

Assim, para além do extrato da folha da oliveira, a fase aquosa será composta por glicerina, como humectante, propilenoglicol como co-solvente, o metilparabeno como conservante e água purificada [109] [110] [111].

A fase oleosa é composta por esqualano, derivado estável do esqualeno e miristato de isopropilo, com propriedades emolientes e espessantes [88] [112].

A preparação da formulação consiste num método de emulsificação a quente (80°C) em que após fusão de ambas as fases separadamente, se adiciona a fase aquosa à fase oleosa e utiliza-se um misturador vertical para homogeneização. Adicionaram-se previamente, à fase oleosa, dois agentes emulsivos adequados de modo a estabilizar a emulsão.

Por último, poderá ser feito o ajuste do pH adicionando um ácido ou uma base, conforme necessário e também a adição de um aroma suave que remeta para a oliveira.

No fundo com a presença do extrato da folha de oliveira, na fase aquosa da formulação, esta irá beneficiar do forte potencial antioxidante dos compostos fenólicos presentes neste extrato, diminuindo os níveis intracelulares de espécies reativas de oxigénio. Por outro lado, este creme irá retardar o envelhecimento cutâneo ao prevenir o aparecimento dos sinais de envelhecimento cutâneo uma vez que estes compostos, como vimos anteriormente, possuem atividade inibitória da elastase e colagenase. Adicionalmente, devido às propriedades antimicrobianas do extrato, este pode atuar como reforço do conservante, o metilparabeno, contribuindo assim para a estabilidade da formulação.

A presença do esqualano na formulação, derivado hidrogenado do esqualeno que é facilmente absorvido pela pele, irá contribuir com as suas propriedades hidratantes, emolientes e reparadoras para uma pele hidratada e saudável.

Após preparar a formulação é crucial verificar a sua estabilidade, através de testes específicos, as suas características físico-químicas, especificações microbiológicas e o perfil toxicológico.

Perspetivas Futuras

Para que, na prática, tudo isto seja possível, é necessário explicar aos olivicultores as potencialidades destes compostos ativos em formulações cosméticas e apostar na investigação no sentido de comprovar estas potencialidade, nomeadamente através de estudos *in vivo*, e

desenvolver tecnologias e métodos cada vez mais eficazes, aptos para serem utilizados à escala industrial e capazes de ultrapassar algumas barreiras existentes.

Entre elas, a solubilidade de compostos fenólicos em água, que possibilita a remoção indesejável destes após o contacto das formulações, contendo estes compostos, com a água [94] ou a instabilidade oxidativa do óleo devido à elevada percentagem de insaturação dos ácidos gordos presentes [113].

Contudo, a utilização de estratégias tais como a microencapsulação de compostos nas formulações, que tem crescido nos últimos anos, de modo a colmatar estas falhas, permite à indústria obter produtos cosméticos cada vez com maior qualidade, eficácia e segurança.

Exige-se que no futuro, apenas os produtos devidamente controlados e certificados façam parte das escolhas diárias dos consumidores bem como das recomendações dos profissionais de saúde.

Conclusão

A sustentabilidade é o maior desafio que a humanidade enfrenta no século XXI. Todos os setores da atividade humana terão de se tornar sustentáveis e em particular, a agricultura, pois requer enormes recursos terrestres e hídricos e consiste numa das maiores fontes de poluição. A indústria do azeite tem crescido exponencialmente e gera cada vez mais resíduos que são descartados e impactam negativamente o meio ambiente. A maioria destes estão subvalorizados, embora apresentem uma boa fonte de compostos bioativos naturais que podem ser utilizados como ingredientes ativos em diversas áreas.

É certo que a indústria cosmética poderá representar uma solução lucrativa ao reciclar os subprodutos que seriam descartados uma vez que a sustentabilidade é, atualmente, uma questão também relevante para todos os produtos cosméticos e que é cada vez mais valorizada pelos consumidores. Além disso, o mercado cosmético está em constante crescimento, vendendo-se bilhões de produtos cosméticos por ano, sendo os mais consumidos os de cuidados com a pele.

Por outro lado, existe uma tendência para formulações cosméticas com ingredientes naturais que beneficiem por exemplo das propriedades antioxidantes naturais e foto protetoras para retardar o envelhecimento cutâneo ou das valiosas propriedades emolientes de alguns compostos naturais quando aplicados na pele. Isto revela, de facto, uma oportunidade para valorizar os compostos obtidos dos subprodutos do azeite e atuar de acordo com o modelo da economia circular.

Por último, é importante destacar a valiosa contribuição do farmacêutico no sentido de apresentar formulações conformes os padrões exigidos de qualidade farmacêutica e que vão ao encontro das expectativas dos consumidores.

Referências Bibliográficas

- [1] MALLAMACI, Rosanna *et al.* - Olive tree in circular economy as a source of secondary metabolites active for human and animal health beyond oxidative stress and inflammation. **Molecules**. . ISSN 14203049. 26:4 (2021). doi: 10.3390/molecules26041072.
- [2] DERMECHE, S. *et al.* - Olive mill wastes: Biochemical characterizations and valorization strategies. **Process Biochemistry**. . ISSN 13595113. 48:10 (2013) 1532–1552. doi: 10.1016/j.procbio.2013.07.010.
- [3] CRISOSTO, C. H.; FERGUSON, L.; NANOS, G. - **Olive (Olea europaea L.)**. [S.l.] : Woodhead Publishing Limited, 2011 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1533/9780857092618.63>>. ISBN 9780857090904.
- [4] BOSKOU, Dimitrios - **Olive Fruit, Table Olives, and Olive Oil Bioactive Constituents** [S.l.] : AOCS Press, 2015 Disponível em:<http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-63067-041-2.50007-0>>. ISBN 9781630670429.
- [5] ZHANG, Chengcheng *et al.* - Comparative Evaluation of the Phytochemical Profiles and Antioxidant Potentials of Olive Leaves from 32 Cultivars Grown in China. **Molecules**. . ISSN 14203049. 27:4 (2022). doi: 10.3390/molecules27041292.
- [6] NUNES, Andreia *et al.* - Investigations of olive oil industry by-products extracts with potential skin benefits in topical formulations. **Pharmaceutics**. . ISSN 19994923. 13:4 (2021) 1–21. doi: 10.3390/pharmaceutics13040465.
- [7] BLASI, Francesca *et al.* - Seasonal variations in antioxidant compounds of *Olea europaea* leaves collected from different Italian cultivars. **Journal of Applied Botany and Food Quality**. . ISSN 1439040X. 89:2016) 202–207. doi: 10.5073/JABFQ.2016.089.025.
- [8] JAPÓN-LUJÁN, R.; LUQUE-RODRÍGUEZ, J. M.; LUQUE DE CASTRO, M. D. - Dynamic ultrasound-assisted extraction of oleuropein and related biophenols from olive leaves. **Journal of Chromatography A**. . ISSN 00219673. 1108:1 (2006) 76–82. doi: 10.1016/j.chroma.2005.12.106.
- [9] BENINCASA, Cinzia *et al.* - Eco-friendly extraction and characterisation of nutraceuticals from olive leaves. **Molecules**. . ISSN 14203049. 24:19 (2019) 1–14. doi: 10.3390/molecules24193481.
- [10] TALHAOUI, Nassima *et al.* - Phenolic compounds in olive leaves: Analytical determination, biotic and abiotic influence, and health benefits. **Food Research**

International. . ISSN 18737145. 77:2015) 92–108. doi: 10.1016/j.foodres.2015.09.011.

[11] MIKROU, Theano *et al.* - Varietal and Geographical Discrimination of Greek Monovarietal Extra Virgin Olive Oils Based on Squalene, Tocopherol, and Fatty Acid Composition. **Molecules**. . ISSN 14203049. 25:17 (2020). doi: 10.3390/molecules25173818.

[12] OTERO, Paz *et al.* - Applications of by-products from the olive oil processing: Revalorization strategies based on target molecules and green extraction technologies. **Trends in Food Science and Technology**. . ISSN 09242244. 116:2021) 1084–1104. doi: 10.1016/j.tifs.2021.09.007.

[13] FOSCOLOU, Alexandra; CRITSELIS, Elena; PANAGIOTAKOS, Demosthenes - Olive oil consumption and human health: A narrative review. **Maturitas**. . ISSN 18734111. 118:October (2018) 60–66. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.10.013.

[14] ARESTA, Antonella *et al.* - Measurement of squalene in olive oil by fractional crystallization or headspace solid phase microextraction coupled with gas chromatography. **International Journal of Food Properties**. . ISSN 15322386. 23:1 (2020) 1845–1853. doi: 10.1080/10942912.2020.1833033.

[15] LUKIĆ, Marina; LUKIĆ, Igor; MOSLAVAC, Tihomir - Sterols and triterpene diols in virgin olive oil: A comprehensive review on their properties and significance, with a special emphasis on the influence of variety and ripening degree. **Horticulturae**. . ISSN 23117524. 7:11 (2021). doi: 10.3390/horticulturae7110493.

[16] LUCCI, Paolo *et al.* - Effect of the refining process on total hydroxytyrosol, tyrosol, and tocopherol contents of olive oil. **Foods**. . ISSN 23048158. 9:3 (2020) 1–11. doi: 10.3390/foods9030292.

[17] ALLOUCHE, Yosra *et al.* - Fruit quality and olive leaf and stone addition affect picual virgin olive oil triterpenic content. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. . ISSN 00218561. 57:19 (2009) 8998–9001. doi: 10.1021/jf902105h.

[18] SERRELI, Gabriele; DEIANA, Monica - Biological relevance of extra virgin olive oil polyphenols metabolites. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 7:12 (2018) 11–13. doi: 10.3390/antiox7120170.

[19] RODRÍGUEZ-LÓPEZ, Paloma *et al.* - Structure–biological activity relationships of extra-virgin olive oil phenolic compounds: Health properties and bioavailability. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 9:8 (2020) 1–17. doi: 10.3390/antiox9080685.

- [20] GIUFFRIDA, Daniele *et al.* - Pigments profile in monovarietal virgin olive oils from various Italian olive varieties. **Food Chemistry**. . ISSN 03088146. 124:3 (2011) 1119–1123. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.07.012.
- [21] MADUREIRA, Joana *et al.* - Applications of bioactive compounds extracted from olive industry wastes : A review. July (2021) 1–25. doi: 10.1111/1541-4337.12861.
- [22] SOUILEM, Safa *et al.* - **Olive oil production sector: Environmental effects and sustainability challenges** [S.l.] : Elsevier Inc., 2017 Disponível em :<http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-805314-0/00001-7>>. ISBN 9780128053140.
- [23] BARBULOVA, Ani; COLUCCI, Gabriella; APONE, Fabio - New trends in cosmetics: By-products of plant origin and their potential use as cosmetic active ingredients. **Cosmetics**. . ISSN 20799284. 2:2 (2015) 82–92. doi: 10.3390/cosmetics2020082.
- [24] FERRACANE, Antonio; TROPEA, Alessia; SALAFIA, Fabio - Production and maturation of soaps with non-edible fermented olive oil and comparison with classic olive oil soaps. **Fermentation**. . ISSN 23115637. 7:4 (2021). doi: 10.3390/fermentation7040245.
- [25] GORINI, Ilaria *et al.* - Olive oil in pharmacological and cosmetic traditions. **Journal of Cosmetic Dermatology**. . ISSN 14732165. 18:5 (2019) 1575–1579. doi: 10.1111/jocd.12838.
- [26] LIN, Tzu Kai; ZHONG, Lily; SANTIAGO, Juan Luis - Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 19:1 (2018). doi: 10.3390/ijms19010070.
- [27] MANZANARES, P. *et al.* - Processing of extracted olive oil pomace residue by hydrothermal or dilute acid pretreatment and enzymatic hydrolysis in a biorefinery context. **Renewable Energy**. . ISSN 18790682. 145:2020) 1235–1245. doi: 10.1016/j.renene.2019.06.120.
- [28] RODRIGUES, Francisca; PIMENTEL, Filipa B.; OLIVEIRA, M. Beatriz P. P. - Olive by-products: Challenge application in cosmetic industry. **Industrial Crops and Products**. . ISSN 09266690. 70:2015) 116–124. doi: 10.1016/j.indcrop.2015.03.027.
- [29] KISHIKAWA, Asuka *et al.* - Multiple biological effects of olive oil by-products such as leaves, stems, flowers, olive milled waste, fruit pulp, and seeds of the olive plant on skin. **Phytotherapy Research**. . ISSN 10991573. 29:6 (2015) 877–886. doi: 10.1002/ptr.5326.
- [30] RODRIGUES, Francisca; MOTA NUNES, Maria Antónia DA; PINTO OLIVEIRA, Maria

Beatriz Prior - **Applications of recovered bioactive compounds in cosmetics and health care products.** [S.l.] : Elsevier Inc., 2017 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-805314-0/00012-1>>. ISBN 9780128053140.

[31] AZZAM, Mohammed O. J.; HAZAIMEH, Saja A. - Olive mill wastewater treatment and valorization by extraction/concentration of hydroxytyrosol and other natural phenols. **Process Safety and Environmental Protection.** . ISSN 09575820. 148:2021) 495–523. doi: 10.1016/j.psep.2020.10.030.

[32] BERTIN, Lorenzo *et al.* - Recovery of high added value natural polyphenols from actual olive mill wastewater through solid phase extraction. **Chemical Engineering Journal.** . ISSN 13858947. 171:3 (2011) 1287–1293. doi: 10.1016/j.cej.2011.05.056.

[33] SCOMA, Alberto *et al.* - A physicochemical-biotechnological approach for an integrated valorization of olive mill wastewater. **Bioresource Technology.** . ISSN 09608524. 102:22 (2011) 10273–10279. doi: 10.1016/j.biortech.2011.08.080.

[34] LAFKA, Theodora Ioanna *et al.* - Phenolic and antioxidant potential of olive oil mill wastes. **Food Chemistry.** . ISSN 03088146. 125:1 (2011) 92–98. doi: 10.1016/j.foodchem.2010.08.041.

[35] EL-ABBASSI, Abdelilah; KHAYET, Mohamed; HAFIDI, Abdellatif - Micellar enhanced ultrafiltration process for the treatment of olive mill wastewater. **Water Research.** . ISSN 18792448. 45:15 (2011) 4522–4530. doi: 10.1016/j.watres.2011.05.044.

[36] PAGNANELLI, Francesca; VIGGI, Carolina Cruz; TORO, Luigi - Development of new composite biosorbents from olive pomace wastes. **Applied Surface Science.** . ISSN 01694332. 256:17 (2010) 5492–5497. doi: 10.1016/j.apsusc.2009.12.146.

[37] CEA PAVEZ, I., LOZANO-SÁNCHEZ, J., BORRÁS-LINARES, I., NUÑEZ, H., ROBERT, P., & SEGURA-CARRETERO, A. - Obtaining an Extract Rich in Phenolic Compounds. **Molecules.** 24:3108 (2019) 1–17.

[38] CHANIOTI, Sofia; TZIA, Constantina - Optimization of ultrasound-assisted extraction of oil from olive pomace using response surface technology: Oil recovery, unsaponifiable matter, total phenol content and antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology.** . ISSN 00236438. 79:2017) 178–189. doi: 10.1016/j.lwt.2017.01.029.

[39] ANTÓNIA NUNES, M. *et al.* - Olive pomace as a valuable source of bioactive compounds: A study regarding its lipid- and water-soluble components. **Science of the Total**

Environment. . ISSN 18791026. 644:2018) 229–236. doi: 10.1016/j.scitotenv.2018.06.350.

[40] GOLDSMITH, Chloe D. *et al.* - Ultrasound increases the aqueous extraction of phenolic compounds with high antioxidant activity from olive pomace. **LWT - Food Science and Technology**. . ISSN 00236438. 89:October 2017 (2018) 284–290. doi: 10.1016/j.lwt.2017.10.065.

[41] SUÁREZ, Manuel; ROMERO, Maria Paz; MOTILVA, Maria José - Development of a phenol-enriched olive oil with phenolic compounds from olive cake. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. . ISSN 00218561. 58:19 (2010) 10396–10403. doi: 10.1021/jf102203x.

[42] CABALLERO, Ashley S. *et al.* - Supercritical fluid extraction for enhancing polyphenolic compounds production from olive waste extracts. **Journal of Chemical Technology and Biotechnology**. . ISSN 10974660. 95:2 (2020) 356–362. doi: 10.1002/jctb.5907.

[43] XIE, Pujun *et al.* - Enhanced extraction of hydroxytyrosol, maslinic acid and oleanolic acid from olive pomace: Process parameters, kinetics and thermodynamics, and greenness assessment. **Food Chemistry**. . ISSN 18737072. 276:16 (2019) 662–674. doi: 10.1016/j.foodchem.2018.10.079.

[44] CHANIOTI, Sofia; TZIA, Constantina - Extraction of phenolic compounds from olive pomace by using natural deep eutectic solvents and innovative extraction techniques. **Innovative Food Science and Emerging Technologies**. . ISSN 14668564. 48:June (2018) 228–239. doi: 10.1016/j.ifset.2018.07.001.

[45] MAR CONTRERAS, María DEL *et al.* - Integrated process for sequential extraction of bioactive phenolic compounds and proteins from mill and field olive leaves and effects on the lignocellulosic profile. **Foods**. . ISSN 23048158. 8:11 (2019). doi: 10.3390/foods8110531.

[46] MEDINA, Eduardo *et al.* - Characterization of bioactive compounds in commercial olive leaf extracts, and olive leaves and their infusions. **Food and Function**. . ISSN 2042650X. 10:8 (2019) 4716–4724. doi: 10.1039/c9fo00698b.

[47] AMEER, Kashif; SHAHBAZ, Hafiz Muhammad; KWON, Joong Ho - Green Extraction Methods for Polyphenols from Plant Matrices and Their Byproducts: A Review. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**. . ISSN 15414337. 16:2 (2017) 295–315. doi: 10.1111/1541-4337.12253.

[48] CLODOVEO, Maria Lisa *et al.* - Innovative Extraction Technologies for Development of Functional Ingredients Based on Polyphenols from Olive Leaves. **Foods**. . ISSN 23048158. 11:1

(2022). doi: 10.3390/foods11010103.

[49] CHEMAT, Farid; VIAN, Maryline Abert; CRAVOTTO, Giancarlo - Green extraction of natural products: Concept and principles. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 13:7 (2012) 8615–8627. doi: 10.3390/ijms13078615.

[50] PANJA, Palash - Green extraction methods of food polyphenols from vegetable materials. **Current Opinion in Food Science**. . ISSN 22147993. 23:2018) 173–182. doi: 10.1016/j.cofs.2017.11.012.

[51] RODRÍGUEZ, Guillermo *et al.* - Olive stone an attractive source of bioactive and valuable compounds. **Bioresource Technology**. . ISSN 09608524. 99:13 (2008) 5261–5269. doi: 10.1016/j.biortech.2007.11.027.

[52] HASSEN, Imed; CASABIANCA, Hervé; HOSNI, Karim - Biological activities of the natural antioxidant oleuropein : Exceeding the expectation – A mini-review. **Journal of Functional Foods**. . ISSN 1756-4646. 18:2015 (2020) 926–940. doi: 10.1016/j.jff.2014.09.001.

[53] ZHENG, Yudong *et al.* - An updated review on the potential antineoplastic actions of oleuropein. **Phytotherapy Research**. . ISSN 10991573. 36:1 (2022) 365–379. doi: 10.1002/ptr.7325.

[54] LIU, Yanhong; MCKEEVER, Lindsay C.; MALIK, Nasir S. A. - Assessment of the antimicrobial activity of olive leaf extract against foodborne bacterial pathogens. **Frontiers in Microbiology**. . ISSN 1664302X. 8:FEB (2017) 1–8. doi: 10.3389/fmicb.2017.00113.

[55] TSOUMANI, Maria *et al.* - Acute administration of the olive constituent, oleuropein, combined with ischemic postconditioning increases myocardial protection by modulating oxidative defense. **Free Radical Biology and Medicine**. . ISSN 18734596. 166:November 2020 (2021) 18–32. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.02.011.

[56] SARBISHEGI, Maryam *et al.* - The neuroprotective effects of hydro-alcoholic extract of olive (*Olea europaea* L.) leaf on rotenone-induced Parkinson's disease in rat. **Metabolic Brain Disease**. . ISSN 15737365. 33:1 (2018) 79–88. doi: 10.1007/s11011-017-0131-0.

[57] HADRICH, Fatma *et al.* - Evaluation of hypocholesterolemic effect of oleuropein in cholesterol-fed rats. **Chemico-Biological Interactions**. . ISSN 18727786. 252:2016) 54–60. doi: 10.1016/j.cbi.2016.03.026.

[58] PORTO, Andrea DA *et al.* - The pivotal role of oleuropein in the anti-diabetic action of the mediterranean diet: A concise review. **Pharmaceutics**. . ISSN 19994923. 14:1 (2022).

doi: 10.3390/pharmaceutics14010040.

[59] ZHENG, Shujuan; HUANG, Kunlun; TONG, Tao - Efficacy and Mechanisms of Oleuropein in Mitigating Diabetes and Diabetes Complications. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. . ISSN 15205118. 69:22 (2021) 6145–6155. doi: 10.1021/acs.jafc.1c01404.

[60] HERMANS, Michel P. *et al.* - Supplementation effect of a combination of olive (*Olea europaea* L.) leaf and fruit extracts in the clinical management of hypertension and metabolic syndrome. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 9:9 (2020) 1–15. doi: 10.3390/antiox9090872.

[61] NANI, A. *et al.* - Antioxidant and Anti-Inflammatory Potential of Polyphenols. **Molecules**. 26:985 (2021) 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules26040985>

[62] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient: OLEUROPEIN - Em Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=96932>.

[63] BABU, A. K. *et al.* - Review of leaf drying: Mechanism and influencing parameters, drying methods, nutrient preservation, and mathematical models. **Renewable and Sustainable Energy Reviews**. . ISSN 18790690. 90:April (2018) 536–556. doi: 10.1016/j.rser.2018.04.002.

[64] CÖR ANDREJČ, Darija *et al.* - The Effect of Drying Methods and Extraction Techniques on Oleuropein Content in Olive Leaves. **Plants**. . ISSN 22237747. 11:7 (2022). doi: 10.3390/plants11070865.

[65] MARTÍNEZ-NAVARRO, Esther M. *et al.* - Development and validation of an HPLC-DAD method for determination of oleuropein and other bioactive compounds in olive leaf by-products. **Journal of the Science of Food and Agriculture**. . ISSN 10970010. 101:4 (2021) 1447–1453. doi: 10.1002/jsfa.10758.

[66] CÁDIZ-GURREA, María De La Luz *et al.* - Olive fruit and leaf wastes as bioactive ingredients for cosmetics—a preliminary study. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 10:2 (2021) 1–18. doi: 10.3390/antiox10020245.

[67] MIRALLES, Pablo; CHISVERT, Alberto; SALVADOR, Amparo - Determination of hydroxytyrosol and tyrosol by liquid chromatography for the quality control of cosmetic products based on olive extracts. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**. . ISSN 1873264X. 102:2014) 157–161. doi: 10.1016/j.jpba.2014.09.016.

[68] MOUGIOU, Niki *et al.* - Expression of hydroxytyrosol and oleuropein biosynthetic genes are correlated with metabolite accumulation during fruit development in olive, *Olea europaea*,

cv. Koroneiki. **Plant Physiology and Biochemistry**. . ISSN 09819428. 128:May (2018) 41–49. doi: 10.1016/j.plaphy.2018.05.004.

[69] FUCCELLI, Raffaella; FABIANI, Roberto; ROSIGNOLI, Patrizia - Hydroxytyrosol exerts anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a mouse model of systemic inflammation. **Molecules**. . ISSN 14203049. 23:12 (2018). doi: 10.3390/molecules23123212.

[70] CRISANTE, Fernanda *et al.* - Antioxidant hydroxytyrosol-based polyacrylate with antimicrobial and antiadhesive activity versus *Staphylococcus epidermidis*. **Advances in Experimental Medicine and Biology**. . ISSN 22148019. 901:2016) 25–36. doi: 10.1007/5584_2015_5013.

[71] IMRAN, Muhammad *et al.* - Antitumor Perspectives of Oleuropein and Its Metabolite Hydroxytyrosol: Recent Updates. **Journal of Food Science**. . ISSN 17503841. 83:7 (2018) 1781–1791. doi: 10.1111/1750-3841.14198.

[72] BULOTTA, Stefania *et al.* - Beneficial effects of the olive oil phenolic components oleuropein and hydroxytyrosol: Focus on protection against cardiovascular and metabolic diseases. **Journal of Translational Medicine**. . ISSN 14795876. 12:1 (2014) 1–9. doi: 10.1186/s12967-014-0219-9.

[73] RODRÍGUEZ-MORATÓ, Jose *et al.* - Potential role of olive oil phenolic compounds in the prevention of neurodegenerative diseases. **Molecules**. . ISSN 14203049. 20:3 (2015) 4655–4680. doi: 10.3390/molecules20034655.

[74] BERTELLI, Matteo *et al.* - Hydroxytyrosol: A natural compound with promising pharmacological activities. **Journal of Biotechnology**. . ISSN 18734863. 309:December 2019 (2020) 29–33. doi: 10.1016/j.jbiotec.2019.12.016.

[75] CATINELLA, Giorgia *et al.* - Efficient 2-Step Enzymatic Cascade for the Bioconversion of Oleuropein into Hydroxytyrosol. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 11:2 (2022). doi: 10.3390/antiox11020260.

[76] PAPAGEORGIOU, Costas S. *et al.* - High-Yield Production of a Rich-in-Hydroxytyrosol Extract from Olive (*Olea europaea*) Leaves. **Antioxidants**. 11:6 (2022) 1042. doi: 10.3390/antiox11061042.

[77] ESTHER, Martínez Navarro M. *et al.* - Oleuropein degradation kinetics in olive leaf and its aqueous extracts. **Antioxidants**. . ISSN 20763921. 10:12 (2021). doi: 10.3390/antiox10121963.

- [78] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient: HYDROXYTYROSOL - [s.d.] [Consult. 18 jul. 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&iid=90395
- [79] ABATE, Mario *et al.* - Keratinocytes migration promotion, proliferation induction, and free radical injury prevention by 3-hydroxytyrosol. **International Journal of Molecular Sciences**. . ISSN 14220067. 22:5 (2021) 1–14. doi: 10.3390/ijms22052438.
- [80] AVOLA, Rosanna *et al.* - Hydroxytyrosol from olive fruits prevents blue-light-induced damage in human keratinocytes and fibroblasts. **Journal of Cellular Physiology**. . ISSN 10974652. 234:6 (2019) 9065–9076. doi: 10.1002/jcp.27584.
- [81] GUO, W. *et al.* - The Protective Effects of Hydroxytyrosol Against UVB-induced DNA Damage in HaCaT cells. **Phytotherapy Research**. . ISSN 1099-1573. 22:4 (2010) 544–549. doi: 10.1002/ptr.
- [82] GHANBARI, Rahele *et al.* - **Valuable nutrients and functional bioactives in different parts of olive (Olea europaea L.)-A review**. ISBN 9248923054.
- [83] MARTÍNEZ-BEAMONTE, Roberto *et al.* - Could squalene be an added value to use olive by-products? **Journal of the Science of Food and Agriculture**. . ISSN 10970010. 100:3 (2020) 915–925. doi: 10.1002/jsfa.10116.
- [84] POPA, Ovidiu *et al.* - Methods for obtaining and determination of squalene from natural sources. **BioMed Research International**. . ISSN 23146141. 2015:2015). doi: 10.1155/2015/367202.
- [85] HUANG, Zih Rou; LIN, Yin Ku; FANG, Jia You - Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: Potential uses in cosmetic dermatology. **Molecules**. . ISSN 14203049. 14:1 (2009) 540–554. doi: 10.3390/molecules14010540.
- [86] BOURIAKOVA, Alexandra *et al.* - Techno-economic evaluation of squalene recovery from oil deodorizer distillates. **Chemical Engineering Research and Design**. . ISSN 02638762. 154:2020) 122–134. doi: 10.1016/j.cherd.2019.12.003.
- [87] CIRIMINNA, Rosaria *et al.* - Catalytic Hydrogenation of Squalene to Squalane. **Organic Process Research and Development**. . ISSN 1520586X. 18:9 (2014) 1110–1115. doi: 10.1021/op5002337.
- [88] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient:

SQUALANE - [s.d.]. [Consult. 20 jul. 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=38226

[89] BORJAN, Dragana *et al.* - Microbiological and Antioxidant Activity of Phenolic Compounds in Olive Leaf Extract. **Molecules (Basel, Switzerland)**. . ISSN 14203049. 25:24 (2020). doi: 10.3390/molecules25245946.

[90] NUNES, M. Antónia *et al.* - Influence of Olive Pomace Blending on Antioxidant Activity: Additive, Synergistic, and Antagonistic Effects. **Molecules (Basel, Switzerland)**. . ISSN 14203049. 26:1 (2020). doi: 10.3390/molecules26010169.

[91] POSADINO, Anna Maria *et al.* - Antioxidant properties of olive mill wastewater polyphenolic extracts on human endothelial and vascular smooth muscle cells. **Foods**. . ISSN 23048158. 10:4 (2021). doi: 10.3390/foods10040800.

[92] SILVA, Anne C. P. DA *et al.* - Photoprotection assessment of olive (*Olea europaea* L.) leaves extract standardized to oleuropein: In vitro and in silico approach for improved sunscreens. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**. . ISSN 18732682. 193:January (2019) 162–171. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2019.03.003.

[93] GALANAKIS, Charis M.; TSATALAS, Philippos; GALANAKIS, Ioannis M. - Implementation of phenols recovered from olive mill wastewater as UV booster in cosmetics. **Industrial Crops and Products**. . ISSN 09266690. 111:April 2017 (2018) 30–37. doi: 10.1016/j.indcrop.2017.09.058.

[94] GALANAKIS, Charis M.; TSATALAS, Philippos; GALANAKIS, Ioannis M. - Phenols from olive mill wastewater and other natural antioxidants as UV filters in sunscreens. **Environmental Technology and Innovation**. . ISSN 23521864. 9:2018) 160–168. doi: 10.1016/j.eti.2017.12.002.

[95] SCHLUPP, Peggy *et al.* - Effects of a phenol-enriched purified extract from olive mill wastewater on skin cells. **Cosmetics**. . ISSN 20799284. 6:2 (2019). doi: 10.3390/COSMETICS6020030.

[96] NUNES, Maria Antónia *et al.* - Chemical composition and antimicrobial activity of a new olive pomace functional ingredient. **Pharmaceuticals**. . ISSN 14248247. 14:9 (2021) 1–14. doi: 10.3390/ph14090913.

[97] LIYANAARACHCHI, Gavini Dilkhushi *et al.* - Tyrosinase, elastase, hyaluronidase,

inhibitory and antioxidant activity of Sri Lankan medicinal plants for novel cosmeceuticals. **Industrial Crops and Products**. . ISSN 09266690. 111:November 2017 (2018) 597–605. doi: 10.1016/j.indcrop.2017.11.019.

[98] XU, Yongbing; CHEN, Guilin; GUO, Mingquan - Potential Anti-aging Components From *Moringa oleifera* Leaves Explored by Affinity Ultrafiltration With Multiple Drug Targets. **Frontiers in Nutrition**. 9:May (2022) 1–13. doi: 10.3389/fnut.2022.854882.

[99] LI, Huifang *et al.* - Dietary polyphenol oleuropein and its metabolite hydroxytyrosol are moderate skin permeable elastase and collagenase inhibitors with synergistic cellular antioxidant effects in human skin fibroblasts. **International Journal of Food Sciences and Nutrition**. . ISSN 14653478. 73:4 (2022) 460–470. doi: 10.1080/09637486.2021.1996542.

[100] ZOFIA, Nizioł Łukaszewska *et al.* - Comparison of the Antiaging and Protective Properties of Plants from the Apiaceae Family. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**. . ISSN 19420994. 2020:2020). doi: 10.1155/2020/5307614.

[101] MARIJAN, Marijan *et al.* - Optimization of Bioactive Phenolics Extraction and Cosmeceutical Activity of Eco-Friendly Polypropylene-Glycol–Lactic-Acid-Based Extracts of Olive Leaf. **Molecules**. . ISSN 14203049. 27:2 (2022). doi: 10.3390/molecules27020529.

[102] ANGELIS, Apostolis *et al.* - Phytochemical analysis of olive flowers' hydroalcoholic extract and in vitro evaluation of tyrosinase, elastase and collagenase inhibition activity. **Fitoterapia**. . ISSN 18736971. 143:April (2020). doi: 10.1016/j.fitote.2020.104602.

[103] ASSES, Nedra *et al.* - Biodegradation of different molecular-mass polyphenols derived from olive mill wastewaters by *Geotrichum candidum*. **International Biodeterioration and Biodegradation**. . ISSN 09648305. 63:4 (2009) 407–413. doi: 10.1016/j.ibiod.2008.11.005.

[104] ROIG, A.; CAYUELA, M. L.; SÁNCHEZ-MONEDERO, M. A. - An overview on olive mill wastes and their valorisation methods. **Waste Management**. . ISSN 0956053X. 26:9 (2006) 960–969. doi: 10.1016/j.wasman.2005.07.024.

[105] MAURO, Maria Domenica DI *et al.* - Sugars and minerals enriched fraction from olive mill wastewater for promising cosmeceutical application: Characterization, in vitro and in vivo studies. **Food and Function**. . ISSN 2042650X. 8:12 (2017) 4713–4722. doi: 10.1039/C7FO01363A.

[106] LIN, Meei Hua; KHNYKIN, Denis - Fatty acid transporters in skin development, function

and disease. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids**. . ISSN 13881981. 1841:3 (2014) 362–368. doi: 10.1016/j.bbalip.2013.09.016.

[107] VIOLA, Publio; VIOLA, Marzia - Virgin olive oil as a fundamental nutritional component and skin protector. **Clinics in Dermatology**. . ISSN 0738081X. 27:2 (2009) 159–165. doi: 10.1016/j.clindermatol.2008.01.008.

[108] WANITPHAKDEEDECHA, Rungsima; NG, Janice Natasha C. - Efficacy of olive leaf extract – containing cream for facial rejuvenation : A pilot study. April (2020) 1662–1666. doi: 10.1111/jocd.13457.

[109] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient: GLYCERIN - [s.d.]. [Consult. 26 ago. 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=34040

[110] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient: PROPYLEN GLYCOL - [s.d.]) [Consult. 26 ago. 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=37269

[111] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient: METHYLPARABEN - [s.d.]. [Consult. 26 ago. 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=35342

[112] European Commission. Cosmetic Ingredients Database - COSING - Ingredient: ISOPROPYL MYRISTATO - [s.d.]. [Consult. 26 ago. 2022]. Disponível em: https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details_v2&id=34699

[113] MOTA, Ana Henriques *et al.* - Design and evaluation of novel topical formulation with olive oil as natural functional active. **Pharmaceutical Development and Technology**. . ISSN 10979867. 23:8 (2018) 794–805. doi: 10.1080/10837450.2017.1340951.

[114] HANANI, Nurul - Série Gestão de Resíduos. **An Automated Irrigation System Using Arduino Microcontroller**. 3:May (2018) 2–6. [https://doi.org/10.1016/S0713-2743\(06\)80003-6](https://doi.org/10.1016/S0713-2743(06)80003-6)

- [115] Os muitos benefícios do extrato de folha de oliveira. [Consult. 22 ago. 2022] Disponível em: <https://www.superpharmacy.com.au/blog/the-many-benefits-of-olive-leaf-extract>
- [116] Skinceuticals®, **Phyto Corrective Gel** [Consult. 25 ago. 2022] Disponível em: <https://www.skinceuticals.com/phyto-corrective-gel-635494114003.html#tab=description>
- [117] Skinceuticals®, **Phyto Corrective Mask** [Consult. 25 ago. 2022] Disponível em: <https://www.skinceuticals.com/phyto-corrective-mask-3606000436640.html#tab=visible-results>
- [118] Apivita®, Express Beauty - Creme de rosto exfoliante [Consult. 24 ago. 2022] Disponível em: <https://www.apivita.com/portugal/creme-de-rosto-para-esfoliac-o-profunda-10-22-44-159.html>
- [119] The Ordinary®, **100% Plant-Derived Squalane** [Consult. 16 ago. 2022] Disponível em: <https://theordinary.com/en-us/100-plant-derived-squalane-face-oil-100398.html>
- [120] Filorga®, Creme **Skin Unify** [Consult. 25 ago. 2022] Disponível em: <https://pt.filorga.com/produto/skin-unify/>
- [121] Caudalie®, **Sérum Luminosidade Antimanchas Vinoperfect** [Consult. 25 ago. 2022] Disponível em: <https://pt.caudalie.com/serum-luminosidade-antimanchas-vinoperfect-324.html>
- [122] Flor da oliveira. Disponível em: https://www.flickr.com/photos/scrap_el/4365796711