



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

BRUNA GONÇALVES

**HIDROGEL FORMADOR DE FILME COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PARA
USO TÓPICO CONTRA O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

FLORIANÓPOLIS
2019

BRUNA GONÇALVES

**HIDROGEL FORMADOR DE FILME COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PARA
USO TÓPICO CONTRA O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso como
requisito para conclusão do Curso de
Graduação em Farmácia da Universidade
Federal de Santa Catarina.

Orientadora: Prof. Dra. Angela Machado de
Campos

FLORIANÓPOLIS
2019

BRUNA GONÇALVES

**HIDROGEL FORMADOR DE FILME COM ATIVIDADE ANTIOXIDANTE PARA
USO TÓPICO CONTRA O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do Título de “Farmacêutica”, e aprovado em sua forma final pelo Programa de Graduação em Farmácia.

Florianópolis, 20 de novembro de 2019.

Prof.^a Marení Rocha Farias, Dr.^a

Coordenadora do Curso

Banca Examinadora:

Prof.^a Angela Machado de Campos, Dr.^a

Orientadora

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Bianca Ramos Pezzini, Dr.^a

Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Simone Gonçalves Cardoso, Dr.^a

Universidade Federal de Santa Catarina

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre apoiaram minhas escolhas e me incentivaram em todos os momentos.

Ao meu namorado, por todo carinho e companheirismo.

Aos professores, por todos os ensinamentos que me permitiram amadurecimento e paixão pelo curso.

À minha querida orientadora, pela orientação neste trabalho, apoio e amizade.

Aos colegas do Laboratório de Farmacotécnica, por me acolherem e fazer com que me sentisse em casa.

Muito obrigada!

RESUMO

O mercado de cosméticos, principalmente a área relacionada ao envelhecimento facial, cresce a cada ano, exigindo o desenvolvimento de novos produtos e tecnologias para o combate e prevenção desse. Entre os ativos mais promissores para este fim destacam-se os antioxidantes, cuja função é neutralizar os efeitos nocivos causados pelos radicais livres, principais agentes que contribuem para o envelhecimento do organismo. Atualmente, as formas farmacêuticas mais utilizadas para veiculação de ativos antioxidantes são as semissólidas, como géis, cremes e pomadas. Neste cenário, os sistemas formadores de filme surgem como alternativas interessantes a estas formulações, mostrando-se eficazes na permeação de ativos na pele quando comparados às formulações semissólidas tradicionais. Assim, o objetivo deste trabalho foi compreender o envelhecimento da pele e suas possíveis formas de combate e prevenção com a utilização de ativos antioxidantes, bem como o funcionamento das formulações de hidrogéis formadores de filme, comparando suas principais características aos sistemas semissólidos. Após pesquisas nas bases de dados relevantes da área foi confirmada uma importante tendência na utilização de antioxidantes em formulações *anti-aging* e as vantagens dos hidrogéis formadores de filme frente às preparações utilizadas com mais frequência para esses produtos.

Palavras-chave: antioxidantes; envelhecimento cutâneo; radicais livres; *anti-aging*; hidrogel; sistemas formadores de filme; hidrogéis formadores de filme.

ABSTRACT

The cosmetics market, highlighted the area related to skin aging, grows every year, requiring the development of new products and technologies to combat and prevent this. One of the most promising actives for this purpose are antioxidants, whose function is to neutralize the harmful effects caused by free radicals, the main agents that contributing to the aging. Nowadays, the most commonly used cosmetical forms for the delivery of antioxidant actives are semisolids, such as gels, creams and ointments. In this situation, film-forming systems appear as interesting alternatives to these formulations, proving to be effective in the permeation of skin actives when compared to them. The objective of this work was to understand the skin aging and the possible ways of treatment and prevention with the use of antioxidant actives as well as the behavior of the formulations of film forming hydrogels, comparing their main characteristics to semisolid systems. The bibliographic research confirmed the trend in the use of antioxidants in anti-aging formulations and the advantages of film-forming hydrogels over the most frequently used preparations for these products.

Keywords: antioxidants; skin aging; free radicals; *anti-aging*; hydrogel; film-forming systems; film-forming hydrogels.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
2 OBJETIVOS	10
2.1 Objetivos Gerais.....	10
2.2 Objetivos Específicos.....	10
3 JUSTIFICATIVA	11
4 METODOLOGIA	12
Capítulo 1	13
5 DESENVOLVIMENTO	14
5.1 Características da pele humana.....	14
5.2 Processo de envelhecimento cutâneo.....	16
5.3 Radicais Livres.....	18
5.4 Antioxidantes.....	20
Capítulo 2	25
5.5 Passagem de ativos pela pele.....	26
5.6 Hidrogéis Formadores de Filme.....	28
5.7 Funcionamento dos Hidrogéis Formadores de Filme.....	29
5.8 Formulação de Hidrogéis Formadores de Filme.....	34
5.8.1 Ativos.....	35
5.8.2 Solventes.....	35
5.8.3 Plastificantes.....	36
5.8.4 Polímeros.....	36
5.9 Comparação com sistemas de liberação utilizados em produtos anti-idade.....	38
5.9.1 Cremes.....	39
5.9.2 Géis.....	39
5.9.3 Pomadas.....	40

5.9.4 Óleos.....	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43

1 INTRODUÇÃO

A busca do ser humano por uma vida cada vez mais saudável e prolongada tem levado ao aumento da procura por produtos e procedimentos cosméticos, a fim de retardar o envelhecimento e dar um aspecto hidratado e viçoso à pele (JASKI; LOTÉRIO; DA SILVA, 2014).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), em 2017, a expectativa média de vida do brasileiro ao nascer foi de 76 anos de idade, levando a um maior tempo de vida na velhice e, conseqüentemente, a procura por atenuantes deste processo (IBGE, 2018).

O envelhecimento é um processo que ocorre natural e gradativamente, sendo caracterizado por um conjunto de alterações que levam ao aparecimento de rugas, aspereza, flacidez e falta de pigmentação em determinadas áreas pele. Essas alterações ocorrem devido a fatores intrínsecos, naturais ao envelhecimento, e fatores extrínsecos, que podem acelerar esse processo, diminuindo as defesas antioxidantes endógenas e, assim, aumentando os níveis de radicais livres (LAVERS, 2017; TOBIN, 2017).

Os radicais livres são átomos ou moléculas em sua maioria derivados do oxigênio molecular diatômico, que possuem um elétron desemparelhado, tornando-os extremamente instáveis e reativos. Quando presentes em grande quantidade geram o chamado estresse oxidativo, levando à possível oxidação das estruturas biológicas. Como a pele da face está suscetível ao O₂ fornecido pela circulação sanguínea e é comumente exposta a fatores ambientais, está sujeita a um alto nível de estresse oxidativo, ressaltando a importância da utilização de produtos cosméticos para prevenção e tratamento de seus efeitos (SANTO; ZHU; LI, 2016).

Na tentativa de contornar e retardar o processo de envelhecimento, muitos produtos comercializados pela indústria cosmética têm como ativo os antioxidantes, que consistem em átomos ou moléculas com a capacidade de inibir ou reduzir reações não desejadas provocadas pelo oxigênio. Sendo assim, essas substâncias podem doar um elétron aos radicais livres, neutralizando-os e prevenindo seus efeitos nocivos (SANTO; ZHU; LI, 2016; VIZZOTTO, 2017).

Os antioxidantes podem ser veiculados em diversas formas farmacêuticas, com finalidade de uso tópico. Como exemplo temos a vitamina C, antioxidante muito conhecido e utilizado atualmente para reduzir os sinais do envelhecimento cutâneo, está presente em cremes hidratantes faciais, sérums, tônicos, emulsões, loções, géis, entre outros (SANTO; ZHU; LI,

2016; VIZZOTTO, 2017). Segundo a Farmacopeia Brasileira, um gel se caracteriza por ser uma “forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal”. Sendo assim, os géis são formados a partir do surgimento de estruturas tridimensionais que limitam o movimento do líquido, por reticulação ou associação de partículas quando em contato com um solvente específico (FERREIRA, 2017; BRASIL, 2019).

Juntamente com soluções e emulsões, os géis têm a capacidade de se tornarem sistemas formadores de filme, os quais apresentam vantagens em relação à outras formas farmacêuticas, como: flexibilização da dosagem, coloração discreta, secagem e formação de filme de forma rápida, maior tempo de retenção na região de aplicação e resistência ao atrito, contribuindo para maior adesão e sucesso ao tratamento (KATHE; KATHPALIA, 2017).

Este trabalho foi dividido em dois capítulos: “Características da Pele e Envelhecimento Cutâneo” e “Hidrogéis e Outras Formulações para Aplicação Tópica de Substâncias com Atividade Antioxidante”. Sendo que nesse foram abordadas as características de cada camada da pele, bem como o envelhecimento cutâneo causado pelos radicais livres e a ação dos antioxidantes endógenos e exógenos nesse processo e neste, foram apresentadas as formulações de hidrogéis e hidrogéis formadores de filme, discutindo as vantagens da utilização de hidrogéis formadores de filme quando comparados a outras formulações para substâncias ativas antioxidantes de administração tópica.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

- Realizar uma revisão da literatura sobre o processo de envelhecimento cutâneo, bem como a ação dos antioxidantes utilizados em produtos cosméticos com a finalidade de retardar os efeitos dos radicais livres e discutir as vantagens da utilização de hidrogéis formadores de filme quando comparados a outras formulações para substâncias ativas antioxidantes de administração tópica.

2.2 Objetivos Específicos

- Estudar os aspectos relacionados ao processo de envelhecimento da pele humana;
- Apresentar o processo de oxidação e a sua relação com o envelhecimento cutâneo;
- Identificar os principais ativos antioxidantes utilizados em produtos cosméticos disponíveis no mercado;
- Revisar estudos de desenvolvimento tecnológico de hidrogéis formadores de filme de uso cosmético com ênfase na identificação dos excipientes utilizados;
- Discutir as vantagens da utilização de gel formador de filme em produtos cosméticos *anti-aging*.

3 JUSTIFICATIVA

A pele é constituída de uma porção de origem mesodérmica, a derme, e uma porção de origem ectodérmica, a epiderme. Sua espessura pode variar dependendo da região do corpo, apresentando em quase toda a sua extensão cerca de 1 a 2 mm e é responsável pela regulação da temperatura do organismo, síntese de vitamina D, excreção e absorção de substâncias, barreira à luz, temperatura, microrganismos, entre outros (TORTORA; DERRICKSON, 2016). Com o passar do tempo, a pele vai sofrendo alterações em sua estrutura e funcionalidade, causadas por fatores intrínsecos e extrínsecos, que se manifestam na forma de rugas, aspereza, flacidez e falta de pigmentação, bem como na capacidade de exercer as funções descritas acima (LAVERS, 2017).

Os sistemas formadores de filme são interessantes alternativas quando pensamos em aplicação tópica de ativos cosméticos. Quando aplicado sobre a pele ocorre a evaporação do solvente, restando no local um filme residual de caráter fino e flexível. Assim, o filme tem a capacidade de manter o ativo em contato com a pele por um maior período de tempo, aumentando também, a retenção de água (KATHE; KATHPALIA, 2017).

Tendo em vista a grande preocupação da população com o envelhecimento da pele, principalmente da face, foi proposto neste trabalho uma revisão da literatura que abordou os temas: envelhecimento cutâneo, com foco no papel dos ativos antioxidantes na prevenção e atenuação dos efeitos causados pelos radicais livres; sistemas formadores de filme, abordando o que são estes sistemas, suas características e vantagens quando relacionados ao tema em questão e as vantagens da utilização de hidrogéis formadores de filme como veículos para ativos antioxidantes.

4 METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos originais e revisões, teses e livros utilizando as bases de dados PubMed, Research Gate, Scielo, Science Direct e meio eletrônico utilizando as palavras-chave: “antioxidantes”, “envelhecimento cutâneo”, “radicais livres”, “*anti-aging*”, “hidrogel”, “sistemas formadores de filme” e “hidrogéis formadores de filme”.

Priorizaram-se trabalhos publicados entre os anos de 2015 e 2019, sendo que alguns considerados significativos fora deste período também foram utilizados. A seleção foi realizada pela leitura dos resumos, buscando aqueles que mais se relacionavam com o tema proposto. Após a coleta, realizou-se uma leitura aprofundada para posterior revisão e discussão.

Capítulo 1

Características da pele e envelhecimento cutâneo

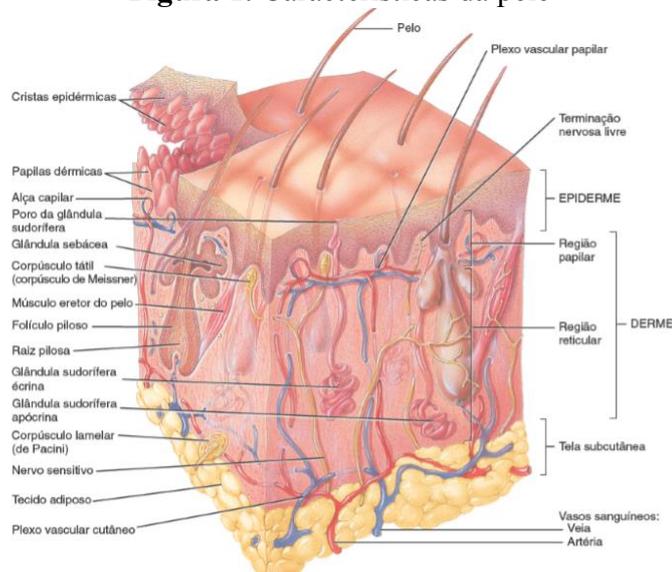
5 DESENVOLVIMENTO

5.1 Características da pele humana

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, ocupando uma área de cerca de 2 m² com peso de 4,5 a 5 kg em indivíduos adultos. A pele mantém a homeostasia do organismo, sendo responsável por inúmeras funções como termorregulação, barreira física, química e biológica, excreção e absorção de substâncias, síntese de vitamina D e balanço hídrico (RIBEIRO; LEAL; JEUNON, 2017; GINAT; CIPRIANI, 2018; TORTORA; DERRICKSON, 2016).

A pele humana pode ser dividida em três camadas (figura 1): epiderme, composta por epitélio escamoso estratificado queratinizado; derme, constituída por tecido conjuntivo e hipoderme, também conhecida como tela subcutânea, formada por tecido conjuntivo frouxo e adiposo. A hipoderme, dependendo do autor, pode ou não ser considerada parte da pele (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Figura 1. Características da pele



Fonte: TORTORA; DERRICKSON (2016)

A hipoderme ou tela subcutânea separa a pele do tecido muscular e armazena a maioria dos triglicerídeos do organismo, funcionando como camada de isolamento contra a perda de calor, protetora dos músculos ao trauma físico, modeladora da superfície corporal, fixadora de órgãos e reserva de energia (TORTORA; DERRICKSON, 2016; CESTARI, 2018).

Sendo a segunda camada da pele, a derme é formada em sua maioria por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, terminações nervosas e fibroblastos, contendo fibras elásticas e

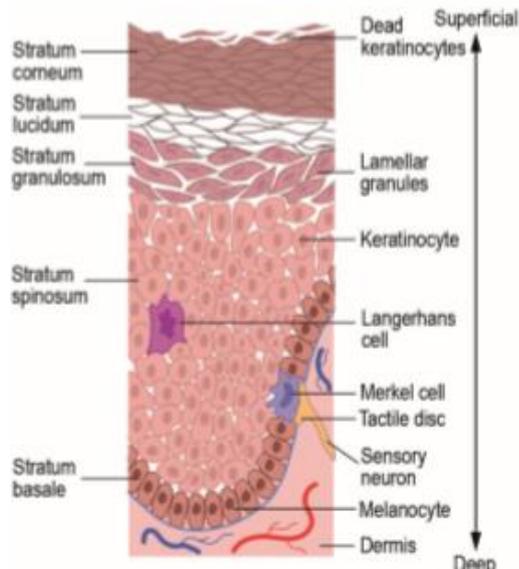
colágenas. As fibras colágenas e elásticas são responsáveis por dar à pele resistência à tração e manter sua elasticidade. Os fibroblastos presentes na derme possuem inúmeras funções como: produção de colágeno e elastina; glicosaminoglicanos, como ácido hialurônico, dermatan sulfato e heparan sulfato, que retêm água, dão volume à pele e suporte para a comunicação entre células (BAUMANN, 2018). Por sua rica vascularização, a derme é responsável pelo fornecimento de nutrientes para a epiderme, além de proporcionar resistência, elasticidade e tônus à pele (TORTORA; DERRICKSON, 2016).

Por fim, a epiderme (figura 2), camada mais externa, é formada por tecido epitelial estratificado, isenta de vasos sanguíneos e pode ser dividida em cinco camadas (TORTORA; DERRICKSON, 2016; CESTARI, 2018; LAVERS, 2017):

- Camada basal: camada em contato direto com a derme, composta por queratinócitos arranjados em uma única fileira com a capacidade de multiplicação, melanócitos, células táteis (responsáveis pela sensação de toque) e células de Langerhans (auxiliam o sistema imune no reconhecimento e destruição de microrganismos). Estas células, com exceção das últimas, sofrem mitose e tomam o lugar das células mortas das camadas mais superficiais da epiderme.
- Camada espinhosa: formada por 8 a 10 camadas de queratinócitos, que se tornam achatados à medida que se aproximam da superfície, sendo alguns com capacidade de divisão. Estas células são ligadas por desmossomos, glicoproteínas e lipoproteínas.
- Camada granulosa: composta por poucas camadas de queratinócitos em processo de apoptose, que possuem grânulos de querato-hialina e lamelares. Esses são precursores da queratina e estes possuem conteúdo lipídico responsável pela formação de uma barreira semipermeável na camada córnea.
- Camada lúcida: a camada lúcida está presente nos lábios e em locais onde a pele é mais espessa, como planta dos pés e palmas das mãos, caracterizando-se por ser uma camada fina com células achatadas e transparentes entre as camadas granulosa e córnea.
- Camada córnea (estrato córneo): Como camada mais superficial da pele está o estrato córneo, camada não viável da epiderme, constituída por células conhecidas como corneócitos. Estas células são formadas a partir do processo de cornificação, que transforma os queratinócitos em células córneas, achatadas e secas. Após esse processo as células mortas se desprendem e são substituídas por novas células (turn over celular). Esta barreira protetora possui proteínas que proporcionam resistência; antioxidantes, que protegem as células contra a ação dos radicais livres; uma bicamada lipídica que

evita a perda de água; células do sistema imune; peptídeos antimicrobianos e sua microbiota natural. Em função de sua estrutura em forma de “tijolo e argamassa”, a camada córnea limita a penetração de ativos na pele (ENGELHARDT, 2015; BAUMANN, 2018).

Figura 2. Características da Epiderme



Fonte: LAVERS (2017)

Como estruturas anexas à pele estão as glândulas (sebáceas e sudoríparas) e pelos. As glândulas sebáceas são responsáveis pela produção de sebo, agindo como lubrificante dos pelos, barreira à perda de água e ação bactericida e antifúngica. As glândulas sudoríparas são responsáveis pela produção do suor, podendo ser divididas em glândulas sudoríparas écrinas e glândulas sudoríparas apócrinas. As glândulas sudoríparas écrinas auxiliam na termorregulação produzindo suor hipotônico enquanto que as glândulas sudoríparas apócrinas são responsáveis pela produção do suor apócrino, causador de odor desagradável quando exposto a bactérias. Os pelos estão localizados entre a derme e a epiderme, sendo formados por células epidérmicas queratinizadas mortas ligadas por proteínas extracelulares. Sua principal função é a proteção das áreas onde estão localizados, participando também da sensibilidade a toques leves (TORTORA; DERRICKSON, 2016; LAVERS, 2017).

5.2 Processo de envelhecimento cutâneo

O envelhecimento é um processo natural dos seres vivos, sendo imutável independente do indivíduo. Causador de diversas alterações locais como afinamento, perda da elasticidade,

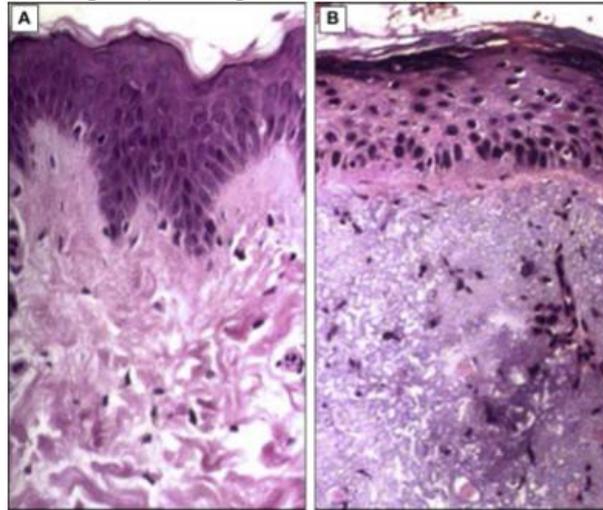
fragilidade e aparecimento de linhas de expressão e rugas, o envelhecimento cutâneo pode ser classificado de duas maneiras: envelhecimento intrínseco (envelhecimento cronológico) e envelhecimento extrínseco (LAVERS, 2017).

O envelhecimento cronológico, como diz o nome, ocorre de forma natural devido à passagem do tempo e está relacionado a fatores genéticos, afetando todo o organismo de maneira homogênea e similar. As alterações ocasionadas pelo envelhecimento intrínseco variam conforme o tipo de pele e etnia, caracterizando-se principalmente pela diminuição dos mastócitos dérmicos, retardando a resposta local a possíveis lesões e inflamações; diminuição de fibroblastos e na produção de colágeno, causando a perda da elasticidade da pele; afinamento da junção dermo-epidérmica, tornando a pele mais sensível e dificultando a troca de nutrientes entre as camadas. O envelhecimento intrínseco gera alterações de forma lenta, sendo quase imperceptível até que se atinja uma idade avançada, com posterior aparecimento de rugas finas, perda da elasticidade da pele, aspecto áspero e seco, além de palidez no local (TOBIN, 2017).

Quando falamos em envelhecimento extrínseco nos referimos ao processo de envelhecimento da pele causado por fatores externos, relacionados principalmente ao ambiente ao qual o organismo é exposto. Este tipo de envelhecimento ocorre devido a fatores como alimentação, fumo, prática de exercícios físicos e principalmente exposição solar. Segundo Tobin, cerca de 80 % do envelhecimento facial ocorre devido à exposição crônica à radiação UV. Os raios UVA penetram mais profundamente na pele e causam danos no tecido conjuntivo da derme, podendo aumentar o risco de desenvolvimento de câncer de pele, enquanto os raios UVB penetram na epiderme gerando queimaduras de pele e aspereza, além de serem os maiores causadores de dano direto ao DNA, induzindo inflamação e imunossupressão. Os raios UVA indiretamente também causam danos ao DNA, lipídios e proteínas através da formação de radicais livres. Segundo Tobin, alguns estudos mostram que os sinais do envelhecimento extrínseco já podem ser percebidos aos 15 anos de idade em peles claras, podendo variar dependendo do grau de exposição (TOBIN, 2017).

A nível microscópico, as mudanças causadas pelo fotoenvelhecimento se destacam na derme e epiderme. Nessa ocorre a destruição das fibras colágenas e elásticas e diminuição da matriz extracelular, e nesta observa-se afinamento da camada espinhosa, diminuição da junção dermo-epidérmica juntamente com perda de sua estrutura (HAN; CHIEN; KANG, 2014).

Figura 3. Comparação de pele normal (A) e fotoenvelhecida (B)



Fonte: HAN, CHIEN, KANG (2014)

O dano causado à pele pelo envelhecimento é significativamente diminuído quando utilizada a prevenção, mas pode ser levemente revertido se tratado com produtos cosméticos destinados a este fim. A principal forma de prevenção é feita pela proteção à radiação UV, incluindo fontes artificiais, com uso de protetores solares e roupas protetoras, diminuindo a chegada de radiação UVA e UVB às camadas da pele e, conseqüentemente, retardando seus efeitos nocivos. O tratamento para o envelhecimento consiste na utilização de produtos cosméticos e tratamentos estéticos como peelings, microagulhamentos, entre outros (HAN; CHIEN; KANG, 2014).

5.3 Radicais Livres

Existem diversas teorias que tentam explicar o processo de envelhecimento do organismo, dentre elas, uma das mais completas, é a teoria dos radicais livres. Os radicais livres são átomos ou moléculas extremamente instáveis e reativos que possuem um ou mais elétrons desemparelhados em sua estrutura, podendo ser oxidantes ou redutores devido à sua capacidade de doar ou receber elétrons de outras moléculas. Esses podem ser produzidos pelo próprio organismo (origem endógena) em processos relacionados ao metabolismo (reações de oxidação na mitocôndria, sistemas que envolvem o citocromo P450 e no processo de fagocitose, por exemplo) ou por fontes exógenas (exposição ao fumo, poluição, luz do sol, álcool e metais pesados) (SANTO; ZHU; LI, 2016).

Segundo Santo e colaboradores (2016), um radical livre dura apenas alguns milissegundos devido à sua rápida reação com moléculas próximas como proteínas, ácidos nucleicos e lipídeos. Além disso, quando interage com moléculas que não são radicais livres,

ocorre uma reação em cadeia que transforma esta molécula em um outro radical. A reação em cadeia termina quando dois radicais livres reagem entre si, fazendo com que os elétrons desemparelhados formem uma ligação covalente (SANTO; ZHU; LI, 2016).

Embora o termo “radicais livres” seja amplamente utilizado para descrever estas espécies, a terminologia “espécies reativas” engloba todas as espécies (incluindo as citadas anteriormente) que são reativas devido à sua instabilidade, mas que não necessariamente possuem um elétron desemparelhado em sua estrutura, fazendo com que o termo espécies reativas (ERs) seja mais utilizado, como exemplo as espécies reativas de nitrogênio (ERNs) e espécies reativas de oxigênio (EROs), destacando estas. Neste trabalho os termos “radicais livres” e “espécies reativas” serão utilizados como sinônimos, para facilitar a explicação e leitura (SANTO; ZHU; LI, 2016).

Naturalmente, estas moléculas são produzidas durante o metabolismo celular ou em resposta a citocinas, xenobióticos e bactérias, sendo geradas em algumas estruturas intracelulares, como por exemplo na mitocôndria. Durante o transporte de elétrons, cerca de 1 a 3% destes se perdem, tornando a mitocôndria a principal fonte endógena de espécies reativas (SANTO; ZHU; LI, 2016; VIZZOTTO, 2017).

As espécies reativas de oxigênio de maior importância são (SANTO; ZHU; LI, 2016; VIZZOTTO, 2017):

- Superóxido ($O_2^{\bullet-}$): o superóxido é uma espécie radicalar, formada no processo de transporte de elétrons na mitocôndria e retículo endoplasmático e na fagocitose. Segundo Vizzoto, a capacidade de oxidação do radical superóxido não causa danos diretos ao DNA, mas produz espécies reativas de oxigênio secundárias.
- Peróxido de hidrogênio (H_2O_2): consiste em um não-radical, por não possuir elétrons livres em sua estrutura. No organismo atua na sinalização celular e defesa contra organismos patogênicos (pela oxidação de resíduos de cisteína). O H_2O_2 tem baixa reatividade, mas tem a capacidade de ser convertido em radicais OH, espécie mais reativa derivada do oxigênio.
- Hidroxil ($\bullet OH$): o radical hidroxil possui o menor tempo de meia vida e é o mais reativo entre as espécies reativas de oxigênio. É extremamente significativo pois não há antioxidantes enzimáticos capazes de eliminá-lo.

Em um organismo saudável e jovem existe um equilíbrio entre as espécies oxidantes e antioxidantes. No entanto, com o passar dos anos e com a combinação entre o processo de envelhecimento intrínseco e extrínseco, este equilíbrio não se mantém facilmente. Em grande quantidade, em função da diminuição de espécies antioxidantes ou aumento exacerbado das

espécies oxidantes, é gerado o estresse oxidativo, levando à possível oxidação das estruturas biológicas (RUIVO, 2014).

O estresse oxidativo está relacionado a diversas patologias e efeitos indesejados no organismo como mutação, carcinogênese, inflamação e envelhecimento. Em nível celular, essas alterações consistem em danos na membrana celular, lipídios, proteínas, RNA e DNA. A produção de espécies reativas está diretamente relacionada com o envelhecimento, tanto extrínseco quanto intrínseco, que, quando acumulados, além de todos os efeitos deletérios citados anteriormente, levam à falha de produção de importantes componentes celulares pelos queratinócitos e fibroblastos. Estudos mostram que o estresse oxidativo celular causado pelos radicais livres leva à degradação do colágeno e acúmulo de elastina, levando ao envelhecimento da pele (SBD, 2017).

Por outro lado, segundo Mironczuk-Chodakowska e colaboradores (2017), alguns estudos mostram que o estresse oxidativo é necessário para manter as funções adequadas no organismo humano no que diz respeito aos mecanismos de defesa contra patógenos no sistema imune inato. De qualquer forma, em relação à pele e ao envelhecimento celular, o estresse oxidativo se destaca por suas características prejudiciais. Na tentativa de atenuar os efeitos maléficos dos radicais livres e espécies reativas, o organismo possui como sistema de defesa uma série de substâncias com capacidade antioxidante (MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2017).

5.4 Antioxidantes

A fim de manter o equilíbrio entre espécies oxidantes e antioxidantes, o corpo humano possui como mecanismo de defesa os antioxidantes. Antioxidantes são substâncias com a capacidade de diminuir ou evitar danos causados por moléculas com atividade oxidativa, prevenindo, diminuindo ou reparando seus efeitos deletérios (SANTO; ZHU; LI, 2016; VIZZOTTO, 2017).

Essas moléculas podem ser originadas no próprio organismo, chamados de antioxidantes endógenos, agindo de forma enzimática e não-enzimática, ou podem ser oriundos do ambiente externo, como os antioxidantes provenientes da dieta. Exemplos de antioxidantes endógenos enzimáticos estão representados na tabela 1 (SANTO; ZHU; LI, 2016; VIZZOTTO, 2017; MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2017):

Quadro 1. Antioxidantes endógenos enzimáticos

Superóxido Dismutase	Metaloproteína encontrada nas células aeróbicas. Catalisa a quebra do radical superóxido em peróxido de hidrogênio (que é menos reativo e pode ser degradado por outras enzimas) e oxigênio.
Catalase	Encontrada nos eritrócitos, baço, rins e fígado, esta molécula catalisa a quebra do peróxido de hidrogênio em O ₂ e água.
Grupo Glutathiona	Maior defesa antioxidante do organismo. O grupo é formado pela glutathiona reduzida (GSH) e enzimas como a glutathiona peroxidase (GPx). A glutathiona peroxidase precisa de GSH para catalisar a reação de redução de H ₂ O ₂ em água. Após a catalisação, duas moléculas de GSH formam uma molécula de glutathiona oxidada (GSSG). Esta molécula sofre ação da glutathiona redutase (GR) para retornar ao seu estado ativo reduzido (GSH). GPx é uma família de enzimas com a capacidade de catalisar a redução do peróxido de hidrogênio à água.

Fonte: Adaptado de VIZZOTTO (2017) e OLIVEIRA; SCHOFFEN (2010)

Antioxidantes endógenos não enzimáticos consistem em proteínas inter e extracelulares como ceruloplasmina, ferritina, transferrina e albumina, que inibem a formação de novas espécies reativas. No plasma há uma frequente atividade entre íons metálicos, que pode levar a um processo de oxidação pela possibilidade de reação com o peróxido de hidrogênio e consequente catalisação da formação de espécies reativas de oxigênio. As proteínas antioxidantes têm a capacidade de se ligar a íons metálicos, atuando como um inibidor da formação de radicais livres (MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2017). Exemplos de antioxidantes não-enzimáticos estão representados na tabela 2 livres (MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2017).

Quadro 2. Antioxidantes endógenos não enzimáticos

Transferrina	Proteína presente no plasma sanguíneo que leva o ferro absorvido no intestino até a medula óssea. Tem a capacidade de diminuir a quantidade de íons de ferro livre no organismo, evitando assim, a catalisação de peróxido de hidrogênio a outros radicais.
Ferritina	Função de armazenar o ferro absorvido pelo corpo, diminuindo a quantidade de ferro livre e assim como a transferrina, evitando a formação de espécies reativas.
Ceruloplasmina	É uma glicoproteína, presente em diversos tecidos do corpo, capaz de carregar cerca de 95% do cobre no sangue e converter íons ferrosos em íons férricos, prevenindo a formação de radicais hidroxil.
Mioglobina	Responsável por armazenar oxigênio nas células musculares, possuindo também, ação contra o radical óxido nítrico e peróxido de hidrogênio.
Metalotioneína	Está relacionada com o controle da concentração de íons como zinco e cobre no organismo.
Coenzima Q10	Está presente principalmente na cadeia respiratória na mitocôndria. Sua forma reduzida é considerada um antioxidante ao oxigênio molecular e outros radicais livres. Tem ação de redução do alfa-tocoferol oxidado, sendo que sua forma reduzida também possui características antioxidantes
Ácido Úrico	Gerado no metabolismo das purinas, o ácido úrico tem atividade antioxidante contra diversos radicais como o hidroxil, além de uma provável atividade contra o dióxido de nitrogênio e íons carbonato. Esse composto também tem a capacidade de se ligar íons de ferro e cobre. Segundo Mironczuk-Chodakowska e colaboradores (2017), o ácido úrico pode adiar a inativação das enzimas superóxido dismutase.
Melatonina	Atua como um regulador de enzimas antioxidantes, prevenindo a formação de grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio na mitocôndria. Além disso, pode influenciar na diminuição do estresse oxidativo, estimulando a atividade de enzimas antioxidantes e simulando antioxidantes endógenos.

Fonte: Desenvolvido pelo autor

Antioxidantes exógenos consistem em moléculas adquiridas do meio externo. Na dermatologia, essas substâncias podem ser administradas principalmente pela via oral ou tópica. O uso de antioxidantes na cosmetologia é um método complementar de tratamento do envelhecimento celular e deve ser combinado com outros fatores, como a prevenção à exposição a raios UV e alimentação equilibrada, para gerar efeitos satisfatórios (ADDOR, 2017).

Diversas substâncias podem ser utilizadas como antioxidantes na prevenção e atenuação do envelhecimento celular. Entre as moléculas mais utilizadas para esta finalidade destacam-se as apresentadas no quadro 3 (ADDOR, 2017; INFINITY PHARMA, 2017, 2014; ALJUFFALI *et al.*, 2015; MIRONCZUK-CHODAKOWSKA; WITKOWSKA; ZUJKO, 2018; DINIZ, 2015):

Quadro 3. Antioxidantes utilizados contra o envelhecimento

Vitamina C	Vitamina hidrossolúvel que estimula a produção de colágeno, possui efeito clareador de manchas, fotoprotetor, auxilia na hidratação e cicatrização do tecido. O ácido ascórbico tem atividade antioxidante contra alguns radicais, como o hidroxil. Além disso, a vitamina C ajuda no reparo da vitamina E oxidada.
Vitamina E	Sendo uma substância lipossolúvel, o termo “vitamina E” é geralmente utilizado para se referir a um grupo de compostos, os tocoferóis. O mais ativo isômero é o alfa-tocoferol, com a capacidade de neutralizar o oxigênio livre na membrana das células e prevenir a peroxidação lipídica, controlando o número de radicais livres.
Vitamina A	A vitamina A pode auxiliar na inibição dos danos causados por radiação UV e estimular a renovação celular, melhorando o aspecto geral da pele e atenuando as características do envelhecimento cutâneo.
Coenzima Q10	A Coenzima Q10 possui caráter lipossolúvel. Quando aplicada sobre a pele inibe a peroxidação lipídica e estimula o sistema imunológico na epiderme. É utilizada em formulações cosméticas como antioxidante e renovador celular.
Carotenóides	Carotenóides são um grupo de antioxidantes de característica hidrofóbica, que podem ser divididos em carotenos (betacaroteno, alfacaroteno e gamacaroteno) e xantófilas (astaxantina, cantaxantina, luteína e zexantina). As três formas isoméricas, quando ingeridas, são convertidas a vitamina A no intestino. O betacaroteno é o mais ativo das três formas, tendo a função de eliminação de radicais livres por absorver alguns comprimentos de onda da radiação UV quando em contato com a pele.
Polifenóis	Polifenóis consistem em um amplo grupo de moléculas encontrados em sua maioria em plantas. Ainda parcialmente desconhecido, os mecanismos de ação antioxidantes destas substâncias incluem a prevenção da oxidação do LDL (prevenindo a aterosclerose e doenças cardiovasculares), efeito protetor à diabete e carcinogênese quando utilizados pela via oral. Quando utilizados na via tópica, os polifenóis têm a capacidade de reduzir o grupo hidroxila aromático e atuar contra diversos radicais, como superóxido, hidroxila e óxido nítrico.

Fonte: Desenvolvido pelo autor

Um levantamento feito por Sathler (2018), analisou os cinco ativos mais presentes em produtos cosméticos antienvhecimento procedentes de três empresas relevantes no Brasil (Avon, Natura e Boticário) juntamente com a empresa Skinceuticals (devido a seu alto número de produtos com esta finalidade). Como resultado, foi observado que três dos cinco ativos eram ativos antioxidantes (vitamina C, Extrato de Pinho Negro, Ácido Ferúlico), mostrando a importância e destaque destes na prevenção ao envelhecimento celular (SATHLER, 2018).

Quadro 4. Função de ativos antioxidantes encontrados em produtos das empresas Avon, Natura, O Boticário e Skinceuticals

Vitamina C	Extrato de Pinho Negro	Ácido Ferúlico
Estimula síntese de colágeno e elastina, sendo capaz de diminuir os danos causados por radicais livres	Contém polifenóis com ação antioxidante como catequinas e taxifolinas. Estimula a produção de colágeno e elastina.	Composto fenólico antioxidante de baixa toxicidade e atividade fotoprotetora

Fonte: Adaptado de SATHLER (2018)

Os antioxidantes de aplicação tópica com a finalidade de tratar e prevenir o envelhecimento cutâneo estão presentes em diversas formas cosméticas. Estas serão abordadas no próximo capítulo, dando foco à formulação de hidrogel formador de filme.

Capítulo 2

**Hidrogéis e outras formulações para aplicação tópica
de substâncias com atividade antioxidante**

5.5 Permeação cutânea

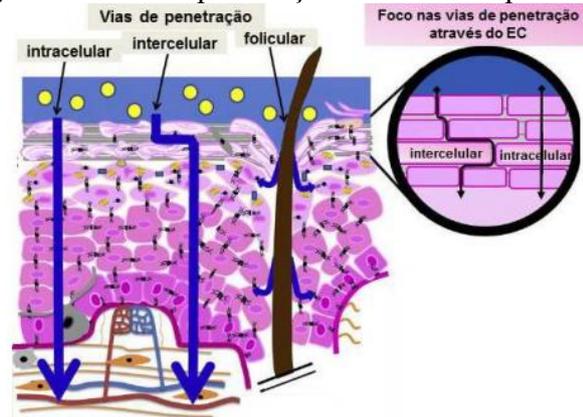
A via transdérmica é uma via de administração de fármacos através da pele com finalidade de absorção sistêmica ou distribuição local, evitando assim, limitações presentes em outras vias de administração. No entanto, considerando que uma das principais funções da pele é de impedir a passagem de substâncias, tanto no sentido de impedir a entrada de agentes nocivos ao organismo como a perda de moléculas endógenas, a permeação/absorção de substâncias aplicadas sobre a pele é sempre limitada. No caso dos agentes cosméticos, de maneira geral a absorção sistêmica é indesejada, mas pode haver necessidade de permeação destas substâncias até camadas mais profundas da pele (SOARES *et al.*, 2015; ALVES, 2015).

Segundo Soares e colaboradores (2015) a penetração de ativos pela pele pode ocorrer de três formas: pela via intracelular ou transcelular, passando através das células do estrato córneo; pela via intercelular, penetrando pelos espaços entre as células ou pela via transfolicular, que utiliza os anexos da pele, como folículos pilosos e glândulas sudoríparas para facilitar a permeação da substância.

A escolha da via de penetração varia de acordo com as características das substâncias. Moléculas de caráter lipofílico têm preferência pela via intercelular, contornando os corneócitos, enquanto moléculas hidrofílicas têm afinidade pela via transcelular. A via transfolicular tem sido utilizada principalmente para o transporte de íons e moléculas de tamanho elevado (ALVES, 2015).

No entanto, segundo Engelhardt (2015), atualmente a via preferencialmente utilizada para difusão de ativos pela pele é a via intercelular. Este fato ocorre devido principalmente à dificuldade de a molécula permear nos corneócitos pela via transcelular pelo alto grau de compactação de suas proteínas intercelulares e pela limitada área coberta por pelos para administração transfolicular (os folículos ocupam cerca de 0,1 % da área superficial da pele) (ENGELHARDT, 2015).

Figura 5. Vias de penetração de ativos na pele



Fonte: SILVA (2016)

A passagem de ativos através da pele pode ocorrer em três etapas, dependendo do seu sítio de ação. A penetração consiste na passagem da substância pelo estrato córneo para chegar a outras camadas da epiderme e assim exercer seu efeito ou para que ocorra a permeação desta, passando pelas camadas da epiderme e alcançando a derme para que atinja a circulação ocorrendo a absorção. Sendo assim, um ativo que exerce atividade local deve penetrar na pele para sua ação, enquanto substâncias de ação sistêmica devem seguir as três etapas citadas anteriormente para que atinjam os vasos sanguíneos e exerçam assim seu efeito (ALVES, 2015; SILVA, 2016).

A penetração de um ativo no estrato córneo ocorre por difusão passiva e pode ser explicada pela primeira Lei de Fick (equação 1):

Equação 1 – 1ª Lei de Fick

$$J = \frac{D_m C_{s,m}}{L} \cdot \frac{C_v}{C_{s,v}}$$

Onde:

J = fluxo;

D_m = coeficiente de difusão do ativo na membrana;

C_{s,m} = solubilidade do ativo na membrana;

C_{s,v} = solubilidade do ativo no veículo;

C_v = concentração do ativo no veículo;

L = espessura da membrana.

Sendo assim, o fluxo do ativo através do estrato córneo pode ser aumentado com a saturação deste em seu veículo, com o aumento do coeficiente de difusão do ativo pela membrana através de veículos desorganizadores do estrato córneo ou pelo aumento da solubilidade do ativo na membrana com veículos que aumentem sua solubilidade no estrato córneo (SILVA, 2016).

5.6 Hidrogéis Formadores de Filme

A crescente preocupação da população com o envelhecimento da face têm gerado um aumento na busca por produtos e procedimentos cosméticos para atenuar e prevenir seus efeitos. Com esta grande busca por produtos eficazes e de fácil aplicação, é imprescindível a pesquisa de novas alternativas para formulações tipicamente usadas para este fim. Hidrogéis formadores de filme são uma opção aos veículos tradicionalmente utilizados na via tópica. Consistem em formulações de caráter transparente, facilmente aplicáveis, formadores de uma película fina e de rápida secagem, de fácil remoção e que pode ficar em contato com a pele por um período de tempo maior do que outras formas farmacêuticas. Além disso, a película formada tem uma boa aderência à pele, é flexível e não pegajosa, diminuindo o risco de transferência dos ativos para roupas e outras pessoas caso haja contato (KARKI *et al.*, 2016; KATHE; KATHPALIA, 2017). As vantagens da utilização de hidrogéis formadores de filme está representada no quadro 5.

Quadro 5. Vantagens da Utilização de Hidrogéis Formadores de Filme

Hidrogel Formador de Filme
Fácil aplicação
Permite incorporação de grande quantidade de ativo
Estado de atividade termodinâmica máxima
Incolor
Flexível
Não pegajoso
Não transfere para roupas
Rápida secagem
Boa aderência à pele
Pode ficar em contato com a pele por mais tempo
Filme protetor
Resistente à tração

Fonte: Desenvolvido pelo Autor

5.7 Funcionamento dos Hidrogéis Formadores de Filme

Segundo a Farmacopeia Brasileira, 6ª ed (2019), géis são definidos como:

Forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (um sistema no qual partículas de dimensão coloidal – tipicamente entre 1 nm e 1 mm – são distribuídas uniformemente através do líquido) e pode conter partículas suspensas (BRASIL, 2019).

Os hidrogéis são géis com grande quantidade de água em sua composição, acrescidos de polímeros de caráter hidrofílico, formando redes tridimensionais constituídas por um ou mais monômeros. Estas redes são criadas por reticulação (formação de rede) a partir de ligações químicas ou interações físicas. Esses são conhecidos como hidrogéis químicos ou permanentes, pois suas ligações (como covalentes ou iônicas) não podem ser desfeitas facilmente e estes são chamados de hidrogéis físicos ou temporários, que, ao contrário dos anteriores, são formados por ligações físicas, como forças de van der Waals e ligações de hidrogênio, que podem ser desfeitas através de um estímulo externo (KATE; KATHPALIA, 2017; PATEL; JOSHI, 2019).

Por causa dessas características, o hidrogel possui alta hidrofiliabilidade, sendo capaz de absorver uma grande quantidade de água (este fato ocorre devido à presença de grupos funcionais hidrofílicos ligados a seu esqueleto polimérico) e insolubilidade, dada pelo grau de entrelaçamento de suas redes poliméricas. Em função da quantidade de água retida em sua formulação, os hidrogéis possuem flexibilidade similar ao tecido, sendo candidatos interessantes a aplicações tópicas (PATEL; JOSHI, 2019).

Os hidrogéis podem ser classificados de diversas formas, levando em consideração sua composição, tipos de reticulação, aparência física, carga elétrica, entre outros. Algumas classificações relevantes são (PATEL; JOSHI, 2019):

- Quanto à sua composição;
- De acordo com o tipo de ligação;
- Quanto à sua fonte de obtenção

Quanto à sua composição:

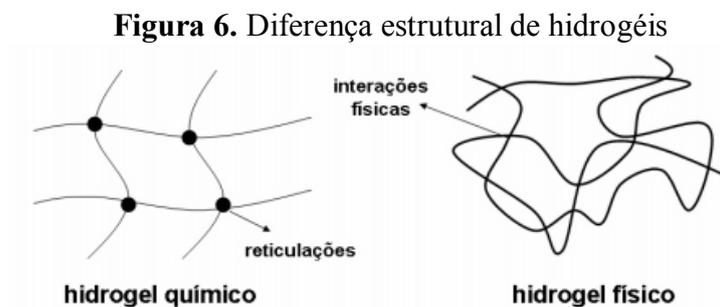
Esta classificação diz respeito aos polímeros utilizados na formulação do hidrogel, podendo ser (PATEL; JOSHI, 2019):

- Homopoliméricos: constituídos por apenas uma espécie de monômeros de caráter hidrofílico

- Copoliméricos: possuem em sua formulação duas ou mais espécies de monômeros, sendo que no mínimo um deles deve ser hidrofílico
- Redes poliméricas interpenetrantes: junção de dois ou mais polímeros em forma de rede, sendo que cada rede é formada por apenas um tipo de polímero
- Redes poliméricas semi-interpenetrantes: combinação de dois ou mais polímero, sendo que um deve estar em forma de rede e o outro em forma linear.

Quanto ao tipo de ligação:

As ligações responsáveis pela formação da estrutura em forma de rede presente nos hidrogéis são chamadas reticulações. Estas podem ser físicas ou químicas, gerando hidrogéis de mesmo nome (figura 6). Os hidrogéis físicos são formados por ligações físicas, como interações iônicas, hidrofóbicas e ligações de hidrogênio, sendo reversíveis e de caráter não-tóxico. Enquanto isso, hidrogéis químicos são formados por ligações covalentes, consideradas permanentes. Em decorrência de suas ligações, estas formulações são mais estáveis e resistentes, mas ao contrário dos hidrogéis físicos, podem apresentar toxicidade (ESLAHI; ABDORAHIM; SIMCHI, 2016).



Fonte: NOBRE (2016)

Segundo Ullah e colaboradores (2015), há um crescente interesse na utilização de hidrogéis de ligações físicas. Na preparação deste tipo de hidrogel a ligação que forma sua estrutura é física, portanto não há necessidade de utilizar agentes reticulantes. Por outro lado, nos hidrogéis químicos, é necessária a adição de agentes reticulantes químicos para a formação de reticulações. O uso destes tem mostrado efeito na integridade de alguns ativos e possível toxicidade, havendo assim, uma preferência pelo uso do hidrogel físico (ULLAH *et al*, 2015).

Quanto a fonte de obtenção:

Dentre os agentes utilizados para formação de um hidrogel estão os polímeros naturais, como polissacarídeos, polipeptídeos, polinucleotídeos e os polímeros sintéticos, que podem ser subdivididos em diversos grupos, conforme pode ser visualizado nos quadros 6 e 7 (NOBRE, 2016).

Quadro 6. Polímeros naturais

Polissacarídeos	Polipeptídios	Polinucleotídeos
Ác. Hialurônico, quitina, quitosano, dextrano, celulose, agarose, pectina e alginato	Colágeno, gelatina, elastina e fibrina	Ác. Desoxirribonucleico (DNA) e ác. ribonucleico (RNA)

Fonte: NOBRE (2016)

Quadro 7. Polímeros sintéticos

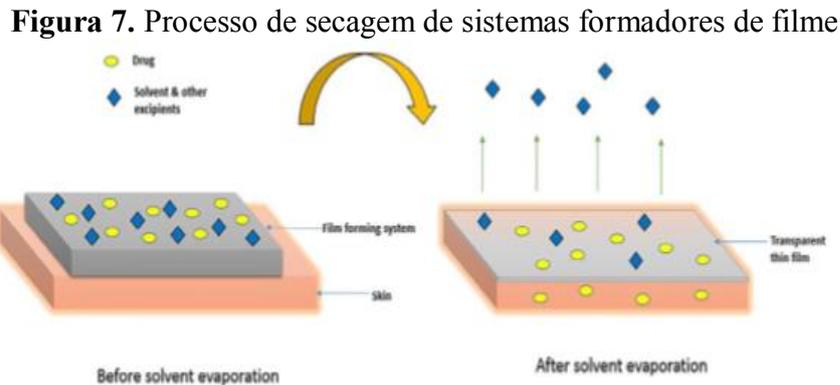
Poliésteres alifáticos	Ác. polilático, ác. poliglicólico, ácido (polilático-co-glicólico), poli (hidroxilbutirano), policaprolactona, poli (propileno fumarato), ác. polimático-beta, poli (dioxanos)
Polianidridos	Ác. polisebácio, ác. poliadípico, ác. poli tereftálico e vários copolímeros
Poliamidas	Poli (carbonatos de imino), poliaminoácidos
Polímero a base de fósforo	Polifosfatos, polifosfonatos, polifosfazenos
Polímeros acrílicos	Polimetacrilatos, poli (metacrilato de metilo), poli (2-hidroxietil metacrilato)
Outros	Poli (acrilatos de ciano), poliuretanos, poli (orto ésteres), poli (etilenoglicol), poliacetais, poli (dihidropiranos), poli (vinil acetato), álcool polivinílico, poloxâmeros, poloxamina

Fonte: NOBRE (2016)

Os hidrogéis tem características semelhantes ao tecido vivo, pois possui capacidade de intumescimento quando em contato com água e fluidos biológicos; alta permeabilidade; não tóxico; permite incorporação e liberação controlada de ativos de diferentes polaridades, possuindo vantagens que o tornam atrativo para aplicações farmacêuticas (NOBRE, 2016).

Dentre as formulações às quais podem ser aplicados os hidrogéis, estão os sistemas formadores de filme. Quando o hidrogel formador de filme é aplicado sobre a pele, ocorre a

evaporação do solvente, formando um filme fino e transparente que mantém o ativo em contato com a região. No local, a concentração do fármaco aumenta à medida que o solvente evapora. Assim, pode ocorrer um estado de saturação ou supersaturação do ativo (figura 7) (KATHE; KATHPALIA, 2017).



Fonte: KATHE; KATHPALIA (2017)

Para aumentar o fluxo de uma determinada substância através da pele, esta deve estar em sua atividade termodinâmica máxima (WILLIAMS, 2016). Segundo Williams “se um fármaco está em saturação, há um ímpeto termodinâmico forte para que ele deixe a formulação; portanto, ele entra na pele e permeia, enquanto que, se ele estiver presente em uma fração pequena do seu limite de solubilidade, o ímpeto para escapar é baixo”. Segundo McAuley e Caserta (2015) sistemas formadores de filme são vantajosos devido a sua capacidade de supersaturação do ativo no local e geração de uma alta atividade termodinâmica, aumentando o fluxo do ativo através da pele sem a necessidade de alterar sua camada de barreira (MCAULEY; CASERTA, 2015).

A formulação de produtos com capacidade de supersaturação não é facilmente desenvolvida. Para que ocorra o estado de supersaturação, o ativo deve estar em elevada quantidade na formulação e mesmo assim ser solúvel nesta. Além disso, este estado é instável, tendo maior possibilidade de causar problemas na formulação. São utilizados então, dois métodos para que este estado seja atingido *in situ*. Segundo McAuley e Caserta, existem duas técnicas: a técnica do co-solvente e a técnica de evaporação do solvente. Nessa, são desenvolvidas duas formulações que serão misturadas na própria pele, uma contendo o ativo saturado em um solvente de alto grau de solubilidade e outra com um solvente fraco, que devem ser misturados adequadamente quando aplicados. A técnica da evaporação do solvente é muito utilizada em aplicações tópicas. O estado de supersaturação além de ter papel de aumentar o

fluxo do ativo através da pele, pode ser utilizado para diminuir a dose que seria necessária para os ativos exercerem o mesmo efeito (MCAULEY; CASERTA, 2015).

Pode-se concluir então, que um fármaco ou substância ativa incorporada em um sistema formador de filme, após sua secagem, atinge um estado de saturação ou supersaturação e gera um maior nível de sua atividade termodinâmica. Consequentemente, ocorre o aumento do fluxo da substância para dentro da pele, sem a necessidade de alterar sua camada de barreira ou de utilizar produtos que devem ser misturados no momento de sua aplicação (WILLIAMS, 2016; KATHE; KATHPALIA, 2017). Esse fenômeno pode ser explicado pelas leis de difusão de Fick, como representado na equação 1 (página 27).

A equação 1 mostra que a concentração do fármaco é proporcional à taxa de permeação, ou seja, quanto maior a concentração, maior o fluxo da substância em direção à pele. Na segunda equação é possível avaliar que o fluxo é diretamente proporcional à atividade termodinâmica do fármaco na formulação, ou seja, quanto maior a atividade termodinâmica neste caso, maior o fluxo (KATHE; KATHPALIA, 2017).

Equação 2 – Lei de Fick modificada

$$J = \alpha D / \gamma h$$

Onde:

α = atividade termodinâmica do fármaco na formulação

γ = atividade termodinâmica do fármaco na membrana

Este filme pode ter papel de reservatório externo do ativo ou controlar a disponibilização da substância para a pele, controlando assim a liberação desta. Um exemplo de máscara facial obtida a partir de um hidrogel formador de filme é a máscara Purifying Boost da Neutrogena (figura 8).

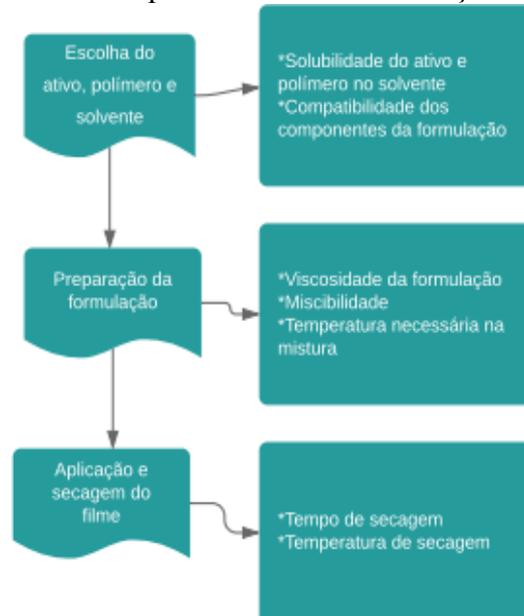
Figura 8. Máscara Peel off da marca Neutrogena



Fonte: Neutrogena (2019)

Após secagem do gel e formação do filme, dependendo do ativo, deve-se estabelecer um tempo de ação para posterior retirada do filme, que deve ser puxado pelas bordas até o centro do rosto para sua total remoção. Alguns fatores que influenciam a formação do filme estão representados na figura 9 (KATHE; KATHPALIA, 2017).

Figura 9. Fatores que influenciam a formação de um filme



Fonte: Adaptado de KARKI e colaboradores (2016)

5.8 Formulação de Hidrogéis Formadores de Filme

A formulação base de sistemas formadores de filme é composta por um solvente volátil, que evapora rapidamente deixando na pele um filme residual contendo o ativo. Para a

formulação dos sistemas formadores de filme podem ser utilizados os seguintes componentes: fármaco ou substância ativa, que será responsável pela atividade proposta à formulação; polímero ou combinação de polímeros, responsáveis pela formação do filme; solventes, que pode ajudar na solubilização da substância e também na permeação na pele e que devem ser voláteis para a formação do filme residual; plastificantes, adicionados para dar flexibilidade e melhorar a resistência à tração do filme (KATHE; KATHPALIA, 2017).

5.8.1 Ativos

Os ativos utilizados em um produto cosmético devem possuir as propriedades adequadas para o sítio de ação desejado. Em produtos transdérmicos as características ideais das substâncias estão relacionadas com as regras de Lipinski: seu peso molecular (<500 Daltons) para permitir sua mobilidade pelas estruturas da pele e conseqüentemente sua permeação; meia-vida de 10 horas ou menos; coeficiente de partição (Log P) entre 1 e 3 (quanto maior o Log P, mais lipofílica é a molécula, possuindo mais afinidade pelas estruturas da pele e conseqüentemente melhor absorção. No entanto, como há tanto estruturas lipofílicas quanto hidrofílicas na pele, a molécula não deve ser extremamente hidrofílica ou lipofílica, devendo ter um log P entre 1 e 3) e não deve ser irritante. Além disso, a quantidade de ligações de hidrogênio também influencia a permeação de ativos, devendo ter um número inferior a duas e baixo ponto de fusão (<200°C) (KATHE; KATHPALIA, 2017; BONARE; AHER; SAUDAGAR, 2018).

5.8.2 Solventes

A escolha dos solventes utilizados em sistemas formadores de filme é de extrema importância para a aplicação e secagem adequada do filme. Assim como os polímeros, pode ser feita uma associação de solventes na formulação. Segundo McAuley e colaboradores (2015), geralmente são utilizados solventes voláteis como etanol e água, para que ocorra sua evaporação e conseqüentemente formação de película, em combinação com um solvente não volátil, para carregar o ativo e prevenir a cristalização deste no processo de evaporação (KATHE; KATHPALIA, 2017; FREDERIKSEN; GUY; PETERSSON, 2015).

5.8.3 Plastificantes

Plastificantes são utilizados para facilitar a formação do filme e proporcionar flexibilidade e resistência à tração. Esta substância deve ser miscível no polímero, para formar filmes com baixa visibilidade na pele, além de ser compatível com a formulação e possuir baixa permeabilidade. Exemplos de plastificantes estão no quadro 8 (FREDERIKSEN; GUY; PETERSSON, 2015).

Quadro 8. Exemplos de plastificantes

Plastificantes
Acetil tributil citrato, acetil trietil citrato
Dibutilftalato, dietilftalato, dimetilftalato
Dibutil sebacato, dietil sebacato
Triacetina
Tributil citrato, trietil citrato

Fonte: Adaptado de FREDERIKSEN; GUY; PETERSSON (2015)

5.8.4 Polímeros

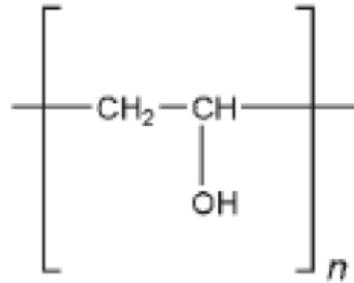
Existem diversos polímeros que podem ser utilizados em uma formulação de hidrogel formador de filme (quadro 9), individualmente ou em combinação, devendo sempre formar um filme limpo e flexível. O polímero escolhido deve possuir a capacidade de criar um filme na temperatura da superfície da pele (28 a 32 °C), ser solúvel em solventes de alta volatilidade, devendo ter alguma flexibilidade e afinidade à pele para que não haja necessidade de plastificantes em excesso (FREDERIKSEN; GUY; PETERSSON, 2015; KATHE; KATHPALIA, 2017; BONARE; AHER; SAUDAGAR, 2018).

Quadro 9. Polímeros utilizados em Sistemas Formadores de Filme

Polímero	Características
Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC)	<ul style="list-style-type: none"> • polímero formador de matriz hidrofílica • filme claro, não gorduroso, uniforme e de textura agradável • solúvel em água, confortável na pele
Etilcelulose (EC)	<ul style="list-style-type: none"> • polímero não-tóxico, não irritante e não-alérgico • boas propriedades formadoras de filme • insolúvel em água, porém solúvel em alguns solventes orgânicos como etanol e álcool isopropílico
Carboximetilcelulose	<ul style="list-style-type: none"> • facilmente solubilizado em água, boas propriedades bioadesivas
Álcool polivinílico	<ul style="list-style-type: none"> • solúvel em água • ótimas propriedades bioadesivas • não tóxico e biocompatível
Polivinilpirrolidona	<ul style="list-style-type: none"> • solúvel em água e outros solventes • age como potencializador da biodisponibilidade
Hidroxipropilcelulose	<ul style="list-style-type: none"> • solúvel em água • não sensível ao pH, não iônico
Quitosana	<ul style="list-style-type: none"> • Ótima habilidade de formação de filme
Eudragit	<ul style="list-style-type: none"> • Filme elástico, incolor, com boa adesão
Polidimetilsiloxano (silicones)	<ul style="list-style-type: none"> • Filmes permeáveis ao vapor d'água e duráveis
Acrilatos copolímeros	<ul style="list-style-type: none"> • Proporciona aos filmes resistência à abrasão e resistência mecânica

Fonte: Adaptado de KATHE; KATHPALIA (2017) e KARKI e colaboradores (2016)

Um exemplo de polímero formador de filme muito utilizado é o PVA (álcool polivinílico), polímero sintético semicristalino hidrossolúvel, obtido a partir da hidrólise do polivinil acetato, sendo utilizado em produtos cosméticos devido a sua capacidade de formação de filmes não-tóxicos e não irritante para a pele, biocompatíveis e com boas propriedades adesivas e flexibilidade. Além disso, permite a permeação de vapor e possui compatibilidade com pigmentos e agentes umectantes. Esse composto é solúvel em água e alguns solventes orgânicos, sendo utilizado nas concentrações de 5 a 12% (PHARMA SPECIAL, 2017; FERREIRA, 2017; NISHKAWA *et al.*, 2007).

Figura 10. Estrutura do álcool polivinílico

Fonte: FERREIRA (2017)

Para o preparo de soluções de PVA, este deve ser aquecido com água de 80 a 90°C, com agitação moderada, mantida até total dissolução. Após resfriamento a certa temperatura, chamada de ponto de gel, a solução de PVA tem a capacidade de formação de gel, que seca rapidamente após a aplicação formando uma película fina e transparente. Este polímero tem a capacidade de interagir com o solvente por meio de ligações de hidrogênio, sendo classificado como um gel físico. O PVA pode ser utilizado em formas cosméticas como máscaras *peel-off*; delineador de olhos, devido à formação de filme para adesão do pigmento e cremes (PHARMA SPECIAL; FERREIRA, 2017). Exemplos de cosméticos atuais que utilizam o polímero PVA são as máscaras faciais Renew Ultimate da Avon e Peel Off Clarify da Dermage (figura 11).

Figura 11. Máscaras Peel-off

Fonte: Dermage (2019); Avon (2019)

5.9 Comparação com sistemas de liberação utilizados em produtos anti-idade

Os cosméticos anti-idade são amplamente utilizados pela população. Estão presentes em sua grande maioria em formas cosméticas semissólidas, como cremes, géis e pomadas, por exemplo. Óleos faciais também são muito utilizados como poderosos hidratantes. A escolha da

forma cosmética em aplicações de uso tópico afeta diretamente a permeação do ativo (LOURENÇO, 2013; SARTORI; LOPES; GUARATINI, 2011).

Quadro 10. Vantagens e desvantagens de algumas formulações tópicas

Formulação	Vantagens	Desvantagens
Creμες	Menos irritantes; propriedades emolientes	Pode levar à sensação de oleosidade em algumas pessoas devido à consistência espessa
Géis	Alto teor de água; efeito refrescante; início de ação rápido; bem aceito pelo usuário	Pode levar a reações como ardor e prurido local; menor penetração do ativo
Pomadas	Bons para peles muito secas; maior penetração do ativo; oclusividade	Difícil de lavar; efeito gorduroso
Óleos	Oclusividade; maior penetração do ativo	Por ser um óleo pode causar sensação de oleosidade em algumas peles

Fonte: Adaptado de LOURENÇO (2013)

5.9.1 Creμες

Creμες são formulações de consistência fluida, criados a partir da mistura de substâncias lipofílicas e hidrofílicas. Os creμες são muito utilizados em produtos cosméticos como hidratantes e protetores solares (SARTORI; LOPES; GUARATINI, 2011). Estas formulações possuem propriedades emolientes e não são irritantes na maior parte dos casos. No entanto, alguns creμες podem ser considerados “pesados” quando aplicados sobre a pele, deixando uma sensação oleosa devido à sua consistência mais espessa (LOURENÇO, 2013).

5.9.2 Géis

Géis tem uma boa aparência e textura quando aplicados na pele, além da facilidade de remoção do produto com água e compatibilidade com diversos ativos. São utilizados em preparações pós-barba, protetores solares e hidratantes (SARTORI; LOPES; GUARATINI, 2011). Géis possuem boa espalhabilidade, não são gordurosos e proporcionam um efeito

refrescante na área aplicada. No entanto, existe a possibilidade de ardor, secura no local, irritação ou vermelhidão na pele (LOURENÇO, 2013).

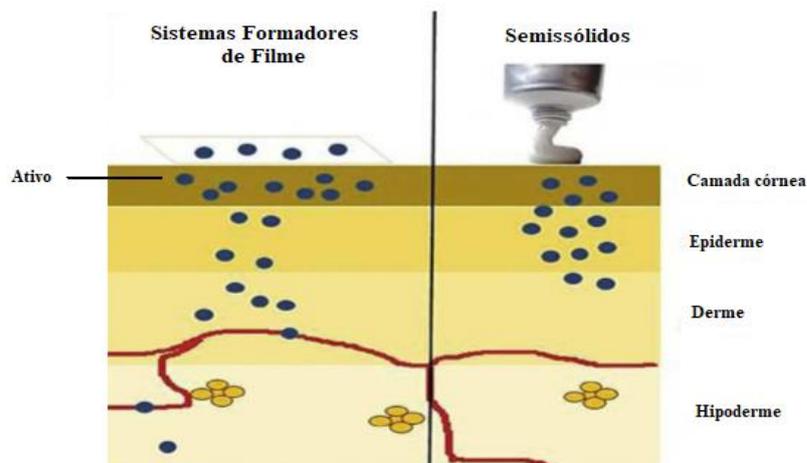
5.9.3 Pomadas

Pomadas são eficazes em peles muito secas e geram uma boa penetração do ativo devido ao seu efeito oclusivo. Por outro lado, estas formulações são difíceis de lavar, devido a sua insolubilidade em água, causando um efeito gorduroso e desconfortável na pele (LOURENÇO, 2013).

5.9.4 Óleos

Os óleos são formas líquidas utilizados na cosmética devido à estabilidade prolongada de ativos na formulação, elevada atividade de hidratação e maior tempo de permanência sobre a pele. Por outro lado, os óleos podem causar sensação de oleosidade na pele, sendo rejeitado por alguns consumidores, principalmente os de pele oleosa. Alguns exemplos são os óleos de rosa mosqueta, semente de uva e jojoba (SARTORI; LOPES; GUARATINI, 2011; LOURENÇO, 2013).

Figura 12. Comparação da permeação de ativos em sistemas formadores de filme e semissólidos



Fonte: Adaptado de BORNARE; AHER; SAUDAGAR (2018)

As bases gordurosas geram um melhor efeito oclusivo e emoliente, aumentando a permeação das substâncias na pele. Por outro lado, utilizando como exemplo as pomadas, estas formulações geralmente deixam um aspecto gorduroso no local, aumentando a oleosidade da

pele e se tornando desagradável ao toque. Os cremes e géis possuem toque mais suave, sendo facilmente aplicáveis e aceitos pela população (LOURENÇO, 2013).

Segundo Oliveira (2009), os géis são formas cosméticas bem aceitas pelos consumidores, devido à sua fácil aplicação, sensação de frescor, efeito emoliente e rápida secagem. No entanto, estes têm a tendência de não apresentar uma boa permeação na pele. pois seus excipientes são geralmente compostos por moléculas de tamanho elevado, não atravessando adequadamente a epiderme intacta. Os sistemas formadores de filme obtidos a partir de um hidrogel podem corrigir esse problema, como relatado anteriormente, criando um sistema supersaturado quando são aplicados na pele. Segundo Bornare e colaboradores (2018), este fator diminui o tempo de permeação do ativo pelas camadas da pele e aumenta a quantidade deste em comparação às formas semissólidas usuais, como exemplificado na figura 11. Além disso, possuem sensação mais seca ao toque, coloração discreta e ao contrário dos anteriores, não há transferência (BORNARE; AHER; SAUDAGAR, 2018).

Sendo assim, os sistemas formadores de filme se mostram vantajosos quando comparados com semissólidos, incluindo os géis sem capacidade de formação de filme (quadro 11).

Quadro 11. Comparação entre sistemas formadores de filme e semissólidos

	Sistemas Formadores de Filme	Semissólidos
Aparência	Quase invisível	Visível
Sensação ao toque	Não-pegajoso e não-gorduroso	Algumas vezes pegajoso e gorduroso
Administração	Conveniente	Algumas vezes inconveniente, desconfortável
Controle da liberação	Sim	Não
Frequência da dose	Entre 1 e 2 dias	1 dia ou menos
Transferência	Não	Algumas vezes

Fonte: Adaptado de KATHE; KATHPALIA (2017)

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A pesquisa e desenvolvimento de novas formas cosméticas tem significativa importância devido à crescente busca por este tipo de produtos, principalmente quando diz respeito à prevenção e atenuação dos efeitos do envelhecimento da pele, área da cosmética que tende a um aumento progressivo devido ao envelhecimento da população e busca cada vez maior pela beleza e bem-estar.

Os radicais livres são conhecidos como grandes responsáveis pelo envelhecimento, gerando diversos danos às células e conseqüentemente aumentando o aparecimento de rugas, linhas de expressão e aspecto áspero e opaco da pele. Sendo assim, a utilização de produtos antioxidantes tem se mostrado vantajosa frente a este problema, incluindo produtos de ação tópica, gerando um crescimento neste mercado.

O desenvolvimento deste trabalho possibilitou uma análise do processo de envelhecimento cutâneo, abrangendo os principais radicais livres atuantes neste processo, bem como sua ação no organismo e alguns exemplos de ativos antioxidantes endógenos e aqueles que são utilizados em produtos cosméticos atualmente. Além disso, estudou-se a formulação de hidrogel formador de filme, seus excipientes e seu mecanismo de ação, juntamente com suas vantagens e desvantagens em comparação a formulações empregadas como veículos para antioxidantes, dando destaque às semissólidas por serem mais utilizadas.

A formulação de hidrogel formador de filme se mostrou vantajosa frente a essas outras formulações, principalmente devido às suas características sensoriais (como rápida secagem, flexibilidade, boa aderência, sensação não pegajosa e não transferência, além da coloração transparente e fácil aplicação o produto) e eficácia na penetração do ativo na pele (principalmente por sua capacidade de gerar um estado de supersaturação da substância, levando à atividade termodinâmica elevada e conseqüentemente uma penetração mais rápida e eficiente).

Conhecer o funcionamento de novas opções de formas cosméticas destinadas à veiculação de ativos antioxidantes contra o envelhecimento cutâneo é significativamente relevante para a indústria da beleza. Sendo assim, neste estudo foi possível observar que a formulação de hidrogel formador de filme se mostra promissora para veiculação destes ativos, podendo ser valorosa no desenvolvimento de novos produtos na indústria cosmética.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADDOR, Flavia Alvim Sant'anna. Antioxidants in dermatology. **Anais Brasileiros de Dermatologia**. [s.l.], v. 92, n. 3, p.356-362, jun. 2017.
- AHMED, Enas M. Hydrogel: Preparation, characterization, and applications. **Journal of Advanced Research**. [s.l.], v. 6, n. 2, p.105-121, mar. 2015.
- ALJUFFALI, I. A.; HSU, C.; LIN, Y.; FANG, J. Cutaneous delivery of natural antioxidants: the enhancement approaches. **Current Pharmaceutical Design**, Taiwan, v. 21, n. 20, p. 2745 – 2757, 2015.
- ALVES, Natália Cristina. Penetração de ativos na pele. **Revista Amazônia Science & Health**, Amazonas, v. 3, n. 4, p. 36 – 43, 2015.
- AVON. **Renew ultimate máscara facial com ouro peel off**. Disponível em: <https://www.avonstore.com.br/renew-ultimate-mascara-facial-com-ouro-peel-off-75g-avn3853/p> . Acesso em: 25 set. 2019.
- AVON. **Anti-idade**. Disponível em: <https://www.avonstore.com.br/tratamento-e-prevencao/cuidados-com-o-rosto/anti-idade>. Acesso em: 2 set. 2019.
- BAUMANN, Leslie. How to use oral and topical cosmeceuticals to prevent and treat skin aging. **Facial Plastic Surgery Clinics Of North America**, [s.l.], v. 26, n. 4, p.407-413, nov. 2018.
- BORNARE, Swapnil S.; AHER, Smita S.; SAUDAGAR, Ravindranath B. A review: Film forming gel novel drug delivery system. **International Journal Of Current Pharmaceutical Research**, [s.l.], v. 10, n. 2, p.25-28, 15 mar. 2018.
- BOTICÁRIO. **Tratamento**. Disponível em: <https://www.boticario.com.br/rosto/tratamento>. Acesso em: 2 set. 2019.
- BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia brasileira**. v. 1, 6. ed., Brasília, 2019.
- CESTARI, Silmara da Costa Pereira. Noções de anatomia e histologia da pele. In: CESTARI, Silmara da Costa Pereira. **Dermatologia pediátrica: Diagnóstico e tratamento**. [s.l.], 1. ed. Editora dos Editores, 2018. p. 9-16.
- DINIZ, Sílvia Nerantzoulis da Cunha. **Vitaminas antioxidantes, carotenoides, polifenóis e envelhecimento**. 2015. Dissertação (Mestrado Integrado em Medicina) – Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015.
- ENGELHARDT, Renata Lourenço. **Avaliação do cenário regulatório de permeação transdérmica de fármacos**. 2015. Dissertação (Mestrado em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica) – Programa de Pós-graduação em Gestão, Pesquisa e Desenvolvimento na Indústria Farmacêutica, Instituto de Tecnologia em Fármacos, FIOCRUZ, Rio de Janeiro, 2015.

ESLAHI, Niloofar; ABDORAHIM, Marjan; SIMCHI, Abdolreza. Smart Polymeric Hydrogels for Cartilage Tissue Engineering: A Review on the Chemistry and Biological Functions. **Biomacromolecules**, [s.l.], v. 17, n. 11, p.3441-3463, 3 nov. 2016.

FERREIRA, Crislaine Góes. **Preparação e caracterização de gel formador de filme contendo fração enriquecida em flavonoides C-glicosídeos de *Cecropia glaziovii* snethl para o tratamento de herpes labial**. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2017.

FREDERIKSEN, Kit; GUY, Richard H.; PETERSSON, Karsten. The potential of polymeric film-forming systems as sustained delivery platforms for topical drugs. **Expert Opinion On Drug Delivery**, [s.l.], v. 13, n. 3, p.349-360, 18 dez. 2015.

GINAT, D. T.; CIPRIANI, N. A. Introduction: Skin Anatomy, Imaging Approaches, and Dermatology Terminology. *In*: GINAT, D. **Neuroradiological Imaging of Skin Diseases and Related Conditions**. Suíça: Springer International Publishing AG, p. 1-6, dez. 2018.

HAN, A.; CHIEN, A. L.; KANG, S. Photoaging. **Dermatol. Clin.**, Baltimore, v. 32, n. 3, p. 291 – 299, jul. 2014.

INFINITY PHARMA. **Coenzima Q10**: cosmético. [s.l.], 2017.

INFINITY PHARMA. **Betacaroteno 10%**: carotenoide antioxidante. [s.l.], 2017.

INFINITY PHARMA. **UTMF RETINOL**: filme molecular de retinol (vitamina A). [s.l.], 2014.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2017**: breve análise da evolução da mortalidade no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE, 2018.

JASKI, M.; LOTÉRIO, N.; DA SILVA, D. **A ação de alguns antioxidantes no processo do envelhecimento cutâneo**. Curso de Cosmetologia e Estética da Universidade do Vale do Itajaí – UNIVALI. Balneário Camboriú: UNIVALI, 2014.

KARKI, S.; KIM, H.; NA, S.-J.; SHIN, D.; JO, K.; LEE, J. Thin films as a emerging platform for drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.11, n.5, p. 559 – 574, out. 2016.

KATHE, K.; KATHPALIA, H. Film forming systems for topical and transdermal drug delivery. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, India, v. 12, n. 6, p. 487-497, nov. 2017.

LAVERS, Isabel. Exploring skin anatomy, function and site-specific treatment options. **Journal of Aesthetic Nursing**, London, v. 6, p. 172-180, may. 2017.

LOURENÇO, Ana Rita Nunes. **Administração tópica de fármacos – das restrições aos desafios**. Dissertação (Mestrado em Ciências e Tecnologias da Saúde), Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.

MCAULEY, W. J.; CASERTA, F. Film-forming and heated systems. **Novel delivery systems for transdermal and intradermal drug delivery**, United Kingdom, p. 97 – 124, 2015.

MIROŃCZUK-CHODAKOWSKA, I.; WITKOWSKA, A. M.; ZUJKO, M. E. Endogenous non-enzymatic antioxidants in the human body. **Advances in Medical Sciences**, Poland, v. 63, n. 1, p. 68 – 78, mar. 2018.

NISHIKAWA, D. O.; ZAGUE, V.; PINTO, C. A. S. O.; VIEIRA, R. P.; KANEKO, T. M.; VELASCO, M. V. R.; BABY, A. R. Avaliação da estabilidade de máscaras faciais peel-off contendo rutina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, São Paulo, v. 28, p. 227-232, 2007.

NOBRE, Rita Maria Lages. **Hidrogéis: potencial de aplicação em engenharia de tecidos**. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade do Algrave, 2016.

OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico**. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica), Universidade do Porto, 2009.

PATEL, Gayatri C.; JOSHI, Sachin A. Targeting aspects of hydrogels in drug delivery. **Biomedical Applications Of Nanoparticles**, p.195-231, 2019. Elsevier

PHARMA SPECIAL. **Informativo técnico: álcool polivinílico**. [s.l.], 2017.

RIBEIRO, C. S.; LEAL, F.; JEUNON, T. Skin Anatomy, Histology, and Physiology. *In: M.C.A. Issa, B. Tamura. Daily Routine in Cosmetic Dermatology*. Suíça: Springer International Publishing AG, 2017. p. 3-14.

RUIVO, Adriana Pessoa. **Envelhecimento cutâneo: fatores influentes, ingredientes ativos e estratégias de veiculação**. 2014. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2014.

SANTO, A.; ZHU, H.; LI, Y. R. Free Radicals: From Health to Disease. *In: Santo, A. et al. Reactive Oxygen Species*. USA: Cell Med Press, 2016. p. 245 – 263.

SARTORI, L. P.; LOPES, N. P.; GUARATINI, T. **A química no cuidado da pele**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Química, 2010.

SATHLER, Nathália Souza. **Cosméticos multifuncionais: aspectos históricos, características e uma proposta de formulação**. 2018. Dissertação (Trabalho de conclusão de curso) – Universidade Federal de Ouro Preto, 2018.

SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Envelhecimento**. Disponível em: <http://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/envelhecimento/4/#tratamento>. Acesso em: 15 maio, 2019.

SILVA, Lorena Maione. **Encapsulação da vitamina C em lipossomas para o tratamento do envelhecimento cutâneo: desenvolvimento tecnológico, analítico e avaliação da performance biológica *in vitro* em modelos de permeação cutânea e em linhagens celulares de queratinócitos e fibroblastos**. 2016. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Goiás, 2016.

SOARES, M.; VITORINO, C.; SOUSA, J.; PAIS, A. Permeação cutânea: desafios e oportunidades. **Rev. Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Coimbra, v.36, n.3, p.337-348, 2015.

TOBIN, Desmond J. Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability.**, Bradford, n. 26, p. 37-46, 2017.

TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. Tegumento comum. *In*: TORTORA, G. J.; DERRICKSON, B. **Princípios de anatomia e fisiologia**. Tradução de Dilza Balteira Pereira de Campos. 14. ed. Guanabara Koogan LTDA., 2016.

ULLAH, f.; OTHMAN, M. B. H.; JAVED, F.; AHMAD, Z.; AKIL, H. M. Classification, processing and application of hydrogels: a review. **Materials Science and Engineering: C**, v. 57, p. 414 – 433, 2015.

VIZZOTTO, E. **Radicais livres e mecanismos de proteção antioxidante**. Disciplina de Fundamentos Bioquímicos dos Transtornos Metabólicos, Programa de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2017. 10p.

WILLIAMS, A. C. Liberação tópica e transdérmica de fármacos. *In*: AULTON, M. E.; TAYLOR, K. M. G. **Delineamento de formas farmacêuticas**. Tradução de Francisco Sandro Menezes Rodrigues e colaboradores. 4. ed. Elsevier, 2016.

