

Cláudia Maria Pereira dos Santos

Nanoencapsulação de Ingredientes Activos em Cosmetologia

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Setembro 2012

Cláudia Maria Pereira dos Santos

Nanoencapsulação de Ingredientes Activos em Cosmetologia

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, Setembro 2012

Cláudia Maria Pereira dos Santos

Nanoencapsulação de Ingredientes Activos em Cosmetologia

Eu, Cláudia Maria Pereira dos Santos, atesto a originalidade deste trabalho

Trabalho apresentado à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para
obtenção do grau de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Resumo

A aplicação de produtos cosméticos na pele apresenta limitações, devido sobretudo à dificuldade dos ingredientes activos em atravessarem o estrato córneo. Por outro lado, é importante garantir que estes não atinjam a circulação geral. Neste sentido, várias estratégias têm sido desenvolvidas e investigadas para contornar o problema, designadamente, o uso de nanossistemas para encapsular e vectorizar os ingredientes activos.

A nanoencapsulação de ingredientes activos em cosmetologia tem sido descrita como promissora, devido às vantagens que apresenta para as substâncias encapsuladas: (i) aumento da estabilidade; (ii) libertação controlada; (iii) direccionamento para locais específicos; (iv) promoção da penetração cutânea. Adicionalmente, o uso de nanossistemas por si só permite obter efeitos benéficos ao nível da pele: (i) manutenção da integridade da barreira cutânea; (ii) aumento da eficácia e tolerância dos filtros solares à superfície; (iii) obtenção de produtos mais atractivos do ponto de vista estético.

Este trabalho tem como objectivo efectuar uma revisão bibliográfica relativa à nanoencapsulação de ingredientes activos em cosmetologia. Inicialmente é efectuada uma abordagem relativa à anatomia e histologia da pele. De seguida, são descritos os diversos nanossistemas com aplicações em cosmetologia, indicando-se as suas vantagens e limitações. Os resultados publicados nos últimos anos pela comunidade científica, bem como as preparações actualmente existentes no mercado e as perspectivas futuras desta aplicação são referidos.

Palavras-chave: Cosméticos; Ingredientes Activos; Nanossistemas; Lipossomas; Nanoemulsões; Nanopartículas; Fulerenos; Toxicologia.

Abstract

The application of cosmetics on the skin shows some drawbacks, mainly because of limitations of the active ingredients to cross the stratum corneum barrier. On the other hand, is important to assure that these substances do not reach systemic circulation. Therefore, several strategies have been developed in order to circumvent the problem, namely, the use of nanosystems for the encapsulation and target the active ingredients.

The nanoencapsulation of cosmetic active ingredients have been described as very promising, because of the advantages that presents for the encapsulated substances: (i) improved stability; (ii) controlled release; (iii) local target; (iv) skin penetration enhancement. Moreover, the use of empty nanosystems exerts skin benefits: (i) improvement of barrier integrity; (ii) promotion of the efficacy and tolerability of sun filters; (iii) achievement of more esthetic attractive products.

Keywords: Cosmetics; Active Ingredients; Nanosystems; Liposomes; Nanoemulsions; Nanoparticles; Fullerenes; Toxicology.

Agradecimentos

À Professora Doutora Ana Catarina da Silva pela compreensão, paciência, disponibilidade, dedicação e amizade demonstrada ao longo destes últimos meses que foram fundamentais para a realização da tese.

A todos os restantes Professores da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade Fernando Pessoa, uma vez que foram responsáveis pelo meu percurso educativo durante cinco anos e pelo meu crescimento pessoal e científico.

À minha amiga Libânia pela sua paciência e colaboração na formatação e arranjo informático deste trabalho que foi extremamente importante.

Aos meus pais pela sua compreensão, incentivo e apoio demonstrado ao longo destes meses, aqui ficam os meus sinceros agradecimentos pois de alguma forma contribuíram para a concretização desta etapa da minha vida.

Índice

1.Generalidades sobre a pele	10
1.1 Anatomia da pele.....	11
1.2. Histologia da pele.....	12
1.2.1. Epiderme	12
1.2.2. Derme	17
1.2.3. Hipoderme.....	18
1.3.Funções da pele	19
2. Administração Tópica	22
3. Nanossistemas usados em cosmetologia.....	23
3.1. Lipossomas.....	25
3.2. Nanoemulsões	32
3.3. Nanopartículas.....	34
3.3.1. Nanopartículas lipídicas	34
3.3.2. Nanopartículas poliméricas	44
3.3.3. Nanopartículas metálicas.....	47
3.4. Fullerenos	48
4. Toxicologia	49
5. Perspectivas futuras	51
6. Conclusões	52
7. Bibliografia.....	53

Índice de ilustrações

Ilustração 1: Estrutura da pele humana.....	11
Ilustração 2: Principais células existentes na epiderme.....	12
Ilustração 3: Ilustração dos estratos da epiderme e processo de queratinização	16
Ilustração 4: Estrutura de um lipossoma do tipo unilamelar	26
Ilustração 5: Principais funções dos lipossomas.....	27
Ilustração 6: Possíveis mecanismos de acção dos lipossomas.....	28
Ilustração 7: Mecanismo de penetração de vesículas ultradeformáveis	30
Ilustração 8: Principais mecanismos de acção dos etossomas.....	30
Ilustração 9: Aspecto visual de uma nanoemulsão e da estrutura das suas gotículas...	32
Ilustração 10: Diferenças entre a matriz das SLN e NLC.....	34
Ilustração 11: Principais diferenças entre as SLN e NLC	36
Ilustração 12: Efeito oclusivo das nanopartículas em função do seu tamanho.....	39
Ilustração 13: Modelos de mecanismos de encapsulação	44
Ilustração 14: Estrutura de um fulereno.....	48

1.Generalidades sobre a pele

Para uma melhor compreensão das características e acção das formulações cosméticas e dos seus ingredientes, o conhecimento das funções e estrutura da pele é fundamental (Souto e Müller, 2008).

A pele é o maior órgão do organismo humano, que reveste e molda o corpo, funcionando como uma barreira entre o meio interno e externo. É, portanto, o órgão que determina o aspecto ou a aparência de uma pessoa, ou seja, as suas características específicas e que permite diferenciar raça, sexo e identidade de cada indivíduo. No entanto, a pele apresenta muitas outras funções, uma vez que se trata de um órgão resistente, flexível, relativamente impermeável e com elevada capacidade de auto-reparação, sensorial e imunológica, o que permite a manutenção da homeostasia do corpo. A pele faz parte do sistema tegumentar juntamente com as suas estruturas anexas tais como o pêlo, unhas e as glândulas (sebáceas, sudoríparas e outras) (Barata, 2002, Pathak e Thassu, 2009, Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

A preocupação com imagem tem vindo a crescer ao longo dos anos, o que acarreta obrigatoriamente preocupações ao nível do aspecto da pele. Uma pele sem defeitos é fundamental, por isso, o aparecimento de rugas e certas patologias como a psoríase, dermatite, herpes, acne e verrugas são desagradáveis para a maioria das pessoas. Neste sentido gasta-se tempo, dinheiro e esforço para melhorar a aparência da pele (Barata, 2002 e Seeley *et al*, 2005).

Por outro lado, a pele pode fornecer informações acerca de desequilíbrios orgânicos que possam estar a ocorrer, sendo útil para o diagnóstico de certas patologias, como por exemplo, a avaliação da cor da pele: uma cor amarela pode ser indício de icterícia; cinza azulada de cianose; palidez de anemia; ruborizada de febre; ausência de pigmentação de albinismo. Além disso, muitas patologias de origem imunológica e infecciosa causam mudanças características na pele, o que facilita um diagnóstico correcto (Seeley *et al*, 2005 e Kierszenbaum, 2004).

1.1 Anatomia da pele

Anatomicamente a pele é formada por duas camadas tecidulares distintas, mas que funcionalmente se encontram interligadas: a epiderme e a derme. A última assenta em uma camada de tecido laxo, rica em células adiposas, designada por hipoderme. Esta camada não faz parte da pele, servindo apenas de ligação entre esta e os órgãos adjacentes e fornecendo-a de vasos sanguíneos e nervos. É também da hipoderme que provêm os anexos cutâneos, como os folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas, que vão até à superfície da pele como mostra a ilustração 1 (Barata, 2002, Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

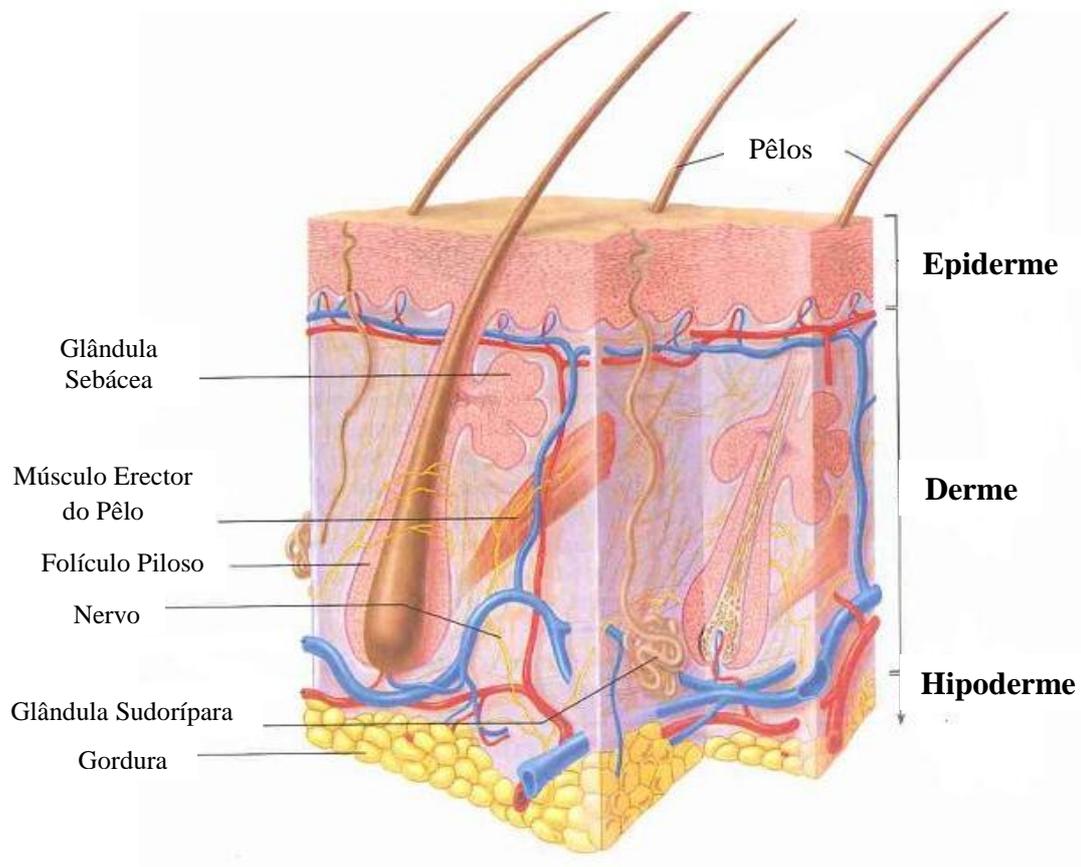


Ilustração 1: Estrutura da pele humana (adaptado de Seeley *et al*, 2005).

1.2. Histologia da pele

1.2.1. Epiderme

A epiderme é uma camada não muito espessa formada por epitélio pavimentoso, estratificado e queratinizado. Não contém vasos sanguíneos, ou seja, é avascular e, por isso, é alimentada através da difusão dos nutrientes provenientes da derme. A espessura e estrutura da pele variam consoante a zona do corpo, sendo a palma das mãos e a planta dos pés as mais espessas. A epiderme possui quatro tipos distintos de células, como mostra a ilustração 2 (Barata, 2002, Junqueira *et al*, 2004, Maghraby *et al*, 2008 e Seeley *et al*, 2005).

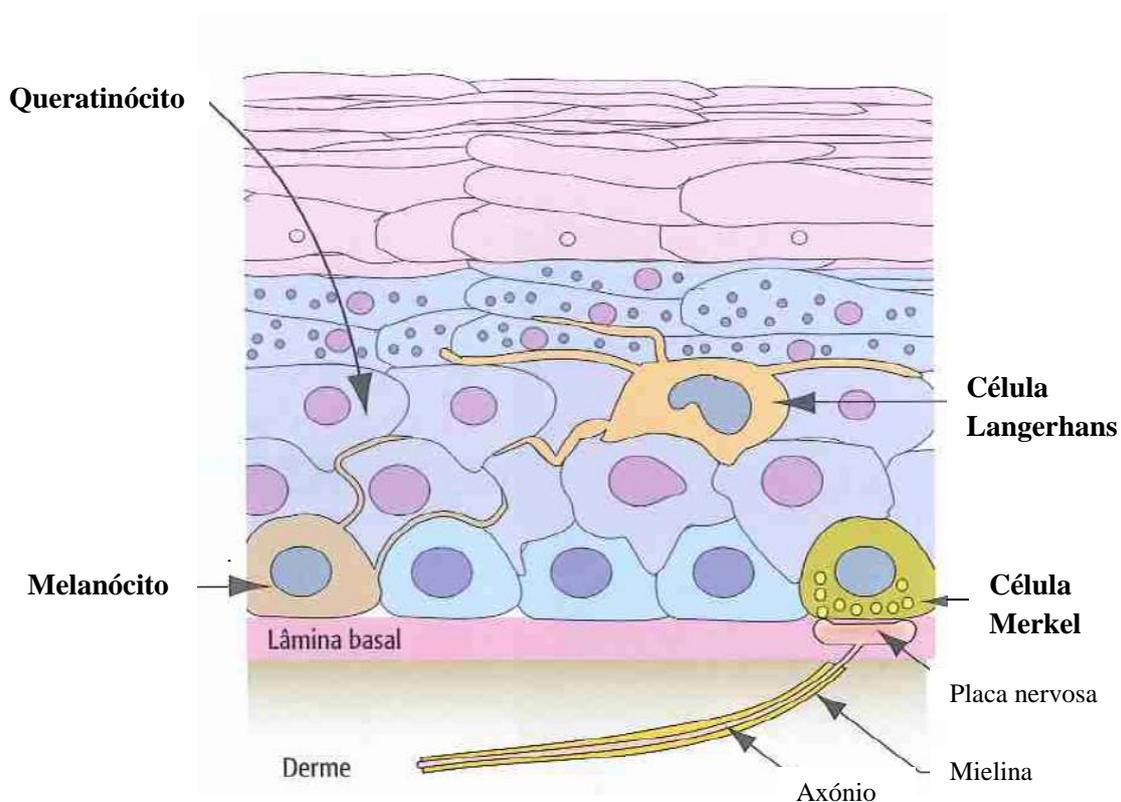


Ilustração 2: Principais células existentes na epiderme (adaptado de Kierszenbaum, 2004).

As *células epiteliais* ou *queratinócitos* multiplicam-se continuamente, assegurando a renovação constante da epiderme. À medida que as novas células são produzidas, estas empurram as células mais antigas para a superfície, onde acabam por descamar para o meio exterior. Quando se deslocam para a superfície, as células vão sofrendo modificações na sua forma e composição química, sendo este processo denominado por

queratinização, uma vez que, estas se vão tornando ricas em queratina. Neste percurso, as células acabam por morrer formando uma camada exterior, que confere resistência e forma uma barreira de impermeabilidade na pele. Os queratinócitos maduros são formados por uma elevada quantidade de substâncias solúveis e de baixo peso molecular, que se ligam eficazmente à água evitando a desidratação da pele, sendo estes compostos denominados por factores naturais de hidratação (Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

Os *melanócitos* são células ramificadas, que se encontram entre os queratinócitos ou na junção da derme com a epiderme. São responsáveis pela produção da melanina, importante para a protecção da pele contra as radiações ultra-violeta, pela sua coloração, bem como pela pigmentação do cabelo e olhos. A melanina resulta da reacção de oxidação da tirosina por acção da enzima tirogenase e acumula-se nos melanossomas, sob a forma de grânulos de melanina. Nos queratinócitos os grânulos de melanina depositam-se em redor do núcleo conferindo protecção ao ADN contra os efeitos nefastos das radiações solares (Junqueira *et al*, 2004, Kierszenbaum, 2004 e Prista *et al*, 1992).

As *células de Langerhans* são células que podem ser encontradas em toda a epiderme, mas especialmente entre os queratinócitos. Apresentam funções imunitárias de defesa, uma vez que têm a capacidade de captar antígenos durante uma reacção de hipersensibilidade cutânea (Junqueira *et al*, 2004, Kierszenbaum, 2004 e Prista *et al*, 1992).

As *células de Merkel* são consideradas células epiteliais modificadas, que se encontram principalmente em zonas de pele espessa, como a palma das mãos e planta dos pés, mas mais especificamente na ponta dos dedos. Localizam-se entre os queratinócitos aos quais se ligam através de desmossomas e contactam directamente com uma fibra nervosa mielínica. São células mecanorreceptoras, ou seja, com sensibilidade ao tacto (Junqueira *et al*, 2004, Kierszenbaum, 2004 e Prista *et al*, 1992).

Na epiderme, para além dos quatro tipos de células enumerados, podem-se ainda distinguir cinco estratos (Maghraby *et al*, 2008):

a) Estrato córneo

Trata-se da camada mais superficial da epiderme, que é composta por 15 a 20 assentadas de células pavimentosas mortas, resultantes de um processo de queratinização. É também denominada de camada de descamação, uma vez que se encontra em constante renovação, devido à deslocação das células produzidas nas camadas mais profundas para a superfície. No seguimento deste processo ocorre a queratinização progressiva das células e, conseqüentemente, a sua morte fazendo com que acabem por descamar para o exterior. Este ciclo de renovação da pele dura aproximadamente 26 a 28 dias, em indivíduos normais (Prista *et al*, 1992, Maghraby *et al*, 2008, Seeley *et al*, 2005). As células achatadas, desidratadas, queratinizadas e sem núcleo que predominam neste estrato são denominadas de corneócitos e encontram-se unidas por desmossomas, o que confere estabilidade e resistência estrutural à pele. São estas as características que fazem com que seja o estrato córneo o principal responsável pela função barreira da pele (Guterres *et al*, 2007, Junqueira *et al*, 2004, Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005). Cada corneócito possui no seu espaço intracelular: queratina (70-80%), uma proteína fibrosa insolúvel, que está organizada numa rede muito compacta e densa; substâncias hidrossolúveis e higroscópicas resultantes da lise celular, que se designam por factores naturais de hidratação (FNH) e que têm como principal função fixarem a água; lípidos membranares (fosfolípidos, ácidos gordos livres, colesterol) e água (7 e 20%). O espaço intercelular dos corneócitos, também conhecido por cimento intercelular, é constituído por lípidos, que se dispõem à volta das células e que funcionam como barreira física e química, uma vez que, por um lado evitam a saída de constituintes da pele (por exemplo: água, minerais e proteínas), e por outro lado, evitam a entrada de compostos e microrganismos. É também a presença desta barreira natural que muitas vezes dificulta a acção das formulações dermatológicas e cosméticas aplicadas na pele, uma vez que pode impedir que os respectivos fármacos ou ingredientes activos veiculados exerçam o efeito pretendido (Barata, 2002, Prista *et al*, 1992, Seeley *et al*, 2005 e Souto e Müller, 2008).

b) Estrato lúcido

Constitui uma zona fina e clara, que assenta sobre uma camada granulosa, formada por várias camadas de células mortas e achatadas, com limites pouco definidos. Não existe em todas as zonas do corpo, mas apenas nas zonas de pele espessa, como a palma das mãos e planta dos pés. O seu principal componente é a eleidina, que é o principal precursor da queratina e que resulta da transformação da queratohialina presente no estrato granuloso subjacente (Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

c) Estrato granuloso

É constituído por 2 a 5 camadas de células achatadas em forma de losango (queratinócitos). Deve o seu nome à presença de grânulos proteicos de formato irregular e sem membrana envolvente, designados de grânulos de queratohialina, que se acumulam no citoplasma das células. Outra característica deste estrato é a existência de corpos lamelares, formados por lípidos e envolvidos por uma membrana, que se fundem com a membrana plasmática e expulsam o seu conteúdo para o espaço intercelular. Nesta camada ocorre síntese proteica, que é efectuada pelas células mais periféricas, os queratinossomas, que originam os grânulos de queratohialina, mas também fenómenos de citólise resultantes da activação de enzimas lisossómicas. Estas enzimas lisam os núcleos e organelos das células levando à formação dos corneócitos e seus precursores. Neste estrato podemos também encontrar as células de Langerhans (Junqueira *et al*, 2004, Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

d) Estrato espinhoso

Este estrato é formado por 8 a 10 camadas de células poliédricas justapostas, que se encontram fortemente unidas através dos desmossomas. Nesta zona os queratinócitos tornam-se mais ricos em queratina e ocorre ainda o aparecimento dos corpos lamelares. A queratina e os desmossomas têm um papel importante na manutenção da coesão entre as células da epiderme e na resistência ao atrito. A divisão celular ocorre intensamente no estrato basal, embora uma pequena divisão também ocorra nas primeiras camadas deste estrato, daí que estes dois sejam por vezes considerados um só estrato, adquirindo a designação de corpo mucoso de Malpighi (Junqueira *et al*, 2004, Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

e) Estrato basal

Constitui a zona mais profunda da epiderme e é formado por uma única camada de células (queratinoblastos), que podem ter forma cúbica ou cilíndrica. Este estrato assenta na lâmina dermo-epidérmica, por intermédio dos hemidesmosomas. Esta lâmina é sintetizada pelo estrato basal e tem como funções permitir a troca de substâncias, quer no sentido ascendente (alimentação da epiderme por difusão), quer no descendente (passagem de substâncias para a circulação geral) e estabelecer a ligação entre a epiderme e a derme (Seeley *et al*, 2005 e Prista *et al*, 1992). Este local é também denominado estrato germinativo, devido à intensa actividade mitótica presente e, juntamente com o estrato espinhoso é responsável pela renovação da epiderme. Possui um elevado conteúdo hídrico (80%) e é rico em cisteína, um aminoácido precursor da queratina. Além dos queratinoblastos, os melanócitos e as células de Merkel também se encontram presentes nesta zona. A ilustração 3 representa os principais estratos da epiderme bem como o processo de queratinização (Prista *et al*, 1992 e Junqueira *et al*, 2004).

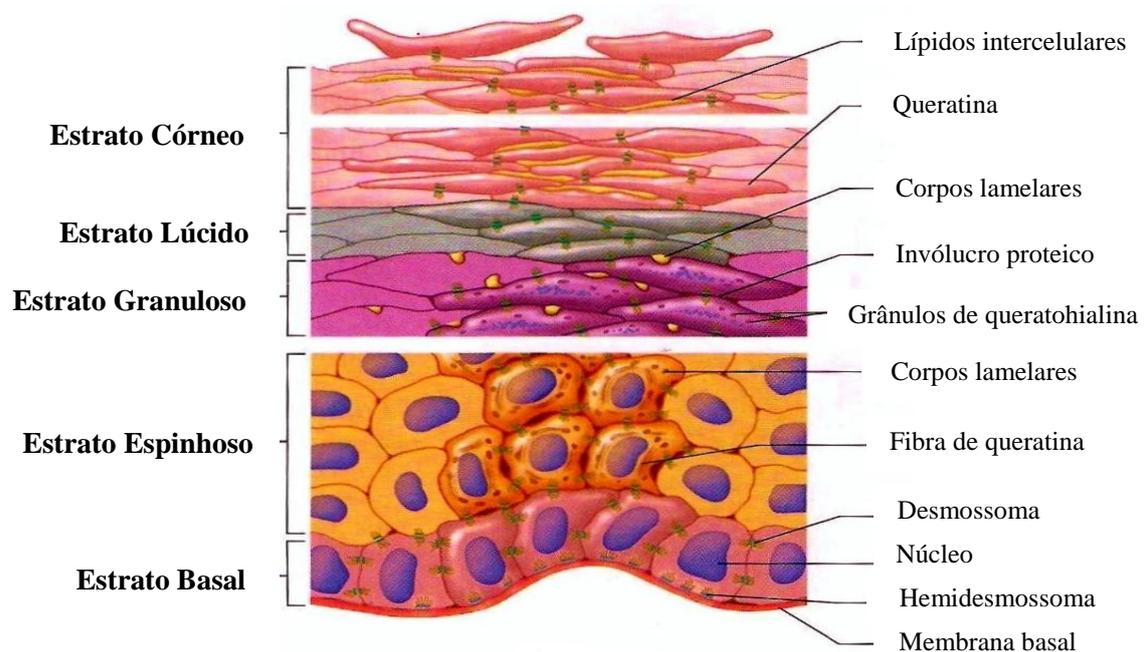


Ilustração 3: Ilustração dos estratos da epiderme e processo de queratinização (adaptado de Seeley *et al*, 2005)

1.2.2. Derme

A derme é formada por tecido conjuntivo denso, vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas, folículos pilosos, glândulas sebáceas, canais excretores das glândulas sudoríparas e receptores sensoriais. É a camada responsável pela maior parte da resistência estrutural e elasticidade da pele. O tecido conjuntivo é formado pelos elementos extracelulares e por células (Barata, 2002, Maghraby *et al*, 2008, Prista *et al*, 1992 e Souto e Müller, 2008):

a) Elementos extracelulares

- ✓ *Substância intersticial ou fundamental*: constitui um sistema coloidal ligante dos elementos suspensos do tecido conjuntivo, formado por água e mucopolissacarídeos (glicoproteínas).
- ✓ *Fibras*: colagénio, reticulares, elásticas, pré-elásticas (oxitalâmicas e elaunínicas) e de ancoragem.

b) Células

- ✓ *Residentes*: fibroblastos, histiócitos, macrófagos e mastócitos.
- ✓ *Migratórias*: linfócitos, eosinófilos e plasmócitos.

A derme divide-se em duas camadas sem limites distintos: a derme reticular (profunda) e a derme papilar (superficial). A derme reticular é a principal camada da derme e é contínua com a hipoderme. É formada por tecido conjuntivo denso e irregular onde predominam as fibras elásticas e de colagénio. A derme papilar é constituída por tecido conjuntivo laxo e deve o seu nome aos prolongamentos designados de papilas que se estendem em direcção à epiderme. Comparativamente com a primeira, a derme papilar tem menos fibras e mais células. Esta camada da pele contém também numerosos vasos sanguíneos, que fornecem os nutrientes à epiderme, removem produtos de excreção e ajudam a regular a temperatura do corpo (Prista *et al*, 1992 e Seeley *et al*, 2005).

1.2.3. Hipoderme

A hipoderme é composta por tecido conjuntivo laxo e fibras de colagénio e elastina, que se encontram em menor quantidade que na derme. Trata-se de uma camada complexa de união aos órgãos internos, que os cobre e protege directamente. As células predominantes são os fibroblastos, macrófagos e células adiposas, sendo as últimas responsáveis por pequenas transformações, que originam a celulite (Barata, 2002 e Seeley *et al*, 2005).

É na hipoderme que se encontra metade da gordura armazenada no organismo, embora a sua quantidade e localização dependam da idade, sexo e alimentação dos indivíduos. A sua existência é importante, porque confere protecção mecânica e permite a regulação energética. É ainda uma das responsáveis pelas diferenças na forma do corpo entre os homens e mulheres (Barata, 2002 e Seeley *et al*, 2005).

É nesta zona que surgem os anexos cutâneos e uma complexa rede vascular, que vai até à camada basal da epiderme (Barata, 2002 e Seeley *et al*, 2005).

1.3. Funções da pele

Tendo em conta a sua constituição, a pele apresenta funções distintas, tais como:

- a) **Invólucro:** a pele funciona como um invólucro dos vários tecidos e fluidos do organismo, sendo por isso, responsável pela aparência e caracterização individual (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).
- b) **Protector mecânico:** esta função é muito importante, pois permite a protecção dos vários órgãos e músculos do organismo, impedindo que ocorra ruptura tecidual durante a movimentação dos indivíduos. Apresenta propriedades plásticas que lhe conferem resistência, flexibilidade e elasticidade, ao nível da epiderme e extensibilidade, ao nível da derme (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).
- c) **Barreira de protecção do meio exterior:**
 - ✓ *Barreira antimicrobiana:* o facto do estrato córneo se encontrar em permanente descamação faz com que microrganismos patogénicos e outros, alojados em fendas e fissuras cutâneas, vão sendo eliminados para o exterior, por processos naturais de higiene. No entanto, é difícil a remoção completa dos microrganismos pelo que, muitas vezes, estes conseguem invadir os tecidos mais profundos. Por outro lado, o estrato córneo é apenas permeável a materiais cujas dimensões sejam moleculares o que, regra geral, impede que bactérias e fungos atinjam tecidos viáveis da pele. As secreções sebáceas e o suor são ácidos, tornando o pH da pele ligeiramente ácido (4.2-5.6), o que não é propício ao desenvolvimento de microrganismos. Por outro lado, nestas secreções podemos encontrar ácidos gordos de cadeia curta (por exemplo: ácido propanóico, butanóico e capróico), que exercem uma acção bacteriostática e fungistática. Adicionalmente, a pele normal, isto é, não macerada, apresenta menor conteúdo hídrico, o que dificulta naturalmente o desenvolvimento microbiano (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).
 - ✓ *Barreira química:* o estrato córneo constitui uma barreira não apenas à entrada de microrganismo, mas também de substâncias. Contudo, a utilização de compostos com elevada lipossolubilidade e a maior hidratação

da pele facilitam a passagem de substâncias através da pele (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).

- ✓ *Barreira contra radiações*: a pele possui melanócitos que a protegem contra as radiações ultravioletas, embora seja a espessura do estrato córneo a primeira barreira contra a penetração destas através da pele (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).
- ✓ *Barreira eléctrica*: a pele seca e principalmente o estrato córneo são responsáveis pela resistência à passagem de corrente eléctrica na pele (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).
- ✓ *Barreira térmica*: o corpo humano está regulado para uma temperatura corporal aproximada de 37°C, sendo a pele o principal órgão responsável pela regulação térmica. Quando o corpo é exposto a temperaturas baixas, o organismo reage através do seu sistema circulatório, o qual origina vasoconstricção periférica, contracção muscular involuntária e contracção do músculo pilo-erector, que conduzem a menos perdas de calor. Por outro lado, quando existe exposição a temperaturas elevadas a reacção é oposta, ocorrendo vasodilatação periférica, maior débito circulatório cutâneo e maior sudação, o que favorece a evaporação de água sob a forma de suor (Barata, 2002 e Prista *et al*, 1992).

d) Conservação da homeostasia: a síntese e metabolismo, a regulação hemodinâmica e a regulação térmica contribuem para a conservação da homeostasia do organismo (Prista *et al*, 1992):

- ✓ *Síntese e metabolismo*: a síntese de ácidos gordos é importante, uma vez que estes fazem parte dos fosfolípidos constituintes das membranas celulares, acumulam-se no organismo sob a forma de triglicéridos formando reservas energéticas e são importantes para a formação do filme hidrolipídico. A síntese de açúcares constitui a principal fonte de energia celular e contribui para a formação das estruturas extracelulares formadas essencialmente por polissacarídeos, glicoproteínas e glicolípidos. A síntese de proteínas é também fundamental para a estrutura da pele, destacando-se a queratina, queratohialina, colagénio e elastina.

- ✓ *Regulação hemodinâmica e térmica:* estes processos de regulação estão interligados. Como foi referido, um aumento do débito circulatório promove a libertação de calor necessário para a manutenção da homeostasia do organismo, enquanto a sua diminuição impede as perdas de calor necessárias nas situações de exposição ao frio.

2. Administração Tópica

A via tópica apresenta vantagens relativamente às outras vias de administração tais como (Guterres *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010, Maghraby *et al*, 2008 e Pathak e Thassu, 2009): (i) melhor aceitação da terapêutica por parte do doente, dado se tratar de uma via de administração não invasiva; (ii) evita a degradação das substâncias ao longo do tracto gastrointestinal; (iii) contorna o risco de ocorrência de efeito de primeira passagem ao nível do fígado; (iv) permite um melhor controlo e monitorização dos tratamentos, minimizando o risco de surgimento de efeitos adversos ou níveis subterapêuticos; (v) facilita o cessamento imediato dos tratamentos.

Apesar do seu elevado potencial, esta via de administração não é muito utilizada devido às limitações que apresenta como (Barata, 2002 e Souto *et al*, 2011): (i) dificuldade em veicular quantidades elevadas de substâncias; (ii) possibilidade de ocorrência de irritações e sensibilidade cutânea; (iii) variabilidade de efeitos nos diversos tipos de pele e (iv) dificuldade em fazer com que as substâncias atravessem o estrato córneo e atinjam as camadas mais profundas da pele e/ou a circulação sistémica.

Paralelamente à administração tópica de substâncias para fins terapêuticos, pode recorrer-se a esta via em cosmetologia. O objectivo da aplicação tópica de produtos cosméticos sobre a pele é o de obter efeitos locais na zona de aplicação, evitando ao mesmo tempo a ocorrência de um efeito mais profundo ou sistémico, resultante da absorção dos ingredientes activos. Por vezes, as formulações tópicas convencionais (por exemplo: cremes, pomadas e geles) apresentam limitações para esta administração. Nos últimos anos, têm sido estudadas alternativas a estas formulações, como por exemplo o recurso à vectorização de ingredientes activos através da utilização de nanossistemas, para locais-alvo específicos da pele, evitando-se assim que ocorra a sua absorção sistémica (Barata, 2002, Prista *et al*, 1992, Souto e Müller, 2008 e Pardeike *et al*, 2009).

3. Nanossistemas usados em cosmetologia

De acordo com o regulamento da União Europeia nº 1223/2009, relativo aos produtos cosméticos, estes podem ser definidos como: “uma qualquer substância ou preparação destinada a contactar com diversas zonas superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgão genitais externos, ou com os dentes e a mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspecto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais, sem nunca atingir a corrente sanguínea”, ao contrário do que se verifica com os produtos farmacêuticos. Na prática, existem por vezes dificuldades em limitar a acção de muitas destas substâncias cosméticas aos vários estratos e estruturas da pele, ou seja, em evitar que estas substâncias atravessem a barreira cutânea e sejam absorvidas para corrente sanguínea. Neste contexto, têm sido várias as tentativas de criar sistemas alternativos de libertação local de ingredientes activos usados em cosmetologia. Entre estas, a nanotecnologia tem-se vindo a revelar como sendo a mais promissora (Chanchal *et al*, 2008, Mihranyan *et al*, 2012 e Nohynek *et al*, 2010).

A nanotecnologia tem como base as estruturas coloidais de dimensões compreendidas entre 0.1 e 1000 nm, vulgarmente conhecidas como nanopartículas. Estas podem ser preparadas por diferentes métodos e com diferentes materiais, tais como polímeros, macromoléculas, metais e lípidos (Souto e Müller, 2007 e Souto *et al*, 2011). Trata-se de uma área em rápido crescimento e desenvolvimento na actualidade, devido às vantagens que apresenta. Neste sentido, têm sido desenvolvidos diferentes tipos de nanossistemas, que têm como base diferentes matérias-primas, entre os quais se destacam as nanoemulsões, nanopartículas (poliméricas, lipídicas e metálicas), lipossomas e fulerenos. Actualmente, estes nanossistemas podem ser encontrados em muitos produtos cosméticos, tais como, protectores solares, cremes, pastas dos dentes, champôs e produtos de limpeza. Adicionalmente, a nanotecnologia tem sido amplamente estudada para aplicações médicas e farmacêuticas, tendo vindo a revelar-se uma área alternativa de sucesso. Contudo, tendo em conta o âmbito deste trabalho, apenas serão referidas as aplicações da nanotecnologia na área da cosmética (Crosera *et al*, 2009, Gautam *et al*, 2011, Nasir, 2010, Paschoalino *et al*, 2010 e Wiesenthal *et al*, 2011).

A nanoencapsulação de ingredientes activos em cosmetologia apresenta inúmeras vantagens para os compostos, tais como: elevada estabilidade físico-química, libertação controlada, direccionamento para alvos específicos e promoção da penetração cutânea. Paralelamente é possível a manutenção da integridade da barreira cutânea, aumento da eficácia e tolerância das substâncias à superfície da pele e a obtenção de produtos mais atractivos do ponto de vista estético (Mu e Sprando, 2010).

Hoje em dia existem uma série de produtos cosméticos no mercado, preparados à base de nanopartículas. Como exemplos destes temos os hidratantes, produtos capilares, protectores solares e maquilhagem. Apesar de se tratar de uma área que se encontra ainda em expansão, existem já formulações tópicas anti-idade à base de lipossomas (cremes, geles, hidrogeles) no mercado cosmético desde 1986, produzidas por várias marcas de renome, como a L'Óreal e a Christian Dior (Kaur *et al*, 2007 e Mu e Sprando, 2010).

3.1. Lipossomas

Os lipossomas foram os primeiros nanossistemas a serem introduzidos em cosméticos, e surgiram na década de sessenta, quando Alex Bangham através de uma experiência laboratorial constatou que a hidratação de um filme lipídico formado por fosfolípidos levava à formação de vesículas fechadas semelhantes às encontradas nas membranas celulares. Bangham *et al*, chamaram a estas estruturas lipídicas de lipossomas (Batista *et al*, 2007, Müller *et al*, 2011, Pathak e Thassu, 2009 e Souto *et al*, 2011).

Os lipossomas são vesículas esféricas, de tamanhos nanométricos, constituídas por fosfolípidos e colesterol, que se encontram separadas por compartimentos aquosos internos. Podem diferir entre si nas dimensões, composição, carga eléctrica da superfície e estrutura. Na presença de um excesso de água as moléculas podem organizar-se e formar uma (vesículas unilamelares) ou mais (vesículas multilamelares) bicamadas concêntricas (Araújo *et al*, 2009, Batista *et al*, 2007, Chanchal e Swarnlata, 2008, Kaur *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010 e Souto *et al*, 2011).

Os lipossomas apresentam carga à superfície podendo esta ser positiva, negativa ou neutra dependendo da sua composição química (tipo de fosfolípidos, ingredientes activos e de outros lípidos utilizados). Estes sistemas podem encapsular moléculas hidrofílicas no seu compartimento aquoso interno e moléculas lipofílicas, anfifílicas ou hidrofílicas carregadas nas bicamadas das suas membranas, através de interacções electrostáticas ou hidrofóbicas. Tais características de versatilidade permitem a utilização dos lipossomas como veículos para transporte e libertação de ingredientes activos em cosméticos. A ilustração 4 representa esquematicamente a estrutura geral de um lipossoma do tipo unilamelar (Araújo *et al*, 2009, Batista *et al*, 2007, Chanchal e Swarnlata, 2008, Kaur *et al*, 2007 e Magar *et al*, 2010 e Souto *et al*, 2011).

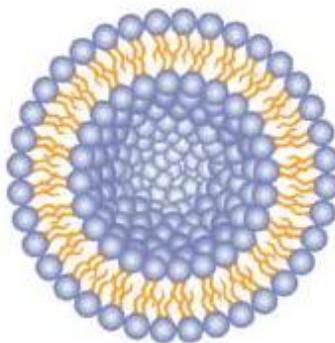


Ilustração 4: Estrutura de um lipossoma do tipo unilamelar (adaptado de Mihranyan *et al*, 2012).

Nos últimos anos, a utilização de lipossomas em cosméticos tem sido bastante aplicada, tendo em conta as vantagens que apresentam (Araújo *et al*, 2009, Batista *et al*, 2007, Chanchal e Swarnlata, 2008, Kaur *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010, Maghraby *et al*, 2008 e Souto *et al*, 2011): (i) obtenção de uma libertação controlada dos ingredientes activos, com subsequente aumento da sua eficácia e diminuição do número de aplicações dos produtos; (ii) são sistemas biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogénicos, o que diminuindo a sua toxicidade, evitam a ocorrência de efeitos adversos locais e/ou sistémicos; (iii) redução da instabilidade e decomposição dos ingredientes activos sensíveis; (iv) composição semelhante às membranas celulares, o que lhes permite actuar como hidratantes da pele. Esta hidratação é também conseguida devido ao efeito oclusivo, que se traduz na formação de um filme à superfície da pele, que permite a manutenção da sua integridade e evita a perda de água transepidermica; (v) capacidade de veicular ingredientes activos com características hidrófilas e lipófilas; (vi) possibilidade de vectorização para locais-alvo específicos, impedindo que os ingredientes activos atinjam as camadas mais profundas da pele, ou seja, evitando a sua absorção sistémica.

A ilustração 5 ilustra algumas das vantagens das aplicações cosméticas dos lipossomas acima referidas.

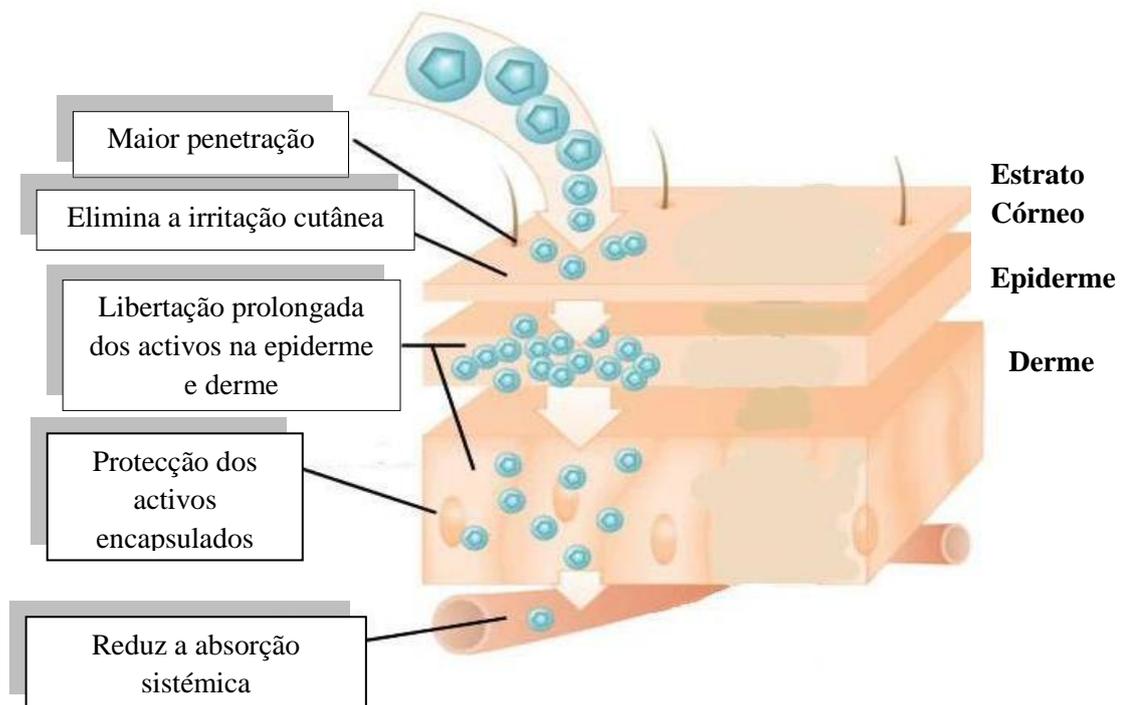


Ilustração 5: Principais funções dos lipossomas (adaptado de Daniels, 2004).

A cedência dos ingredientes activos por parte dos lipossomas pode efectuar-se por vários mecanismos distintos (Ilustração 6) (Maghraby *et al*, 2008 e Sousa *et al*, 2011):

- ✓ Transferência inter-membranar dos componentes lipídicos sem necessidade de ocorrer ruptura do lipossoma, perda da sua integridade ou do seu compartimento aquoso;
- ✓ Libertação por contacto com o local-alvo aumentando a permeabilidade da membrana do lipossoma e, conseqüentemente, conduzindo à libertação do seu conteúdo;
- ✓ Adsorção devido a forças atractivas ou à ligação de moléculas da membrana dos lipossomas a receptores específicos;

- ✓ Fagocitose/endocitose quando os locais-alvo tem actividade fagocítica, sendo os lipossomas incorporados em endossomas. Os activos são posteriormente libertados por exocitose.
- ✓ Fusão da membrana do lipossoma com a membrana celular levando à libertação do conteúdo do lipossoma para o citoplasma da célula alvo.

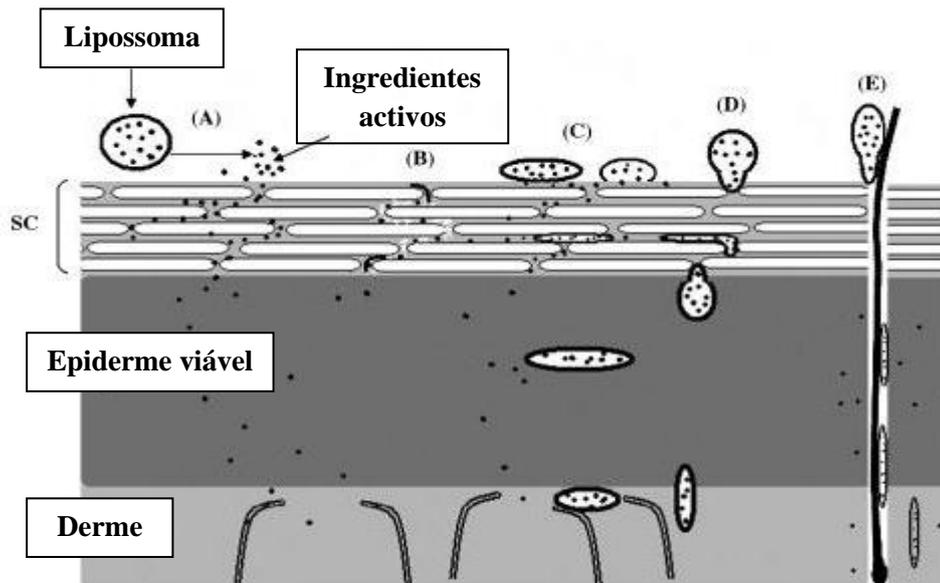


Ilustração 6: Possíveis mecanismos de acção dos lipossomas (adaptado Maghraby *et al*, 2008).

Deste modo, os lipossomas são utilizados para veicular ingredientes activos em cosmética, porque podem actuar como: transportadores, libertando as moléculas encapsuladas directamente na pele; reservatório para a libertação controlada; barreira para evitar a absorção sistémica. A incorporação e distribuição dos ingredientes activos nos lipossomas dependem das características físico-químicas dos primeiros e da composição lipídica e estrutural dos segundos (Kaur *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010 e Maghraby *et al*, 2008).

Apesar de todas as vantagens que apresentam, a aplicação dos lipossomas em cosmética pode apresentar inconvenientes, tais como (Araújo *et al*, 2009, Batheja *et al*, 2011 e Müller *et al*, 2007): (i) elevados custos de produção associados à utilização de

fosfolípidos; (ii) baixa estabilidade físico-química ao longo do tempo; (iv) dificuldades em proteger eficazmente os activos quimicamente lábeis; (iv) risco da ocorrência da libertação imediata dos ingredientes activos encapsulados; (v) possibilidade de encapsulação de quantidades muito reduzidas de ingredientes activos e (vi) dificuldade de transposição dos métodos de produção à escala industrial.

Tendo em conta a sua composição, os lipossomas podem ser classificados e designados em diferentes tipos especiais:

a) Niossomas

São formados por tensioactivos não iónicos e apresentam vantagens relativamente aos lipossomas tradicionais, tais como: melhor estabilidade, maior pureza dos materiais, menos custos de manufactura e não permitem a absorção sistémica dos ingredientes activos encapsulados (Kaur *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010 e Pathak e Thassu, 2009).

b) Transferossomas

São vesículas ultradeformáveis e, como tal, atravessam os poros com dimensões inferiores aos seus. Este tipo especial de lipossomas tem a capacidade de atravessar os lípidos do estrato córneo, podendo atingir as camadas mais profundas da pele, através da formação de um gradiente de hidratação transdérmico. Neste sentido, permitem a absorção sistémica dos ingredientes activos, o que não é desejável em cosméticos. A ilustração 7 representa o mecanismo de penetração dos transferossomas na pele (Kaur *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010, Maghraby *et al*, 2008, Pathak e Thassu, 2009 e Souto *et al*, 2011).

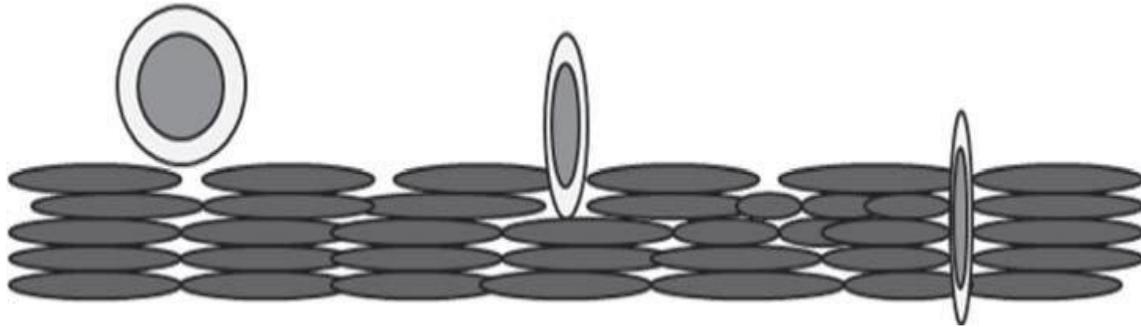


Ilustração 7: Mecanismo de penetração de vesículas ultradeformáveis (adaptado de Pathak e Thassu, 2009).

c) Etossomas

São um tipo especial de transferossomas, que se caracteriza por possuir elevadas quantidades de álcool (até 45%). Conseguem atravessar o estrato córneo devido principalmente ao efeito fluidificante do álcool sobre os lípidos. A ilustração 8 demonstra os principais mecanismos de penetração dos etossomas na pele: (1) libertação do etanol e fluidificação dos lípidos da pele, aumentando a sua penetração; (2) libertação dos lípidos dos etossomas e/ou interacção dos etossomas com os lípidos da pele, aumentando a sua penetração; (3) deformação dos sistemas através da camada lipídica, facilitando a sua penetração na pele (Kaur *et al*, 2007, Magar *et al*, 2010, Maghraby *et al*, 2008, Pathak e Thassu, 2009 e Souto *et al*, 2011).

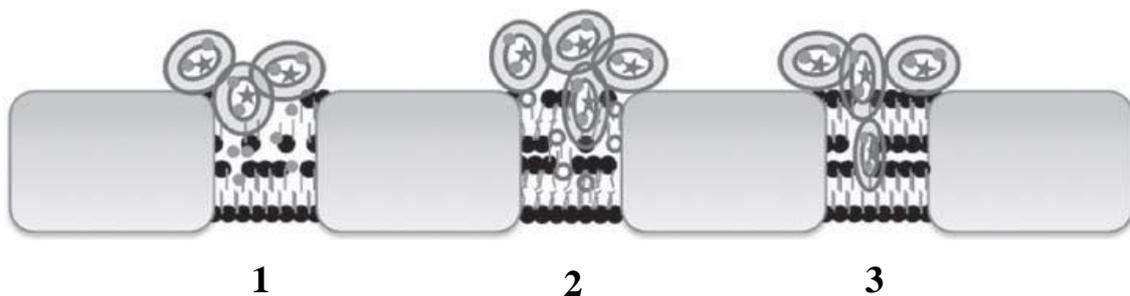


Ilustração 8: Principais mecanismos de acção dos etossomas (adaptado de Pathak e Thassu, 2009).

d) Phytossomas

Formados pela complexação de fosfolípidos com compostos ou extractos vegetais (principalmente flavonóides), promovendo deste modo, um aumento da sua biodisponibilidade e absorção tópica (Chanchal e Swarnlata, 2008).

Como referido, no mercado existem vários produtos cosméticos à base de lipossomas (Kaur *et al*, 2007). Como exemplos destes produtos temos:

- ✓ **Advanced Night Repair Protective**[®] da Estée Lauder (reparador cutâneo)
- ✓ **Précision Hydramax Active Nutrition**[®] da Chanel (hidratante cutâneo)
- ✓ **Capture**[®] da Dior (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Eye Defense**[®] da L'Óreal (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Lipo Recharge**[®] da Kérastase, L'Óreal (hidratante capilar)
- ✓ **Eryfotona**[®] da ISDIN (fotoprotector cutâneo)
- ✓ **Evolute**[®] da B. Lift (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Sleep & Peel**[®] da Filorga (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Sérum Hidratante Apaziguante**[®] da Avène (hidratante e calmante rosto)
- ✓ **Revitalift**[®] e **Revitalift Double Lifting**[®] da L'Óreal (anti-envelhecimento rosto).

3.2. Nanoemulsões

As nanoemulsões são nanossistemas transparentes formados por gotículas uniformes de dimensões muito reduzidas, que podem estar compreendidas entre 20 a 200 nm. Estes sistemas apresentam baixa viscosidade, elevada área de superfície, elevada estabilidade cinética e física, tornando-se assim potenciais veículos para libertação controlada de ingredientes activos em cosméticos (Gutiérrez *et al*, 2008, Nasir, 2010, Sharma *et al*, 2010, Solans *et al*, 2005 e Souto *et al*, 2011).

Uma nanoemulsão resulta da mistura de duas fases líquidas imiscíveis com um ou mais agentes tensoactivos, formando-se um sistema com aspecto macroscópico homogéneo, mas que se mantém heterogéneo ao nível microscópico (Ilustração 9) (Sharma *et al*, 2010 e Souto *et al*, 2011).

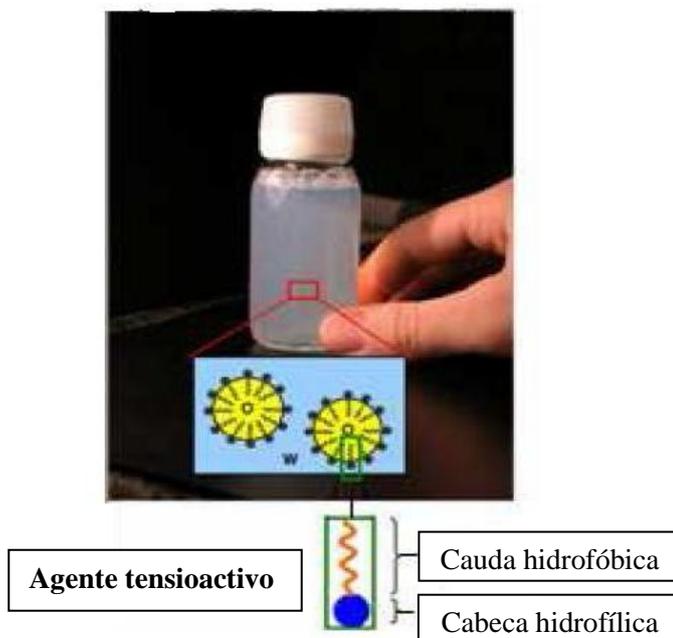


Ilustração 9: Aspecto visual de uma nanoemulsão e da estrutura das suas gotículas (adaptado de Sharma *et al*, 2010).

As nanoemulsões mais utilizadas em cosméticos são as do tipo óleo em água (O/A), uma vez que, o seu interior oleoso permite a estabilização e transporte de compostos lipófilos, como é o caso dos antioxidantes, vitaminas e alguns agentes anti-envelhecimento (Chanchal e Swarnlata, 2008, Nasir, 2010, Sharma *et al*, 2010, Solans

et al, 2005 e Sousa *et al*, 2011). Do ponto de vista da formulação final, uma nanoemulsão corresponde a uma preparação de textura fluida, não gordurosa, facilmente absorvida pela pele, sensorialmente agradável, que permite boa adesão (Nasir, 2010, Pathak e Thassu, 2009, Sonnevile-Aubrun *et al*, 2004 e Souto *et al*, 2011).

As nanoemulsões têm demonstrado ser atractivas para libertação de ingredientes activos em cosméticos, devido às vantagens que apresentam comparativamente a outros sistemas (Sharma *et al*, 2010 e Sonnevile-Aubrun *et al*, 2004): (i) elevada superfície de contacto das gotículas, devido ao seu tamanho nanométrico; (ii) actuam como emolientes, transportando lípidos para a pele, diminuindo a perda de água transepidérmica e reforçando a função de barreira da pele; (iii) o facto de serem transparentes e possuírem baixa viscosidade torna-as atractivas do ponto de vista estético. Como principais desvantagens destes nanossistemas, está o facto de estes poderem sofrer fenómenos de floculação e coalescência, devidos ao movimento Browniano das partículas, afectando a libertação controlada dos ingredientes activos. Contudo, estes fenómenos são facilmente detectáveis através da simples observação das preparações (Sharma *et al*, 2010, Sonnevile-Aubrun *et al*, 2004 e Souto *et al*, 2011).

As nanoemulsões podem ser consideradas efectivas, seguras e atractivas para aplicação cosmética depois de controlados os factores de instabilidade (Sharma *et al*, 2010). Como exemplos de produtos cosméticos à base de nanoemulsões presentes no mercado podem-se destacar os seguintes:

- ✓ **Aqua Oleum**[®] da Kérastase, L'Óreal (nutriente capilar)
- ✓ **Vitactive**[®] da Boticário (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Brumas**[®] da Natura (hidratante corporal)
- ✓ **All Soft**[®] da REDKEN (hidratante capilar)
- ✓ **Précision Calming Emulsion**[®] da Chanel (hidratante e calmante rosto)
- ✓ **Skin Caviar**[®] da La Prairie (hidratante)

3.3. Nanopartículas

3.3.1. Nanopartículas lipídicas

As nanopartículas lipídicas derivam das emulsões O/A, por substituição de um lípido líquido (óleo) por um lípido que é sólido à temperatura ambiente e corporal (Müller *et al*, 2011, Nikolic *et al*, 2011 e Souto e Müller, 2008). Estes sistemas apresentam tamanhos e estruturas semelhantes aos das nanoemulsões, sendo a principal diferença entre estes o facto do núcleo das nanoemulsões ser líquido e das nanopartículas lipídicas ser sólido (Beck *et al*, 2011 e Souto e Müller, 2007).

Os sistemas de nanopartículas lipídicas dividem-se em dois subtipos, as nanopartículas de lípidos sólidos (solid lipid nanoparticles, SLN) e os vectores lipídicos nanoestruturados (nanostructured lipid carriers, NLC). As SLN correspondem à primeira geração de nanopartículas lipídicas e possuem apenas um lípido sólido na sua composição. Por outro lado, as NLC correspondem à segunda geração destes sistemas e caracterizam-se por apresentarem uma matriz constituída por uma mistura de lípidos sólidos e lípidos líquidos (Beck *et al*, 2011, Müller *et al*, 2007, Müller *et al*, 2011, Pathak e Thassu, 2009, Pardeike *et al*, 2009 e Souto *et al*, 2011). A ilustração 10 apresenta as principais diferenças entre a matriz das SLN e NLC.



Ilustração 10: Diferenças entre a matriz das SLN e NLC (adaptado de Müller *et al*, 2011).

As SLN surgiram no início da década de 90, com a finalidade de ultrapassarem as limitações dos sistemas coloidais tradicionais como, por exemplo, lipossomas, nanoemulsões e nanopartículas poliméricas. As dispersões de SLN caracterizam-se por possuírem partículas sólidas à temperatura ambiente e corporal, isto é, apresentarem um ponto de fusão superior ou igual a 40°C, serem constituídas por lípidos fisiológicos, revestidas por agentes tensoactivos e cujo tamanho médio varia entre os 50-1000 nm (Araújo *et al*, 2009, Chanchal e Swarnlata, 2008, Beck *et al*, 2011, Müller *et al*, 2000, Müller *et al*, 2011, Nikolic *et al*, 2011, Souto e Müller, 2007, Souto e Müller, 2008 e Souto *et al*, 2011). As SLN têm-se mostrado promissoras como sistemas de transporte de ingredientes activos em cosméticos, devido às numerosas vantagens que apresentam (Beck *et al*, 2011, Chanchal e Swarnlata, 2008, Guterres *et al*, 2007, Müller *et al*, 2000, Müller *et al*, 2011, Nikolic *et al*, 2011, Pathak e Thassu, 2009, Souto e Müller, 2008, Souto *et al*, 2011 e Wissing e Müller, 2003): (i) propriedades adesivas relacionadas com o tamanho nanométrico, formando um filme oclusivo à superfície da pele, que promove a absorção dos ingredientes activos e evita a perda de água por evaporação, favorecendo assim a hidratação da pele; (ii) efeito protector solar contra as radiações UV, isoladamente (SLN vazias) funcionando como filtro solar físico ou exercendo um efeito sinérgico por encapsulação de filtros solares químicos ou partículas que actuam como filtros solares físicos (óxido de zinco e dióxido de titânio); (iii) efeito pigmentante, permitindo mascarar a cor dos ingredientes activos encapsulados.

No entanto, as SLN apresentam também desvantagens, designadamente (Beck *et al*, 2011, Guterres *et al*, 2007, Schäfer - Korting *et al*, 2007, Souto e Müller, 2010 e Souto *et al*, 2011): (i) baixa capacidade de carga da matriz lipídica sólida; (ii) ocorrência de transformações polimórficas dos lípidos de configurações instáveis (forma α) para configurações mais estáveis (forma β), durante o seu armazenamento, o que conduz à expulsão das substâncias encapsuladas; (iii) elevada quantidade de água presente nas formulações que é um meio propício à proliferação microbiana e à ocorrência de reacções de hidrólise e (iv) risco de peroxidação dos lípidos.

Neste contexto, no início do milénio surgiram as NLC, constituindo a segunda geração de nanopartículas lipídicas, com o objectivo de minimizar os problemas associados às SLN. A principal diferença entre as SLN e as NLC reside no facto das últimas serem

formadas por uma mistura de lípidos sólidos com lípidos líquidos, cujo ponto de fusão deve ser igual ou superior a 40°C. A mistura origina uma matriz com muitas imperfeições, permitindo acomodar uma maior quantidade de ingredientes activos (Müller *et al*, 2011, Souto e Müller, 2007 e Souto *et al*, 2011). A ilustração 11 representa esquematicamente as principais diferenças entre as SLN e NLC.

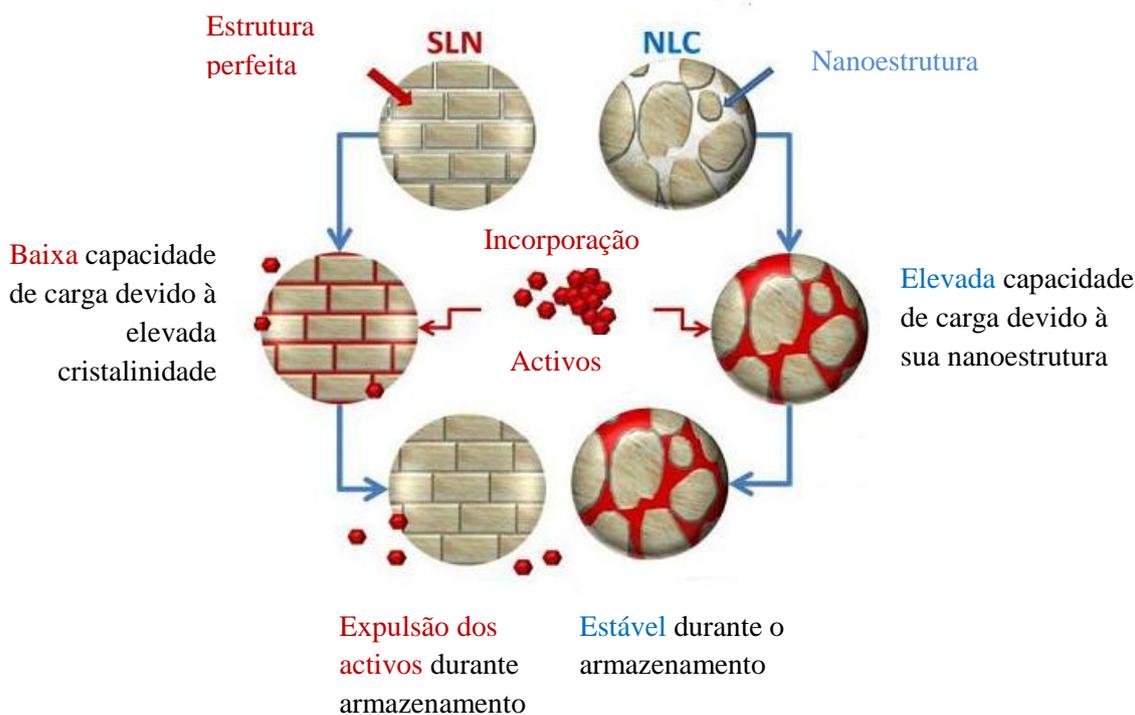


Ilustração 11: Principais diferenças entre as SLN e NLC (adaptado de Müller *et al*, 2011).

As NLC combinam as vantagens das SLN ao mesmo tempo que minimizam algumas das suas desvantagens, nomeadamente (Müller *et al*, 2007, Müller *et al*, 2011, Obeidat *et al*, 2010 e Pardeike *et al*, 2009): (i) a capacidade de encapsular uma maior quantidade de ingredientes activos; (ii) elevada flexibilidade de modulação da libertação dos activos; (iii) elevada estabilidade física durante o armazenamento, devido à estrutura interna mais desorganizada e à menor tendência para a expulsão dos ingredientes activos.

O interesse da utilização das nanopartículas lipídicas como sistemas transportadores de ingredientes activos em cosméticos resulta do facto de estas reunirem, num só sistema, as vantagens dos sistemas tradicionais, ao mesmo tempo que minimizam as suas

desvantagens. Em comparação com os últimos, as nanopartículas lipídicas apresentam as seguintes vantagens (Mitri *et al*, 2011, Müller *et al*, 2000, Müller *et al*, 2011, Mu e Sprando, 2010, Pardeike *et al*, 2009, Souto e Doktorovová, 2009, Souto *et al*, 2011 e Souto e Müller, 2010): (i) elevada estabilidade físico-química; (ii) redução ou ausência de toxicidade aguda ou crónica, uma vez que são usados lípidos e agentes tensoactivos GRAS (Generally Recognized as Safe), ou seja, biocompatíveis e biodegradáveis; (iii) apresentam uma matriz sólida à temperatura ambiental e corporal, permitindo uma libertação modificada bem como a protecção de ingredientes activos lábeis; (iv) facilidade de transposição dos métodos de produção à escala industrial; (v) não recorrem à utilização de solventes orgânicos potencialmente tóxicos durante a produção dos sistemas; (vi) possibilidade de direccionar os ingredientes activos para locais-alvo específicos, (vii) baixos custos de produção.

As SLN e NLC estão particularmente indicadas para encapsular moléculas lipofílicas, uma vez que, para moléculas hidrofílicas apresentam baixa capacidade de carga (Müller *et al*, 2011 e Pathak e Thassu, 2009). Os pré-requisitos fundamentais para uma encapsulação eficaz e uma elevada capacidade de carga das formulações de SLN/NLC são a adequada solubilidade e miscibilidade dos ingredientes activos com o(s) lípido(s) a utilizar e, ao mesmo tempo, essa mistura apresentar um ponto de fusão acima da temperatura corporal e ambiente, de modo a manter o seu estado sólido. Nestes sistemas a escolha do lípido é crucial para a estabilidade a longo prazo, uma vez que a utilização de lípidos com elevado grau de cristalinidade (triacilgliceróis) facilita a expulsão dos activos durante o período de armazenamento, devido à falta de espaço disponível para acomodar as moléculas. Pelo contrário, a utilização de lípidos de composição complexa (mistura de mono, di e triacilgliceróis) origina estruturas com muitas imperfeições e, por isso, com mais espaço para acomodar os activos, minimizando assim o risco de expulsão durante o armazenamento (Müller *et al*, 2000, Müller *et al*, 2007, Müller *et al*, 2011, Nikolic *et al*, 2011, Pathak e Thassu, 2009, Souto e Müller, 2010 e Souto *et al*, 2011).

A produção de formulações cosméticas à base de nanopartículas lipídicas é idêntica para as SLN e NLC. Existem três métodos distintos para formular estes produtos (Beck *et al*, 2011, Müller *et al*, 2002, Nikolic *et al*, 2011 e Souto *et al*, 2011):

1. Incorporação das dispersões de SLN/NLC em preparações semi-sólidas previamente preparadas (geles ou cremes), para aumentar a consistência das primeiras;
2. Produção directa de geles contendo SLN/NLC através da adição do agente gelificante à fase aquosa das dispersões;
3. Produção de dispersões SLN/NLC com elevada concentração de fase lipídica, suficientemente consistentes para aplicação directa na pele.

A indústria cosmética preocupa-se não só com a elegância (principal requisito para venda) mas também com a aparência das formulações. As propriedades mais importantes para o desenvolvimento de uma formulação cosmética à base de nanopartículas lipídicas são as seguintes:

a) Selecção dos excipientes

Uma barreira à introdução de formulações no mercado é uso de excipientes que não apresentem um estatuto aceitável, uma vez que podem ser tóxicos e por consequência, responsáveis por efeitos adversos. Deste modo, apenas as substâncias com estatuto GRAS são adequadas para utilização em cosméticos, fazendo com que o risco toxicológico associado a estas seja reduzido (Müller *et al*, 2002 e Müller *et al*, 2011).

b) Estabilidade e protecção dos ingredientes activos lábeis

O facto das SLN/NLC terem uma matriz sólida confere-lhes uma elevada estabilidade para encapsular ingredientes activos lábeis, designadamente ao nível da protecção contra a degradação química e enzimática, reacções de hidrólise e evita fenómenos de coalescência e a ocorrência de dermatites de contacto.

A estabilidade das SLN/NLC é intensificada pela presença do agente tensioactivo, que além de estabilizar as nanopartículas também aumenta a sua permeabilidade na pele, sendo por isso muito importante a sua escolha. Deste modo, estes sistemas são adequados para incorporar ingredientes activos sensíveis como os retinóides, o palmitato de ascorbilo e a coenzima Q 10 (Müller *et al*, 2002, Müller *et al*, 2007, Souto e Müller, 2008, Souto *et al*, 2011 e Wissing *et al*, 2003).

c) Efeito “Whitening”

A aparência de um produto cosmético é uma característica de extrema importância para que este seja vendido, sendo os produtos de cor branca os preferidos pelos consumidores. No entanto, alguns compostos (por exemplo: coenzima Q10 e vitamina C) apresentam uma coloração que confere cor às preparações. Esta coloração pode ser mascarada pela adição à formulação de uma dispersão de nanopartículas lipídicas, uma vez que esta apresenta coloração branca (Souto e Müller, 2008).

d) Adesividade e Oclusão

As partículas de pequenas dimensões (nano e micropartículas), quando aplicadas sobre a pele formam um filme oclusivo, que evita a evaporação de água e, ao mesmo tempo, aumenta a humidade e hidratação da pele. A ilustração 12 compara o efeito oclusivo de uma dispersão de nanopartículas lipídicas (A) com uma dispersão de micropartículas (B) (Chanchal e Swarnlata, 2008, Müller *et al*, 2011, Schäfer-Korting *et al*, 2007, Souto e Müller, 2008 e Souto *et al*, 2011).

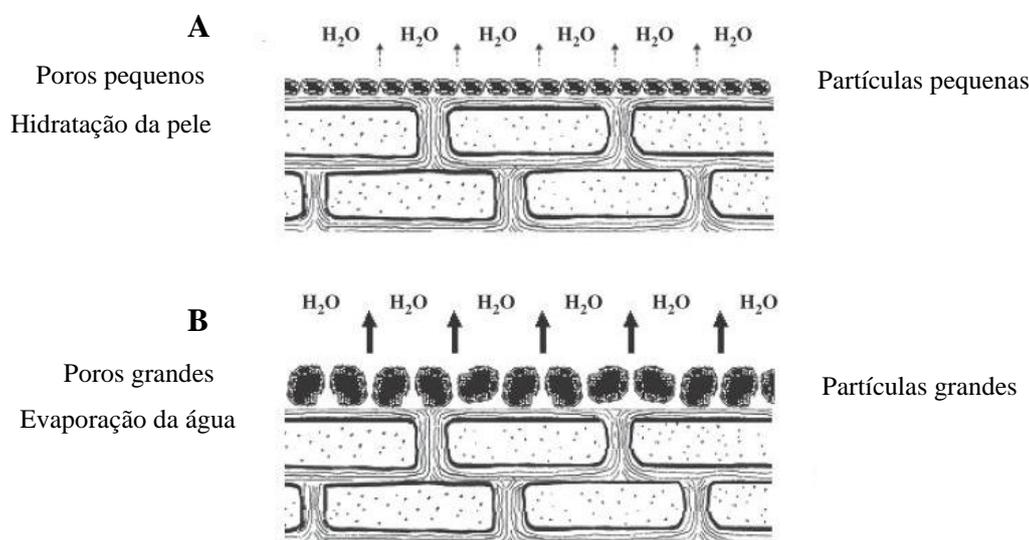


Ilustração 12: Efeito oclusivo das nanopartículas em função do seu tamanho (adaptado de Souto e Müller, 2008).

Através da observação do esquema, é fácil verificar que são as partículas de tamanho nanométrico as que conferem maior efeito oclusivo. Foi observado experimentalmente que o factor de oclusão para micropartículas (diâmetro superior a 1 µm) foi apenas de 10%, comparativamente a um factor de 50%, quando são usadas nanopartículas lipídicas de 200 nm (Müller *et al*, 2002 e Souto e Müller, 2008).

As nanopartículas lipídicas podem ser adicionadas a formulações tópicas já comercializadas no mercado, como por exemplo, um creme de dia, verificando-se após a sua adição um aumento na oclusividade destas formulações. Contudo, em cremes de noite já com uma elevada oclusividade a adição de uma dispersão de nanopartículas lipídicas não causa qualquer efeito ou se tem é muito reduzido (Müller *et al*, 2002 e Müller *et al*, 2011).

e) Hidratação da pele e elasticidade

A hidratação e elasticidade da pele são parâmetros muito importantes quando se pretende desenvolver formulações cosméticas (Wissing e Müller, 2003).

A pele é um órgão viscoelástico, devido à produção de fibras de colagénio e fibras elásticas. A resistência à fricção da pele depende da quantidade de água e do conteúdo em lípidos. Um aumento da hidratação e do conteúdo lipídico aumenta a resistência contra a deformação da pele, ou seja, aumenta a sua elasticidade que, em regra, se vai perdendo com a idade. Os factores internos e externos que influenciam as características da pele são o sexo, a idade, a região do corpo, a disposição genética, a exposição à radiação solar e uma grande variedade de doenças (Souto e Müller, 2008 e Wissing e Müller, 2003).

Um estudo *in vivo* foi realizado com 25 voluntários nos quais uma formulação cosmética comercial foi aplicada no braço esquerdo e uma formulação com 4 % de SLN no braço direito, duas vezes ao dia, durante 4 semanas. A hidratação foi medida em função do tempo usando um Corneometer CM 825 e a elasticidade com um Cutometer SEM 575. Os resultados demonstraram que a adição das SLN a uma formulação comercial levou a um aumento de 32% na hidratação da pele, ao passo que, com a formulação comercial pura apenas se alcançou uma hidratação de 24%. Isto demonstra que a incorporação das SLN promoveu um aumento na hidratação, sem que ocorresse a perda da qualidade do produto comercializado. Contudo, neste estudo não se verificou

um aumento na elasticidade da pele, uma vez que este foi efectuado com voluntários na casa dos 25 anos, idade em que a pele ainda apresenta uma elevada elasticidade (Müller *et al*, 2002, Müller *et al*, 2007 e Wissing e Müller, 2003).

f) Perfil de libertação dos ingredientes activos

Quando aplicadas na pele por intermédio de formulações cosméticas, as nanopartículas lipídicas são bem toleradas. Estes sistemas originam perfis de libertação prolongada para muitos ingredientes activos, como por exemplo, a coenzima Q10 e as vitaminas E e A. Este efeito é atribuído à sua matriz sólida, verificando-se ainda uma baixa toxicidade (Mu e Sprando, 2010 e Müller *et al*, 2011).

g) Penetração de ingredientes activos na pele

As nanopartículas lipídicas têm mostrado ser sistemas eficientes na promoção da penetração dos ingredientes activos encapsulados, através do estrato córneo. Contudo, para cosméticos é importante que os compostos permaneçam na pele, ou seja, que penetrem suficientemente, mas não tão profundamente de modo a evitar a sua absorção sistémica. As propriedades do filme formado e a hidratação resultante da sua formação, bem como a interacção dos lípidos e agentes tensioactivos das nanopartículas lipídicas com os lípidos da pele, são considerados factores de extrema importância, uma vez que afectam o grau de penetração dos activos na pele (Fang *et al*, 2008, Müller *et al*, 2002, Müller *et al*, 2011 e Souto e Müller, 2008).

h) Libertação prolongada de ingredientes activos

✓ Protectores solares

As SLN demonstraram ser efectivas na filtração das radiações UV, devido ao seu efeito sinérgico, quando utilizadas como veículos de filtros solares. Isto permite não só obter um aumento da protecção contra as radiações UV, como também uma diminuição da concentração de filtros solares usados em cada formulação, dos seus efeitos adversos (fotoalergias e fototoxicidade) e dos custos de produção (Müller *et al*, 2002, Müller *et al*, 2011, Mu e Sprando, 2010, Nikolic *et al*, 2011, Souto e Müller, 2008 e Wissing e Müller, 2003).

Um estudo *in vitro* foi realizado com o objectivo de comparar a libertação de um protector solar a partir de uma nanoemulsão O/A e de uma dispersão de SLN. Após 4h, 6,5% do protector solar foi libertado da nanoemulsão, enquanto apenas 3,1% foi libertado das SLN, o que reduz o número aplicações diárias necessárias para os últimos.

Adicionalmente, a utilização de nanopartículas lipídicas torna os produtos solares esteticamente mais agradáveis, uma vez que quando aplicadas sobre a pele deixaram de conferir a cor branca habitual, passando a ser transparentes e, por isso, esteticamente mais agradáveis para o consumidor (Mu e Spranto, 2010, Wiechers, 2010 e Wiesenthal *et al*, 2011).

✓ **Perfumes e repelentes de insectos**

O efeito de libertação prolongada é de extremo interesse na produção de perfumes e repelentes de insectos, uma vez que promove uma libertação mais lenta e duradoura dos ingredientes activos. Este tipo de libertação pode ser obtido por incorporação do perfume ou repelente em sistemas de SLN. Um exemplo desta aplicação é o perfume Allure® da Chanel, que foi incorporado em SLN e o seu perfil de libertação comparado ao de uma nanoemulsão com o mesmo conteúdo de lípidos e agente tensioactivo. Nas primeiras 3 horas a libertação do perfume a partir das SLN foi similar ao da nanoemulsão, devido à presença de perfume no exterior das SLN. Após 6 horas 100% do perfume foi libertado da nanoemulsão, enquanto apenas 75% foi libertado da SLN. Esta observação permite criar um perfume em que apenas uma aplicação diária é suficiente, uma vez que existe uma libertação prolongada durante cerca de 12 horas (Pardeike *et al*, 2009 e Souto e Müller, 2008).

O tempo que vai desde o desenvolvimento de um produto contendo SLN/NLC até à sua introdução no mercado cosmético é relativamente curto, devido às regulamentações menos complexas, em comparação com as dos produtos farmacêuticos (Mihriyan *et al*, 2012 e Pardeike *et al*, 2009). Deste modo, existem vários cosméticos no mercado que apresentam na sua constituição nanopartículas lipídicas, podendo destacar-se os seguintes (Müller *et al*, 2007):

✓ **Cutanova Cream NanoRepair Q10®** da Dr. Rimpler (anti-envelhecimento rosto)

✓ **IOPE Cream Super Vital®** da Amore Pacific (anti-envelhecimento rosto)

- ✓ **Surmer Cream**[®] da Isabelle Lancray (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Creme Regenerador Intensivo**[®] da Scholl (regenerador pés)
- ✓ **Platinéum**[®] da Lancôme (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Allure**[®] da Chanel (perfume)

3.3.2. Nanopartículas poliméricas

As nanopartículas poliméricas têm sido investigadas desde 1980 e caracterizam-se por possuírem um tamanho compreendido entre 300 e 500 nm e por apresentarem uma matriz sólida constituída por polímeros, que permite obter uma libertação prolongada dos ingredientes activos encapsulados. Dependendo do método de produção utilizado pode-se obter nanocápsulas (sistema reservatório) ou nanoesferas (sistema matricial), que diferem entre si na composição e organização estrutural. A utilização de polímeros para encapsulação de ingredientes activos em cosméticos é uma alternativa interessante, uma vez que permite mascarar as propriedades físico-químicas dos compostos a encapsular e melhorar a sua interacção com as membranas celulares, facilitando a sua penetração na pele (Araújo *et al*, 2009, Beck *et al*, 2011, Guterres *et al*, 2007, Pathak e Thassu, 2009, Pezzini *et al*, 2007 e Schaffazick *et al*, 2003).

Dependendo do tipo de nanopartícula polimérica e das características físico-químicas dos ingredientes activos, estes podem estar encapsulados, adsorvidos à superfície ou dissolvidos/dispersos na matriz polimérica. A ilustração 13 representa os principais modelos de mecanismos de encapsulação de ingredientes activos em a) nanocápsulas e em b) nanoesferas (Araújo *et al*, 2009, Guterres *et al*, 2007 e Pathak e Thassu, 2009).

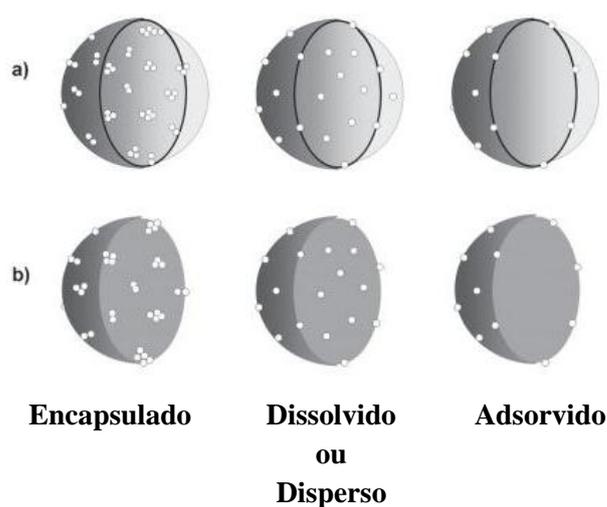


Ilustração 13: Modelos de mecanismos de encapsulação (adaptado de Guterres et al, 2007).

As nanocápsulas apresentam elevada capacidade de carga e são formadas por um invólucro polimérico disposto em redor de um núcleo oleoso ou aquoso, podendo os activos estarem dissolvidos neste núcleo ou adsorvidos à parede polimérica. No caso da membrana polimérica ser contínua, a libertação ocorre por difusão do activo no polímero. No caso em que a membrana é porosa, a libertação dos activos ocorre por difusão, através dos poros existentes na matriz polimérica (Araújo *et al*, 2009, Beck *et al*, 2011 e Schaffazick *et al*, 2003).

As nanoesferas apresentam baixa capacidade de carga e caracterizam-se por apresentarem um núcleo sólido formado por uma matriz polimérica, sendo por isso sistemas matriciais onde os activos podem estar aprisionados ou adsorvidos. Nestes sistemas o activo está disperso no polímero e, por isso, a sua libertação ocorre por processos de erosão, difusão e intumescência (Araújo *et al*, 2009, Beck *et al*, 2011 e Schaffazick *et al*, 2003).

Deste modo, a escolha do polímero é muito importante, devendo estes apresentar características e propriedades especiais, tais como (Pezzini *et al*, 2007): (i) capacidade de formar estruturas (matrizes ou membranas) microporosas semipermeáveis; (ii) intumescência (expansão) quando em contacto com a água; (iii) capacidade de complexação com os activos; (iv) bioadesão. Os polímeros utilizados na produção de nanopartículas poliméricas são: (i) naturais, dos quais se destacam a albumina, colagénio, gelatina, quitosana, ácido hialurónico, ciclodextrinas e (ii) sintéticos biodegradáveis como poli (ácido láctico), poli (ácido glicólico) e poli (hidroxibutirato). Embora estes compostos existam em grande quantidade no mercado apenas um número muito reduzido é aceite para produção de nanopartículas poliméricas (Araújo *et al*, 2009, Batheja *et al*, 2011, Müller *et al*, 2011, Patel *et al*, 2012 e Pathak e Thassu, 2009).

As principais vantagens da utilização de nanopartículas poliméricas para encapsulação de ingredientes activos em cosmetologia são as seguintes (Batheja *et al*, 2011, Guterres *et al*, 2007 e Patel *et al*, 2012): (i) biocompatibilidade e biodegradabilidade, o que leva a uma baixa toxicidade; (ii) protecção dos ingredientes activos lábeis de degradações; (iii) libertação controlada dos ingredientes activos encapsulados; (iv) direccionamento dos ingredientes activos para locais-alvo, minimizando a ocorrência da sua absorção sistémica; (v) utilização de métodos simples de produção laboratorial.

No entanto, a aplicação destes sistemas apresenta também desvantagens, relacionadas com o uso de solventes orgânicos durante a sua produção, havendo risco de toxicidade residual nas formulações finais e a dificuldade de transposição destes métodos para a escala industrial (Araújo *et al*, 2009).

As nanopartículas poliméricas surgiram no mercado cosmético em 1995 pela L'Óreal (Beck *et al*, 2011 e Guterres *et al*, 2007):

- ✓ **Promordiale Intense**[®] da Lancôme (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Hydra Flash Bronze**[®] da Lancôme (hidratante)

3.3.3. Nanopartículas metálicas

As nanopartículas metálicas têm sido utilizadas para o tratamento de várias doenças da pele, mas também em cosméticos (Beck *et al*, 2011). Os metais mais utilizados para produzir este tipo de nanopartículas são o ouro, ferro, platina, prata e os óxidos metálicos, dos quais se destacam o óxido de zinco e o dióxido de titânio (Beck *et al*, 2011 e Wiechers, 2010).

As nanopartículas metálicas são de grande interesse na área da cosmética, uma vez que são muito usadas como filtros solares físicos (óxido de zinco e o dióxido de titânio), devido à sua capacidade de reflexão das radiações solares. Neste sentido, a incorporação de nanopartículas de dióxido de titânio em protectores solares protege a pele contra as radiações UVB, enquanto a incorporação de partículas de óxido de zinco protege contra as radiações UVA (Wiechers, 2010). Além disso, muitas formulações de protectores solares incluem nanopartículas de óxido de zinco e dióxidos de titânio, uma vez que o seu tamanho reduzido origina preparações mais transparentes, o que é esteticamente mais aceitável para os consumidores (Crosera, 2009).

Contudo, existem algumas preocupações toxicológicas relacionadas com a utilização das nanopartículas metálicas, uma vez que devido aos seus tamanhos reduzidos têm sido apontados riscos de ocorrer absorção sistémica destas nanopartículas, dado que estas não são biodegradáveis (Prow *et al*, 2011).

No entanto, vários estudos de permeação cutânea têm demonstrado que estas nanopartículas não atingem as camadas mais profundas da pele, pelo que não exercem quaisquer efeitos de toxicidade generalizada (Prow *et al*, 2011).

Como exemplos de produtos cosméticos comercializados à base de nanopartículas metálicas temos:

- ✓ **Anthelios Helioblock XL[®]** da La Roche Posay (protector solar)
- ✓ **Complete UV Protective[®]** da Olay (protector solar)
- ✓ **Nano Gold Energizing Eye Cream[®]** da Chantecailles (anti-envelhecimento)

3.4. Fulerenos

Os fulerenos são estruturas rígidas constituídas por átomos de carbono (ilustração 14). Podem ter a forma de esfera oca, elipsoidal ou em tubo. O grande interesse destes sistemas deve-se ao facto de terem tamanho reduzido e um interior oco/vazio, que lhes permite encapsular compostos, tornando-os promissores na área da cosmética e na área farmacêutica (Nasir, 2010, Pachcoalino *et al*, 2010 e Pardeike *et al*, 2009).



Ilustração 14: Estrutura de um fulereno (adaptado de Mihranyan *et al*, 2012).

Os fulerenos exibem uma elevada capacidade sequestrante de radicais livres de oxigénio (anti-oxidante) e, como tal, têm sido considerados para uso na preparação de formulações cosméticas de rejuvenescimento da pele (Mu e Sprando, 2010, Pachcoalino *et al*, 2010 e Pardeike *et al*, 2009). Contudo, ainda existe alguma controvérsia sobre a sua segurança, uma vez que não são biodegradados e são lipossolúveis, o que pode causar problemas de bioacumulação (Mu e Sprando, 2010, Pachcoalino *et al*, 2010 e Pardeike *et al*, 2009).

Alguns dos cosméticos existentes no mercado à base de fulerenos são (Kaur *et al*, 2007):

- ✓ **Lineless Cream[®]** da Dr. Brandt (anti-envelhecimento rosto)
- ✓ **Fullerene C-60 Day Cream[®]** da Zelens (anti-envelhecimento rosto)

4. Toxicologia

Tendo em conta o seu tamanho, as potenciais vias de exposição do organismo aos nanomateriais presentes em produtos cosméticos são a dérmica, a inalatória, a oral e a ocular. Neste contexto, surgem questões relacionadas com eventuais problemas toxicológicos que possam ocorrer, após a exposição do organismo a partículas de tamanho tão pequeno (Born *et al*, 2006, Mu e Sprando, 2010 e Pardeike *et al*, 2009).

As principais preocupações em relação ao uso de nanomateriais estão relacionadas com a segurança humana (consumidores e riscos ocupacionais) e ambiental (efeitos sobre a cadeia alimentar, peixes e toxicidade animal). Mais especificamente, com a penetração dos nanomateriais através das barreiras e tecidos do organismo e se estes são ou não biodegradáveis. Contudo, muito pouco se sabe sobre a permeabilidade da pele a estes materiais ou sobre a sua interacção com as células da epiderme. A via mais relevante de exposição a nanopartículas presentes em produtos cosméticos é a dérmica (Mihriyan *et al*, 2012, Müller *et al*, 2011, Pachoalino *et al*, 2010 e Pardeike *et al*, 2009).

A questão principal a colocar não é se os nanomateriais são tóxicos, mas se eles são tóxicos à concentração a que os seres humanos são expostos, intencionalmente ou não. No entanto, é impossível avaliar a segurança absoluta de alguma coisa, cuja presença ou ausência não se consegue demonstrar (Wiechers, 2010).

Uma das principais preocupações com a utilização de nanopartículas em cosmética tem a ver com o seu tamanho. As nanopartículas de reduzidas dimensões (inferiores a 100 nm) apresentam potencial toxicidade. No entanto, como a maioria das nanopartículas usadas em produtos cosméticos apresentam tamanhos entre os 200 e 300 nm, em relação a este aspecto estas podem ser consideradas inofensivas (Müller *et al*, 2011).

A outra grande preocupação diz respeito à persistência dos nanomateriais no organismo e no ambiente, quando estes não são biodegradáveis, o que pode constituir um risco, uma vez que estes não desaparecem. Um exemplo clássico destes sistemas são os fulerenos (Müller *et al*, 2011).

Os principais riscos de toxicidade resultante do uso de nanopartículas em cosmética têm a ver com o facto de na pele (Wiechers, 2010): (i) existirem poros com tamanhos nanométricos, glândulas sebáceas e folículos pilosos, que constituem vias de penetração

alternativas; (ii) ocorrerem agressões diárias, que podem danificar a sua função de barreira, relacionadas com o uso excessivo de detergentes, secura, exposição solar excessiva; (iii) poder ocorrer penetração até às camadas mais profundas e, conseqüente, absorção sistémica e (iv) poderem surgir efeitos secundários agudos ou crónicos, ao nível local ou sistémico.

Como constatamos ao longo deste trabalho, diferentes tipos de nanomateriais têm sido descobertos e, por originarem produtos finais mais eficientes e de baixo custo, muitos deles já se encontram disponíveis em vários produtos cosméticos comercializados. Contudo, as mesmas propriedades que tornam estes nanomateriais tão atractivos, como o pequeno tamanho das partículas, as formas variadas e a elevada área de superfície, podem ser também responsáveis por efeitos nocivos, uma vez que podem chegar a locais que até agora eram inacessíveis para a maioria das partículas. Estudos sugerem que a suas reduzidas dimensões tornam estes nanomateriais mais permeáveis através da pele, mucosas e membranas celulares, podendo ter o seu efeito tóxico ampliado, uma vez que possuem uma reactividade superior, principalmente devido à sua elevada área de superfície. Um exemplo é o ouro, um material inerte, mas que na forma de nanopartícula se torna altamente reactivo (Born *et al*, 2006, Gautam *et al*, 2011, Mu e Sprando, 2010, Nasir, 2010 e Pachoalino *et al*, 2010, Pardeike *et al*, 2009 e Wiesenthal *et al*, 2010).

Os efeitos dos nanomateriais nas células dos mamíferos têm sido avaliados através de estudos *in vitro* e *in vivo*. Para tal, vários ensaios toxicológicos padronizados estão disponíveis no sentido de avaliar a resposta biológica de uma determinada substância. Contudo, ainda não existem ensaios padronizados para avaliação da toxicidade dos nanomateriais, o que dificulta a comparação dos resultados e o consenso sobre a toxicidade destes. Até ao momento são utilizadas adaptações de procedimentos padrões para outras substâncias (Mu e Sprando, 2010 e Pachoalino *et al*, 2010). A maioria destes estudos de toxicidade é realizada pela indústria cosmética, embora ainda se verifique alguma relutância destas em gastar dinheiro neste tipo de estudos (Müller *et al*, 2011). Fica, desta forma evidente a necessidade de uma urgente pesquisa e desenvolvimento de métodos para avaliação dos potenciais riscos do uso de nanomateriais (Crosera, 2009).

5. Perspectivas futuras

Ao longo do presente trabalho pôde constatar-se que a utilização de nanossistemas em cosméticos é já uma realidade na nossa sociedade devido às vantagens que apresentam. Neste sentido espera-se que num futuro próximo mais produtos sejam lançados no mercado (Müller *et al*, 2011).

Contudo, as investigações devem prosseguir no sentido de compreender como é que as propriedades físico-químicas de um nanomaterial podem afectar a sua capacidade de penetrar na pele. Isto permitiria a criação de nanossistemas que não afectem as células da pele viável ou que não atinjam a corrente sanguínea (Mu e Spranto, 2010).

Também, um conhecimento dos riscos que os nanomateriais causam no ambiente e na saúde humana é de extrema importância para que a sua produção, comercialização e eliminação sejam feitas de forma adequada e sustentável (Daniels, 2004).

O interessa segue assim no sentido de desenvolver cosméticos que apresentem um perfil de libertação adequado, a estabilidade desejada e que a sua produção à escala industrial não represente custos muito elevados, quer no que diz respeito à tecnologia de fabricação, quer no que diz respeito aos custos das matérias-primas (Miharanyan *et al*, 2012, Müller *et al*, 2011 e Souto *et al*, 2011).

Hoje em dia existe falta de legislação que regulamente o uso de produtos nanotecnológicos. Deste modo, um conhecimento e avaliação dos riscos que a exposição do organismo aos nanomateriais causa é de extrema importância (Pachoalino *et al*, 2010).

6. Conclusões

A pele não é só uma barreira biológica com características únicas, mas também o local de aplicação e acção de muitos ingredientes activos usados em cosmetologia. Para obter um máximo proveito da actividade das substâncias aplicadas, é necessário recorrer a estratégias que melhorem a sua performance no local. Entre estas podemos destacar o uso de nanossistemas, designadamente, lipossomas, nanoemulsões, nanopartículas (lipídicas, poliméricas e metálicas) e fulerenos. Os nanossistemas apresentam um elevado potencial e aplicabilidade tanto na área farmacêutica como na área da cosmética. A encapsulação de ingredientes activos em cosmetologia tem-se vindo a mostrar uma área promissora, devido às várias vantagens que apresenta. Neste contexto, os lipossomas e as nanopartículas lipídicas são os que apresentam melhores resultados.

No entanto, apesar dos progressos conseguidos ao nível da optimização de formulações, a pesquisa deve continuar no sentido de responder às exigências da indústria, para que seja possível a introdução de novos nanossistemas no mercado. Os estudos devem ser direccionados no sentido do desenvolvimento de nanossistemas para veicular novas moléculas e na criação de novos sistemas para as moléculas já existentes, com o objectivo de reduzir efeitos secundários indesejáveis e obter produtos mais atractivos para os consumidores.

7. Bibliografia

- Araújo, J., Gonzalez, E., Egea, M., Garcia, M e Souto, E. (2009). Nanomedicines for ocular NSAIDs: safety on drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 5, pp. 394-401.
- Barata, E. (2002). *Cosméticos – Arte e Ciência*. Lisboa, Lidel.
- Batista, C., Carvalho, C. e Magalhães, N. (2007). Lipossomas e suas aplicações terapêuticas: Estado da arte. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, pp. 167-175.
- Batheja *et al.* (2011). Topical drug delivery by a polymeric nanosphere gel: Formulation optimization and *in vitro* and *in vivo* skin distribution studies. *Journal of Controlled Release*, 149, pp. 159-167.
- Beck, R., Guterres, S. e Pohlmann, A. (2011). *Nanocosmetics and Nanomedicines: New approaches for skin care*. Brazil, Springer.
- Borm, P. *et al.* (2006). The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ACETOC. *Particle and Fibre Toxicology*, pp. 1-35.
- Chanchal, D. e Swarnlata, S. (2008). Novel approaches in herbal cosmetics. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 7, pp. 89-95.
- Crosera, M. *et al.* (2009). Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 82, pp. 1043-1055.
- Daniels, R. (2004). Strategies for Skin Penetration Enhancement. [Em linha]. Disponível em <<http://scf-online.com>>. [Consultado em 10/05/2012].
- Fang, J., Fang, C., Liu, C. e Su, Y. (2008). Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: Solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 70, pp. 633-640.
- Gautam, A., Singh, D. e Vijayaraghavan, R. (2011). Dermal Exposure of Nanoparticles: An Understanding. *Journal of Cell and Tissue Research*, 11, pp. 2073-2708.

- Guterres, S., Alves, M. e Pohlmann, A. (2007). Polymeric Nanoparticles, Nanospheres and Nanocapsules for Cutaneous Applications. *Drug Target Insights*, 2, pp. 147-157.
- Gutiérrez, J. *et al.* (2008). Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. *Current Opinion in Colloid na Interface Science*, 13, pp. 245-251.
- Junqueira, L. e Carneiro, J. (2004). *Histologia Básica*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- Kaur, I., Kapila, M., e Agrawal, R. (2007). Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. *Ageing Research Reviews*, 6, pp. 271-288.
- Kierszenbaum, A. (2004). *Histologia e Biologia Celular: Uma introdução à patologia*. Rio de Janeiro, Elsevier.
- Magar, T., Gholap, A. e Musmade, D. (2010). Elastic Vesicles as Drugs Carriers Through The Skin. *Inventi Rapid: NDDS*, pp. 128-133.
- Maghraby, G., Barry, B. e Williams, A. (2008). Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 34, pp. 203-222.
- Mihrianyan, A., Ferraz, N. e Stromme, M. (2012). Current status and future prospects of nanotechnology in cosmetics. *Progress in Materials Science*, 57, pp. 875-910.
- Mitri, K., Shegokar, R., Gohla, S., Anselmi, C. e Müller, R. (2011). Lipid nanocarriers for dermal delivery of lutein: Preparation, characterization, stability and performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 414, pp. 267-275.
- Mu, L. e Sprando, R. (2010). Application of Nanotechnology in Cosmetics. *Pharmaceutical Research*, 27, pp. 1746-1749.
- Müller, R., Maëder, K. e Gohla, S. (2000). Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50, pp. 161-177.

- Müller, R., Radtke, M. e Wissing, S. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetics and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, pp. 131-155.
- Müller, R., Petersen, R., Hommoss, A. e Pardeike, J. (2007). Nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic dermal products. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 522-530.
- Müller, R., Shegokar, R. e Keck, C. (2011). 20 Years of Lipid Nanoparticles (SLN & NLC): Present State of Development & Industrial Applications. *Current Drug Delivery*, 8, pp. 2-38.
- Nasir, A. (2010). Nanotechnology and dermatology: Part I – potencial of nanotechnology. *Clinics in Dermatology*, 28, pp. 458-466.
- Nikolic, S., Keck, C., Anselmi, C. e Müller, R. (2011). Skin photoprotection improvement: Synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters. *International Journal of Pharmaceutics*, 414, pp. 276-284.
- Nohynek, G., Antignac, E., Re, T. e Toutain, H. (2010). Safety assessment of personal care products/cosmetics and their ingredients. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 243, pp. 239-259.
- Obeidat, W., Schwabe, K., Müller, R. e Keck, C. (2010). Preservation of nanostructured lipid carriers (NLC). *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 76, pp. 56-67.
- Pardeike, J., Hommoss, A. e Müller, R. (2009). Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*, 366, pp. 170-184.
- Paschoalino, M., Marcone, G. e Jardim, W. (2010). Os Nanomateriais e a Questão Ambiental. *Química Nova*, 33, pp.421-430.
- Patel, T., Zhou, J., Piepmeier, J. e Saltzman, W. (2012). Polymeric nanoparticles for drug delivery to the central nervous system. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 701-705.

- Pathak, W. e Thassu, D. (2009). *Drug Delivery Nanoparticles Formulation and Characterization*. North Caroline, Informa Healthcare.
- Pezzini, B., Silva, M. e Ferraz, H. (2007). Formas farmacêuticas sólidas orais de libertação prolongada: sistemas monolíticos e multiparticulados. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43, pp. 491-502.
- Prista, L., Bahia, M. e Vilar, E. (1992). *Dermofarmácia e Cosmética, I Volume*. Maia, Gráfica Maiadouro para Associação Nacional das Farmácias.
- Prow, T. *et al.* (2011). Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63, pp. 470-491.
- Schäfer-Korting, M. *et al.* (2007). Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59, pp. 427 – 443.
- Seeley, R., Stephens, T. e Tate, P. (2005). *Anatomia & Fisiologia*. Loures, Lusociência.
- Schaffazick, S., Guterres, S., Freitas, L. e Pohlmann, A. (2003). Caracterização e Estabilidade Físico-Química de Sistemas Poliméricos Nanoparticulados Para Administração De Fármacos. *Química Nova*, 26, pp. 726-737.
- Sharma, N., Bansal, M., Visht, S e Kulkarni, G. (2010). Nanoemulsion: A new concept of delivery system. *Chronicles of Young Scientists*, 1, pp. 2-6.
- Solans, C. *et al.* (2005). Nano-emulsions. *Current Opinion in Colloid and Interface Science*, 10, pp. 102-110.
- Sonneville-Aubrun, O., Simonnet, JT. e L'Alloret, F. (2004). Nanoemulsions: a new vehicle for skincare products. *Advances in Colloid and Interface Science*, pp. 145-149.
- Souto, E. e Müller, R. (2007). Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Drug Delivery. *Nanoparticles for Pharmaceutical Applications*, pp. 103-122.
- Souto, E. e Müller, R. (2008). Cosmetic features and applications of lipid nanoparticles (SLN, NLC). *International Journal of Cosmetic Science*, 30, pp. 157-165.

- Souto, E. e Doktorovová, S. (2009). Solid Lipid Nanoparticle Formulations: Pharmacokinetic and Biopharmaceutical Aspects in Drug Delivery, *Methods in Enzymology*, 464, pp. 105-129.
- Souto, E., Severino, P., Santana, M. e Pinho, S. (2011). Nanopartículas De Lípidos Sólidos: Métodos Clássicos De Preparação Laboratorial. *Química Nova*, 34, pp. 1762-1769.
- Souto, E. e Müller, R. (2010). Lipid Nanoparticles: Effect on Bioavailability and Pharmacokinetic Changes. *Drug Delivery*, 197, pp. 115-141.
- Wiechers, J. (2010). Small, Smaller and Nano Materials: An Invisible Benefit. *Cosmetics & Toiletries*, 125, pp. 49-58.
- Wiesenthal, A. *et al.* (2011). Nanoparticles: small and mighty. *International Journal of Dermatology*, 50, pp. 247-254.
- Wissing, S e Müller, R. (2003). The influence of solid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity – in vivo study. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 56, pp. 67-72.
- Wissing, S. e Müller, R. (2003). Cosmetic applications for solid nanoparticles (SLN). *International Journal of Pharmaceutics*, 244, pp. 65-68.