

Joana Loureiro Marques dos Santos

**Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2011



Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo

Joana Loureiro Marques dos Santos

**Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo**

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto 2011

Joana Loureiro Marques dos Santos

**Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo**

Assinatura do aluno:

---

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

## **Resumo**

O envelhecimento cutâneo é um processo complexo e multifatorial, que resulta em alterações funcionais e estéticas da pele. Os avanços na biologia da pele têm aumentado a compreensão da homeostasia deste órgão, assim como do seu processo de envelhecimento, levando ao desenvolvimento de tratamentos e técnicas com a finalidade de prevenir este mecanismo e de rejuvenescer o maior órgão do corpo humano.

A presente dissertação explora novas abordagens terapêuticas no combate ao envelhecimento cutâneo, apresentando vários exemplos de formulações dermatológicas e outras técnicas cirúrgicas.

## **Abstract**

Skin aging is a complex and multifactorial process, that results in functional and aesthetic skin. Advances in skin biology have increased the understanding of skin homeostasis of this organ as well as its aging process, leading to the development of treatments and techniques in order to prevent this mechanism and to rejuvenate the human body's largest organ.

The present dissertation explores new therapeutic approaches against skin aging, giving several examples of dermatological formulations and other surgical techniques.

## **Dedicatórias**

Aos meus pais, Conchita e Vitor, a quem devo tudo o que sou.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais, pelo esforço e por me terem apoiado incondicionalmente e terem acreditado em mim até ao fim. Sem eles não me seria possível terminar o curso que tanto desejei.

À minha orientadora e amiga, Prof. Doutora Eliana Souto, pelo apoio permanente e por ter sido uma referência de sucesso e força ao longo de quatro anos. Teve sempre o dom de me motivar para querer sempre mais e melhor.

Aos meus padrinhos, Teresa e Luís. Gratidão é a palavra mais indicada para demonstrar o sentimento que nutro por eles.

Ao Dr. João de Almeida que favoreceu uma motivação acrescida para o desenvolvimento deste trabalho.

À Dra. Gioconda Mota, pela colaboração prestada.

À minha família e amigos, por terem compreendido a minha falta de tempo e disponibilidade e a todos os restantes que me tenham ajudado direta ou indiretamente e me tenha esquecido de referenciar.

## Índice

Índice de Figuras .....	11
Índice de Tabelas .....	12
Lista de Abreviaturas.....	13
I. Introdução.....	15
II. Modificações fisiológicas do envelhecimento cutâneo .....	16
2.1 Prevenção .....	19
III. Substâncias ativas com propriedades antienvhecimento.....	21
3.1. Antioxidantes .....	21
i. Vitamina A.....	22
ii. Vitamina C .....	23
iii. Vitamina E .....	24
iv. Coenzima Q10.....	24
v. Ácido ferúlico.....	25
vi. Chá verde .....	25
vii. Idebenona .....	27
3.2. Vitamina B <sub>3</sub> .....	29
3.3. Péptidos .....	30

3.4.	Pantenol.....	31
3.5.	Hidroxiácidos .....	32
3.6.	Glucosaminas .....	33
3.7.	Ceramidas.....	34
3.8.	Metais .....	34
IV.	Cosmecêuticos: a revolução anti-idade .....	36
V.	O Papel das Nanopartículas Lipídicas.....	38
5.1.	Propriedades das nanopartículas lipídicas relativamente ao cuidado da pele .....	38
5.2.	Nanopartículas de Lípidos Sólidos.....	40
5.3.	Vetores Lipídicos Nanoestruturados .....	43
5.4.	Produção e incorporação em cremes .....	44
5.5.	Limitações .....	48
5.6.	Filtros Solares.....	49
5.7.	Produtos Comerciais .....	52
	i. NanoRepair Q10 creme e serum .....	52
	ii. NanoLipid Q10 CLR™.....	53
	iii. NanoLipid Restore CLR™ .....	53
	iv. NanoVital Q10 CLR™ .....	53

VI.	Terapia Terciária .....	55
6.1.	Peelings químicos.....	55
6.2.	Técnicas de resurfacing.....	56
6.3.	Sistemas de laser .....	56
	i. Sistemas de laser ablativos.....	56
	ii. Sistemas de laser não ablativos.....	57
6.4.	Preenchimentos ( <i>fillers</i> ) .....	58
	i. Complicações associadas aos <i>fillers</i> dérmicos.....	61
6.5.	Toxinas botulínicas .....	61
6.6.	Tecnologia de Radiofrequência.....	63
6.7.	Mesoterapia .....	63
6.8.	Terapia Fotodinâmica.....	64
VII.	Conclusão .....	66
VIII.	Bibliografia.....	67

## Índice de Figuras

Figura 1 – Esquema das propriedades do chá verde na fotoproteção contra radiação UV .....	26
Figura 2 – Representação esquemática da adesão das nanopartículas .....	40
Figura 3 – Modelos de incorporação de compostos ativos em SLN .....	41
Figura 4 – Modelos de incorporação de compostos ativos em NLC .....	43
Figura 5 – Esquema da técnica de HAP a quente e a frio .....	45

## Índice de Tabelas

Tabela 1 - Componentes da pele e sistemas: funções e alterações com a idade.....	19
Tabela 2 – Problemas da vitamina C e suas possíveis soluções.....	23
Tabela 3 – Avaliação da capacidade antioxidante de diversos antioxidantes .....	28
Tabela 4 – Efeitos cosméticos da niacinamida e possíveis mecanismos.....	29
Tabela 5 – Vantagens e desvantagens das nanopartículas lipídicas .....	39
Tabela 6 – Alguns exemplos de formulações que contêm nanopartículas com APIs .....	44
Tabela 7 - Limitações inerentes às SLN e NLC. ....	48
Tabela 8 – Tipos de filtros solares e exemplos.....	51
Tabela 9 – Tipos de <i>fillers</i> dérmicos e alguns dos nomes de produtos comerciais disponíveis .....	60
Tabela 10 – Complicações associadas à aplicação de <i>fillers</i> .....	61
Tabela 11 – Substâncias tópicas usadas em misturas na mesoterapia.....	64

## Lista de Abreviaturas

**5-ALA** – *5-aminolevulinic acid*, ácido 5-aminolevulínico

**Ac-EEMQRR** – *acetyl hexapeptide*, hexapéptido acetil

**AcH** – ácido hialurônico

**AF** – ácido ferúlico

**AG** – ácido glicólico

**AHA** – alfa-hidroxiácido

**ALA** – *alpha-linolenic acid*, ácido alfa-linolénico

**API** – *active pharmaceutical ingredient*, ingrediente farmacêutico ativo

**ATP** – *adenosine triphosphate*, adenosina trifosfato

**BTX** – *botulinum toxin*, toxina botulínica

**CDO** – comprimento de onda

**Co-Q10** – coenzima Q10

**Cu-GHK** – *copper peptide*, péptido cobre

**DEJ** – *dermo-epidermal junction*, junção dermo-epidérmica

**DMAE** – dimetilaminoetanol

**ECG** – (-)-epicatequina-3-galato

**EGC** – (-)-epigallocatequina

**EGCG** – (-)-epigallocatequina-3-galato

**FDA** – *Food and Drug Administration*

**GAG** – glucosaminoglicanos

**GLA** – *gama-linolenic acid*, ácido gama-linolénico

**GTPP** – *green tea polyphenols*, polifenóis do chá verde

**HA** – hidroxiácido

**HAP** – homogeneização de alta pressão

**INCI** – *International Nomenclature Cosmetic Ingredient*

**IPL** – *intense pulse light*, luz intensa pulsada

**IV** – *infrared*, Infravermelho

**LA** – *linoleic acid*, ácido linoleico

**MMP** – *matrix metalloproteinases*, metaloproteínases

**MTC** – *medium chain triacylglycerols*, triacilgliceróis de cadeia média

**NAD** – *nicotinamide adenine dinucleotide*, dinucleótido nicotinamida adenina

**NAG** – *N-acetylglucosamina*

**NLC** – *nanostructured lipid carriers*, vetores lipídicos nanoestruturados

**O/A** – óleo/água

**OMC** – *octyl methoxy cinnamate*, octil-metoxicinamato

**OTC** – *over-the-counter*

**PABA** – *para-aminobenzoic acid*, ácido para-aminobenzóico

**Pal-KTTKS** – *palmitoyl pentapeptide*, péptido palmitoil

**PDT** – *photodynamic therapy*, terapia fotodinâmica

**PpIX** – protoporfirina IX

**RF** – *bipolar radiofrequency*, radiofrequência bipolar

**ROS** – *radical oxygen species*, espécies reativas de oxigênio

**SLEB** – *subepidermal low echogenic band*, banda ecogénica subepidérmica

**SLN** – *solid lipid nanoparticles*, nanopartículas sólidas lipídicas

**SPF** – *solar protection factor*, fator de proteção solar

**TEWL** – *transepidermal water loss*, perda de água transepidérmica

**UV** – *ultraviolet*, ultravioleta

**YAG** – *yttrium-aluminum-garnet*

## I. Introdução

A elaboração desta monografia surge no cumprimento de uma exigência curricular no âmbito da finalização do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O tema escolhido para o trabalho de conclusão de ciclo foi *Novas Abordagens Terapêuticas no Combate ao Envelhecimento Cutâneo*, devido ao facto de ser um tema atual e em constante evolução. O meu interesse na área da cosmética motivou-me bastante na pesquisa e elaboração deste projeto.

A produção de formulações cosméticas baseadas em princípios ativos com propriedades anti-idade levou ao surgimento e desenvolvimento crescente da aplicação de nanopartículas lipídicas veiculadas em cosmeceúticos. Embora estes produtos inovadores sejam eficazes, não são muitas vezes suficientes, sendo necessária a aplicação de técnicas cirúrgicas como terapia alternativa e complementar.

Assim, os objetivos deste trabalho são:

- ◆ Identificar as alterações fisiológicas da pele ao longo do envelhecimento;
- ◆ Descrever as substâncias ativas compatíveis com formulações antienvhecimento;
- ◆ Identificar sistemas de aplicação tópica e técnicas inovadoras aplicáveis ao tratamento do envelhecimento cutâneo.

## II. Modificações fisiológicas do envelhecimento cutâneo

A nossa pele é sujeita a agressões diárias que ameaçam o seu equilíbrio, as suas funções e a sua beleza através de produtos químicos, poluição, *stress* e radiação infravermelha (IV) e ultravioleta (UV). As consequências podem ser tanto visíveis como invisíveis: inflamação, queimaduras, edema e envelhecimento prematuro. As espécies reativas de oxigénio (*radical oxygen species* – ROS), reações inflamatórias e radiação solar são as principais causas da deterioração do tecido cutâneo. O envelhecimento da pele é manifestado por desidratação, perda de textura e elasticidade, diminuição da espessura, dano na função barreira, aparecimento de manchas, modificação das linhas isotrópicas e, por fim, aparecimento de rugas (Lintner et al., 2009).

Existem dois processos primários de envelhecimento cutâneo, intrínseco e extrínseco.

O envelhecimento intrínseco ou cronológico é inevitável (Baumann, 2007) e causa mudanças estruturais e funcionais em todas as camadas da pele. Na epiderme há uma diminuição progressiva da renovação das células epidérmicas que, na pele jovem adulta, demora cerca de 28 dias, enquanto numa pele envelhecida demora 40 a 60 dias, provocando uma diminuição da espessura da pele e, desta forma, afetando a função barreira da pele e a esfoliação e reparação celulares. Na pele envelhecida, os corneócitos tendem a aglutinar-se à superfície, dando uma textura rugosa e aparência escamosa (McCullough and Kelly, 2006). Relativamente à interseção da epiderme com a derme – junção dermo-epidérmica (*dermo-epidermal junction* – DEJ) – esta também é alterada, uma vez que fica mais achatada, provocando uma diminuição na superfície de contacto (McCullough and Kelly, 2006) e podendo levar a atrofia, tal como acontece com a poiquilodermia (Rabe et al., 2006). Esta perda de área da DEJ contribui para a fragilidade da pele, bem como para a redução de transferência de nutrientes entre as camadas dérmica e epidérmica (Baumann, 2007). Com a idade há uma redução no número de melanócitos, cerca de 8 a 20% por década, sendo demonstrada como uma redução dos nevus melanocíticos em pacientes idosos. A pele nestes pacientes torna-se menos apta a autoprotoger-se do sol, porque a melanina, que diminui ao longo da idade, absorve radiação UV carcinogénica (Baumann, 2007); a sua atividade funcional também diminui resultando em alterações discrómicas, tal como pigmentações, sardas e lentigos, levando a uma maior suscetibilidade de queimaduras (McCullough and

Kelly, 2006). A maturação dos queratinócitos ao longo da idade leva a que estes sejam caracterizados por atipia, especialmente nas camadas mais profundas da epiderme (Rabe et al., 2006).

Na derme, ocorre uma diminuição no número de fibroblastos, bem como de colagénio e elastina, resultando no aparecimento de rugas e perda de elasticidade; perda da microvasculatura dérmica, reduzindo o fornecimento de sangue à pele e contribuindo para a atrofia da pele e dos seus apêndices. Na pele exposta ao sol, a quantidade de elastina aumenta proporcionalmente à quantidade de radiação solar. A elastina adquire uma aparência anormal ao longo do tempo, devido aos efeitos da inflamação crónica. A perda de glândulas sebáceas na derme torna a pele mais seca devido à menor produção de gordura (McCullough and Kelly, 2006). As alterações das fibras elásticas, a elastose (acumulação de material amorfo de elastina), estão fortemente associadas à pele envelhecida, assim como a exposição à radiação UV que induz uma diminuição da espessura e do enrolamento das fibras elásticas na derme papilar e reticular (Baumann, 2007). Numa resposta inicial à deterioração das fibras elásticas, estas apresentam-se hiperplásticas, resultando numa grande quantidade de tecido elástico, sendo o nível de exposição solar proporcional a esta hiperplasticidade. Nas fibras elásticas envelhecidas ocorre uma resposta secundária degenerativa, com uma diminuição na elasticidade; nestes casos há alteração no padrão normal das fibras elástica imaturas, denominado oxitalano, localizado na derme papilar. Estas fibras formam uma rede na pele jovem que vai desaparecendo com a idade (Baumann, 2007). Os glucosaminoglicanos (GAG) também estão incluídos nos constituintes primários da derme e são responsáveis pela aparência externa da pele. Estas cadeias polissacarídicas, quando repetem unidades dissacarídeas com uma proteína de núcleo, apresentam uma capacidade de se ligar a moléculas de água adquirindo um volume mil vezes superior ao seu. Existem diversos tipos de GAGs, incluindo o ácido hialurónico (AcH), sulfato de dermatano e sulfato de condroitina. O AcH é sintetizado na epiderme, que diminui quase totalmente com o envelhecimento, e na derme, onde os níveis totais de AcH permanecem estáveis ao longo da idade. Assim, ao longo da idade, os níveis de AcH diminuem e os de proteoglicanos de sulfato de condroitina aumentam. Na pele jovem o AcH localiza-se na periferia das fibras de colagénio e elastina e, também, na intersecção destas fibras que ao longo da idade deixa de estabelecer esta ligação. Esta dissociação pode estar associada às mudanças de uma pele envelhecida, assim como o

aparecimento de rugas, alterações na elasticidade, diminuição da turgidez e da capacidade de suporte da microvasculatura cutânea. O AcH também se encontra nos espaços epidérmicos intercelulares, mas não no estrato córneo ou no granuloso. O papel desta molécula na hidratação da pele não está bem definido, mas é claro que o AcH não consegue penetrar na pele por aplicação tópica. Por esta razão é usado como agente de preenchimento temporário em tecidos moles nos procedimentos de aumento (Baumann, 2007).

Assim, o envelhecimento intrínseco causa uma diminuição do tecido adiposo subdérmico, levando ao aparecimento de rugas e flacidez, tornando a pele mais suscetível de trauma e ao aparecimento de nódos negros. É importante referenciar que o programa genético do envelhecimento intrínseco difere de pessoa para pessoa no que diz respeito à proporção e severidade dos efeitos (McCullough and Kelly, 2006).

Relativamente ao envelhecimento extrínseco, este está sobreposto ao intrínseco e é causado por fatores ambientais como danos consequentes da exposição a radiação UV, poluição, fumo do tabaco, consumo excessivo de álcool e má nutrição (Baumann, 2007) (McCullough and Kelly, 2006). A exposição solar crónica é a principal causa ambiental do envelhecimento extrínseco e é responsável pela maioria das mudanças relacionadas com os “sinais do tempo”, incluindo as rugas finas, aspereza, hiperpigmentações, vasos sanguíneos dilatados e perda da tonicidade da pele. Os efeitos crónicos da radiação UV são inflamação, queimadura, pigmentação, hiperproliferação epidérmica e imunossupressão. Os efeitos crónicos são o fotoenvelhecimento e fotocarcinogénese. Comprimentos de onda (CDO) curtos de UVB (290-320 nm) apenas penetram na epiderme, enquanto os CDO longos de UVA penetram mais profundamente na pele e os principais responsáveis pelas mudanças clínicas do fotoenvelhecimento, principalmente o CDO de UVA1 (340-400 nm). A causa primária dos danos causados pela radiação UVA é o *stress* oxidativo, onde esta é absorvida pelos cromóforos presentes na pele (*e.g.* ácido *trans*-urocânico), dando origem a diversas ROS que provocam danos oxidativos nos ácidos nucleicos, proteínas celulares e lípidos. As ROS desencadeiam uma série de cascatas de citoquinas que resultam no fotoenvelhecimento e fotocarcinogénese. Um dos efeitos primários dos danos oxidativos da radiação UVA é a síntese induzida pelas ROS de metaloproteínases que causam a degradação de colagénio, dando origem às rugas (McCullough and Kelly, 2006). Assim, o envelhecimento cutâneo é caracterizado pela perda de elasticidade, fragilidade das fibras de colagénio e fragmentação

(Baumann, 2007). A Tabela 1 apresenta um resumo das funções e alterações de alguns sistemas com o envelhecimento.

**Tabela 1** - Componentes da pele e sistemas: funções e alterações com a idade (Rabe et al., 2006).

<b>Tipo de célula / componente / sistema</b>	<b>Função</b>	<b>Alterações com a idade</b>
Queratinócitos	função barreira, proteção mecânica, produção de citoquinas, sinalização celular	↓ proliferação e diferenciação ↓ sinalização celular e resposta dos fatores de crescimento
Melanócitos	síntese de pigmentos para proteção da radiação UV	↓ número de melanócitos ↓ tempo de vida e resposta dos fatores de crescimento
Células de Langerhans	apresentação de antígenos	↓ número entre 20-50%; alterações morfológicas ↓ função cutânea imune
Fibroblastos	síntese e degradação da matriz extracelular	↓ número ↓ resposta dos fatores de crescimento
Colagénio	componente da matriz extracelular	↓ biossíntese ↓ estabilidade e resistência à degradação enzimática
Elastina	componente da matriz extracelular	↓ conteúdo de microfibrilas aparência fragmentada
Tecido adiposo subcutâneo	termoregulação, armazenamento de energia	perda de estrutura
Diversos		cicatrização de feridas retardada ↓ capacidade de reparar danos no DNA

## 2.1 Prevenção

Embora seja atualmente impossível impedir ou inverter os processos genéticos do envelhecimento intrínseco, as alterações causadas pelo envelhecimento extrínseco podem ser prevenidas (McCullough and Kelly, 2006).

A formação de ritides é considerada uma manifestação notável e comum, ou até uma característica *sine qua non* na pele envelhecida, uma vez que estas aparecem como resultado das mudanças ao nível das camadas profundas da derme. Apesar da grande publicidade que apregoa formulações tópicas antirrugas e de todo o investimento envolvido, a verdade é que, e para grande surpresa dos consumidores comuns, são poucos os princípios ativos que apresentam a capacidade de penetrar em profundidade na derme para melhorar as rugas marcadas (Antoniou et al., 2010).

A prevenção torna-se assim um passo fundamental para evitar o aparecimento de rugas. Para isto, é necessário interromper a degradação dos três constituintes estruturais primários – colagénio, elastina e AcH – uma vez que diminuem ao longo da idade. Consequentemente, a maior parte dos procedimentos e produtos anti-idade são projetados ou formulados com a intenção de recuperar pelo menos um destes constituintes cutâneos básicos. Estes produtos são incapazes de servir como substitutos adequados para as perdas cutâneas ao longo da idade. Embora nenhum produto seja capaz de repor estes componentes-chave da pele, alguns destes produtos promovem a síntese natural destas substâncias. Por exemplo, a produção de colagénio é estimulada pelo uso de retinóides, vitamina C e péptido cobre. Os níveis de AcH também aumentam com o uso suplementar de glucosaminas. Até agora não existem produtos aprovados que aumentem a produção de elastina (Baumann, 2007).

A prevenção pode ser feita através da aplicação tópica de princípios ativos com propriedades antienvhecimento ou através de técnicas cirúrgicas ou tratamentos dermatológicos.

### III. Substâncias ativas com propriedades antienvelhecimento

Os princípios ativos podem ser sintetizados pela Natureza (péptidos, ceramidas, vitaminas), extraídos e de alguma forma purificados de fontes naturais (extratos de plantas), obtidos por técnicas biotecnológicas, como a fermentação e cultura de células (enzimas e cofatores, polissacarídeos e proteínas), ou extraídos de fontes animais. Assim, as substâncias ativas são selecionadas consoante a aplicação desejada; podem ser anti-inflamatórias, antienvelhecimento, queratolíticas, para diminuição de rugas, para efeito *lifting*, anti-manchas, entre outros (Lintner et al., 2009).

Neste trabalho serão abordados os principais ingredientes ativos utilizados para fins de antienvelhecimento.

#### 3.1. Antioxidantes

A comunidade científica tem vindo a discutir a relação entre *stress* oxidativo e envelhecimento, que é considerado um dos fenómenos mais importantes responsáveis pelo envelhecimento, pois afecta as moléculas biológicas e as mudanças induzidas acumulam-se ao longo do tempo nas estruturas biológicas. O processo de envelhecimento é a acumulação de danos oxidativos nas células e tecidos. O *stress* oxidativo é definido como um distúrbio no equilíbrio entre a produção de ROS e defesas antioxidantes ou pode ser definida como um estado metabólico, onde as reações oxidativas celulares estão fora de controlo (Kaur et al., 2007).

Para contrariar esta lesão oxidativa, a pele apresenta uma rede enzimática e não enzimática de sistemas antioxidantes, como a catalase, glutathione peroxidase, tocoferóis, ácido ascórbico, entre outros. O nível de lipoproteínas oxidadas ou a suscetibilidade à oxidação das lipoproteínas aumentam com a idade e, portanto, a quantidade de moléculas antioxidantes presentes naturalmente no organismo não são capazes de contrabalançar o ataque oxidativo nas pessoas mais velhas. Por esta razão, tornou-se necessária a pesquisa e

formulação de produtos que incorporam antioxidantes, de forma a proteger a pele dos danos causados pela exposição solar prolongada (Kaur et al., 2007).

### **i. Vitamina A**

A vitamina A é um antioxidante naturalmente presente na pele (Huang and Miller, 2007). As formas menos potentes da vitamina A que podem ser usadas sem causar irritação são o retinol, palmitato de retinil (éster de retinol conjugado com o ácido palmítico) (Huang and Miller, 2007) e retinaldeído que, após reações endógenas enzimáticas, são convertidas em ácido *trans*-retinóico, tratando-se da forma ativa da vitamina A na pele (Bissett, 2009).

O ácido retinóico auxilia nos processos de proliferação epidérmica, queratinização e *peeling* (Huang and Miller, 2007). O ácido *trans*-retinóico interage com recetores proteicos nucleares alterando a expressão de proteínas ou enzimas específicas. Estas alterações induzidas por retinóides levam a efeitos antienvhecimento da pele, tal como o espessamento da pele, que diminui o aparecimento de rugas, através do aumento da proliferação e diferenciação da epiderme, aumento da produção da substância fundamental e aumento da produção de componentes da matriz extracelular da derme, tal como o colagénio. Os retinóides também apresentam efeitos inibitórios, tal como a diminuição da produção de colagenase, inibição da produção excessiva de substância fundamental numa derme mais envelhecida (tratando-se de um mecanismo importante, pois uma diminuição exagerada de GAGs está associada a um menor aparecimento de rugas), redução da expressão da tirosinase (enzima que faz a conversão da tirosina em melanina). Apesar de os efeitos epidérmicos da aplicação tópica de retinóides demorar alguns dias a aparecer após o início do tratamento, a redução de linhas finas pode surgir mais rapidamente. Os efeitos ao nível da matriz da derme, assim como a redução de rugas profundas ocorrem num período mais longo, de semanas a meses (Bissett, 2009).

Dado que os retinóides apresentam uma elevada potência, são usadas, topicamente, doses inferiores a 1% que são suficientes para obter os efeitos pretendidos (Bissett, 2009).

Para além da elevada potência, os retinóides apresentam duas grandes desvantagens. Uma delas é a irritação da pele, onde os ésteres de retinol são os melhor tolerados por esta,

seguindo-se o retinol e o ácido *trans*-retinóico. Esta causa pode ser atenuada através de formulações com libertação controlada ou por inclusão de agentes anti-inflamatórios. A outra preocupação é referente à instabilidade, em particular na presença de oxigénio e luz. Para aumentar a estabilidade do fármaco, a formulação e o empacotamento devem ser efetuados ao abrigo do ar e da luz e a embalagem primária deverá ser impermeável ao ar e opaca (Bissett, 2009).

## ii. Vitamina C

As formas mais usadas da vitamina C em cosmética são o ácido ascórbico, fosfato de ascorbilo, palmitato de ascorbilo e glucosido de ascorbilo (Bissett, 2009).

Este fármaco apresenta atividade antioxidante e inibe o efeito da tirosinase, permitindo um aclareamento da pele. O ácido ascórbico é um cofator essencial para as enzimas lisil hidroxilase e prolil hidroxilase, que são necessárias para a biossíntese de colagénio (tipos I e III), diminuindo o aparecimento de rugas. Na aplicação tópica de ascorbatos, as doses devem variar entre 3% e 17% (Bissett, 2009).

As principais desvantagens da vitamina C são a instabilidade e a penetração na pele (Tabela 2).

**Tabela 2** – Problemas da vitamina C e suas possíveis soluções (Bissett, 2009).

<b>Problemas</b>	<b>Possíveis soluções</b>
Instabilidade	Exclusão de oxigénio durante a formulação, embalagem impermeável ao ar, encapsulação, baixo pH (que pode resultar numa estética indesejável), diminuição de água e inclusão de outros antioxidantes
Penetração na pele	Derivados do ácido ascórbico sem carga e a sua hidrólise (para aumentar a produção de colagénio)

A estabilidade dos sais de fosfato de ascorbilo é melhor relativamente ao ácido ascórbico, pois a elevada quantidade de sais diminui a eficiência dos espessantes convencionais (carbómeros,

polímeros de acrilamida). Os restantes derivados não salinos, como o caso do glucosido de ascorbilo, podem melhorar a estabilidade e a formulação, contudo são consideravelmente mais dispendiosos do que o ácido ascórbico. A penetração do ácido ascórbico na pele é diminuta, onde menos de 1% é absorvido. Para os derivados fosfatados do ascorbato a penetração é ainda mais difícil, uma vez que apresentam carga negativa (Bissett, 2009).

### **iii. Vitamina E**

Em cosmética, as formas mais usadas de vitamina E são o tocoferol, acetato de tocoferilo e outros ésteres (succinato, nicotinato, linoleato e fosfato). O tocoferol natural tem diversos isómeros que apresentam diferentes potências, sendo o  $\alpha$ -tocoferol o que apresenta melhor relação custo-eficiência (Bissett, 2009).

A vitamina E é um antioxidante lipossolúvel que tem a capacidade de prevenir e melhorar problemas cutâneos relacionados com ROS, especialmente aqueles causados pela exposição a raios UV, aparecimento de rugas e hiperpigmentação (Bissett, 2009). A aplicação cutânea de vitamina E a 5% diminui o aparecimento de rugas na zona à volta dos olhos e a inflamação após exposição a raios UV (Bissett, 2009).

O acetato de tocoferilo, apesar de apresentar uma menor efetividade do que o tocoferol livre, é usado de forma a evitar a instabilidade oxidativa deste (Bissett, 2009).

### **iv. Coenzima Q10**

Conhecida também por ubidecarenona, este antioxidante lipossolúvel encontrado na membrana mitocondrial interna de quase todas as células vivas, fazendo parte da cadeia transportadora de electrões, responsável pela produção de adenosina trifosfato (ATP) para a energia celular (Choi and Berson, 2006). A coenzima Q10 (Co-Q10) apresenta atividade antiapoptótica, apesar de os seus níveis diminuírem com a idade. Enquanto a luz UV remove as vitaminas C e E, glutatona e Co-Q10 das camadas epidérmicas e dérmicas, a Co-Q10 é o primeiro antioxidante a ser esgotado na pele (Baumann, 2007). Este composto actua diminuindo a matriz das metaloproteinases, inibindo a peroxidação lipídica no plasma das

células membranares. Existem evidências *in vitro* que a Co-Q10 pode diminuir as rugas periorbitais (Choi and Berson, 2006).

#### v. **Ácido ferúlico**

Trata-se de um constituinte da planta proveniente do metabolismo da fenilalanina e da tirosina. A exposição solar prolongada origina envelhecimento cutâneo prematuro, assim como eritema, inflamação, imunodepressão e fotocarcinogênese. A exposição a radiações UV resulta na formação de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio, resultando em danos oxidativos e, conseqüentemente, irritação ou queimadura, fotoalergia, imunossupressão, envelhecimento cutâneo e cancro da pele. As potencialidades oxidativas do ácido ferúlico (AF) foram então investigadas, devido ao seu núcleo fenólico e a sua extensa cadeia de conjugação, onde o AF forma um radical fenoxil com ressonância estabilizada, o que lhe confere o seu potencial antioxidante. A absorção de UV pelo AF catalisa a formação de radicais fenoxil estáveis, potenciando a sua capacidade de finalizar as reações em cadeias de radicais livres. O AF também pode servir como um antioxidante importante na preservação da integridade fisiológica de células expostas ao ar e à interferência da radiação UV (Srinivasan et al., 2007).

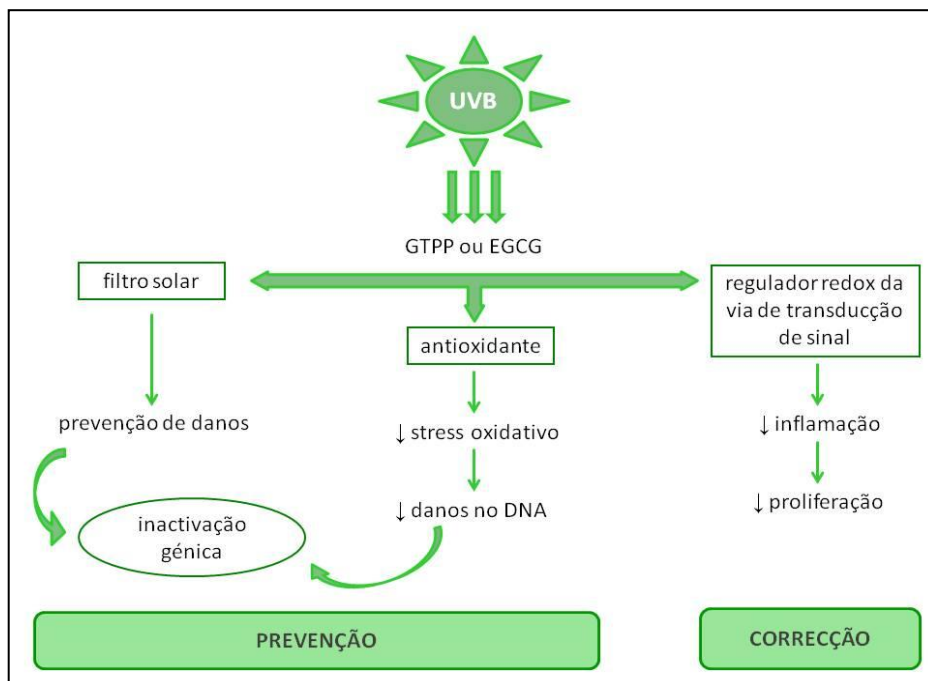
#### vi. **Chá verde**

O extrato de chá verde é um dos antioxidantes mais estudados. As folhas frescas e do botão da planta de chá *Cammelia sinesis* são aquecidos a vapor sem aditivos e desidratados num processo que inativa a polifenol oxidase e preserva a atividade antioxidante dos polifenóis (Farris, 2007). A característica única na produção de chá verde é que o processamento das suas folhas não envolve fermentação. Os polifenóis são extraídos das folhas de chá verde com água ou solventes orgânicos como o metanol e etanol (Hsu, 2005). Existem quatro principais catequinas polifenólicas do chá verde presentes no seu extrato que são (-)-epicatequina (EC), (-)-epigallocatequina (EGC), (-)-epicatequina-3-galato (ECG) e (-)-epigallocatequina-3-galato (EGCG), em que a última é a mais abundante e biologicamente mais ativa. Os polifenóis do chá verde (GTPP) têm vindo a demonstrar ser protetores sobre os danos causados pela radiação UV. A aplicação tópica dos extratos de chá verde e alguns dos seus componentes são úteis para atenuar os efeitos adversos da luz solar na pele humana, podendo ser benéfico na

prevenção do fotoenvelhecimento (Farris, 2007). Foi demonstrado que a EGCG inibe as atividades de ligação ao promotor da proteína 1 (AP-1) e do fator nuclear de transcrição - *kappa* B (NF- $\kappa$ B) induzida por UV, a inibir a expressão da colagenase nos fibroblastos epidérmicos (Hsu, 2005), e a inibir as metaloproteinases e o *cross-linking* do colagénio envelhecido (Farris, 2007).

Os produtos que contêm chá verde são direcionados para melhorar a pele envelhecida, tratamento de rosácea, acne e verrugas. Não existe um padrão relativamente à concentração utilizada, mas é aceitável que um produto com 5% de extrato de chá verde seja eficaz. Como muitos outros antioxidantes, os GTPP são sensíveis à luz e à oxidação, requerendo um maior cuidado na formulação, de forma a não perder a sua atividade biológica. Uma outra limitação é o facto de o EGCG ser inerentemente hidrófilo, o que dificulta a sua penetração na pele (Farris, 2007).

O chá verde e a EGCG protegem o DNA de danos provocados por UV, uma vez que captam as ROS. As propriedades protetoras dos GTPP do radiação UV apresentam benefícios para fins antienvhecimento, especialmente na prevenção do fotoenvelhecimento que causa aspereza e flacidez da pele (Figura 1) (Hsu, 2005).



**Figura 1** – Esquema das propriedades do chá verde na fotoproteção contra radiação UV (Hsu, 2005).

Tendo em conta que a EGCG é rapidamente degradada se estiver numa formulação aquosa, e os múltiplos fatores que afetam a estabilidade da formulação tópica, torna-se necessário manter a estabilidade desta. Apesar dos potenciais efeitos sinérgicos, a mistura das EGCG ou de GTPP com outros antioxidantes pode não ser suficiente para estabilizar a formulação. Um estudo recente que testou uma formulação de 10% de EGCG numa pomada hidrófila baseada na *United States Pharmacopeia* propôs que a adição de 0,1% de hidroxitolueno butilado a esta formulação aumenta a estabilidade significativamente. Assim, a estabilidade dos GTPPs para aplicações tópicos continua por resolver. Elevadas concentrações de GTPPs ou de EGCG numa formulação poderiam aumentar consideravelmente o preço de custo (Hsu, 2005).

O outro desafio é a penetração epidérmica. Com a exceção de condições anormais como feridas abertas traumáticas, infeções ou lesões patológicas, a pele humana é uma barreira impermeável à água protegida por múltiplas camadas de queratinócitos. Os GTPP hidrófilos numa fase aquosa de uma formulação, independentemente da estabilidade, terão de apresentar uma elevada concentração para conseguir penetrar esta barreira e ser eficazes. Estudos recentes que utilizaram modelos de libertação *in vitro*, demonstraram que soluções saturadas de extrato de chá verde ou emplastos adesivos com mais de 1 mg/cm<sup>2</sup> de extrato de chá verde não libertaram os polifenóis, após um período de 24 horas, numa concentração superior à concentração máxima de serum (<10 µmol/L). Portanto, outras abordagens para além de aumentar a concentração de GTPPs ou de EGCG poderão ser exigidas como estratégias alternativas, tal como alterar as propriedades físicas dos GTPPs por modificação molecular para aumentar a estabilidade e penetração cutânea (Hsu, 2005).

Juntos, os três maiores desafios, isto é, estabilidade, penetração e custo, precisam de ser abordados para que os benefícios do chá verde na pele humana sejam aproveitados.

#### **vii. Idebenona**

A idebenona é um potente análogo sintético da Co-Q10, tratando-se de um antioxidante (Choi and Berson, 2006). Esta molécula de baixo peso molecular consegue penetrar a pele mais facilmente do que o seu composto original. Um estudo comparou a capacidade antioxidante da idebenona com outros antioxidantes, onde os investigadores utilizaram diversos processos como fotoquimioluminescência, sistemas pró-oxidativos com medição dos produtos de

oxidação primários e secundários, e queratinócitos irradiados com UVB corados para formação do dímero timina como medidas da capacidade antioxidante (Tabela 3). Foi atribuída uma pontuação a cada antioxidante baseada nos resultados obtidos nos ensaios realizados, sendo a pontuação máxima 100. A idebenona foi considerada superior na capacidade antioxidante em comparação com os restantes compostos, obtendo uma pontuação de 95 (Farris, 2007).

**Tabela 3** – Avaliação da capacidade antioxidante de diversos antioxidantes (Farris, 2007).

Teste	Idebenona	Tocoferol	Kinetina	Ubiquinona	Ácido ascórbico	Ácido lipóico
Queimaduras solares nas células	20	16	11	6	0	5
Fotoquimioluminescência	20	20	10	15	20	5
Produtos de oxidação primários	16	10	20	5	3	4
Produtos de oxidação secundários	19	17	10	12	12	20
Coloração timina-dímero	20	17	17	17	17	7
Pontuação total	95	80	68	55	53	41

Foram realizados estudos clínicos usando 0,5% e 1,0% de loção de idebenona (McDaniel et al., 2005). Ao fim de seis semanas de aplicação diária de loção de idebenona a 1,0% em pacientes com envelhecimento moderado, verificou-se uma diminuição de 26% das linhas finas e rugas, aumento de 37% da hidratação da pele e melhoras significativas de 33% em danos globais. Relativamente à loção de idebenona a 0,5% os pacientes apresentaram uma diminuição de 27% das rugas e linhas finas, aumento de 37% da hidratação da pele e mais de 30% de melhoras num quadro geral, concluindo que ambas as formulações são eficazes. Os seus benefícios podem ser atribuídos à ação da idebenona na diminuição da ação das vias mediadas por radicais livres que contribuem para o envelhecimento (Farris, 2007).

Os produtos disponíveis no mercado que contêm idebenona são bem tolerados e podem ser conjugados com outros agentes antienuelhecimento, como os retinóides como parte de um regime de cuidado de pele. A aplicação destas formulações de manhã, antes de um protetor solar, é uma boa forma de fornecer proteção adicional da ação dos radicais livres (Farris, 2007).

### 3.2. Vitamina B<sub>3</sub>

As formas primárias da vitamina B<sub>3</sub> usadas em produtos cosméticos são a niacinamida (nicotinamida), ácido nicotínico e ésteres de nicotinato, tal como nicotinato de tocoferilo, nicotinato de miristoilo e nicotinato de benzilo (Bissett, 2009).

Trata-se de uma vitamina essencial e é um precursor de uma família de cofatores enzimáticos endógenos, especificamente do dinucleótido nicotinamida adenina, NAD, os seus derivados fosforilados, NAD(P), e as suas formas reduzidas, NAD(H) e NAD(PH), que apresentam propriedades antioxidantes. A diversidade de processos onde estes cofatores participam pode explicar o mecanismo base para os inúmeros efeitos observados pelo uso tópico de um precursor como a niacinamida. O ácido nicotínico e os seus ésteres são, também, precursores para o NAD(P) e é esperado que apresentem a maior parte dos efeitos cutâneos referenciados na tabela (Bissett, 2009, Manela-Azulay and Bagatin, 2009).

A niacinamida aplicada topicamente diminui as manchas hiperpigmentadas, o rubor e reduz a sensibilidade da pele, sendo a última um efeito a longo prazo. Podem ser usadas doses elevadas (de 2% a 5%) de vitamina B<sub>3</sub> para a obtenção destes efeitos, uma vez que a pele tem uma elevada tolerância a este composto, mesmo em concentrações elevadas e numa utilização a longo prazo (Bissett, 2009). A Tabela 4 apresenta os efeitos cosméticos e os possíveis mecanismos da niacinamida.

**Tabela 4** – Efeitos cosméticos da niacinamida e possíveis mecanismos (Bissett, 2009).

<b>Efeito cosmético</b>	<b>Mecanismo</b>
Barreira cutânea melhorada	Aumento da produção de lípidos e proteínas na epiderme
Diminuição do tamanho dos poros e textura melhorada	Menor produção de sebo
Diminuição da vermelhidão	Aumento da resistência a agentes irritantes ( <i>e.g.</i> tensoativos)
Antirrugas	Aumento da produção de colagénio e diminuição da produção excessiva de GAGs
Diminuição da hiperpigmentação	Inibição da transferência de melanossomas

O ácido nicotínico, proveniente da hidrólise da niacinamida e de ésteres de nicotinato, mesmo em baixas concentrações, pode provocar rubor. Para evitar este efeito indesejável é aconselhado que a formulação apresente um pH entre 4 e 7. Assim, formulações que contenham, por exemplo, niacinamida e ácidos, como o ácido salicílico, ou bases, como o óxido de zinco, são problemáticas. A maior parte das formulações comerciais disponíveis para os ésteres de nicotinato induz o rubor, mesmo em concentrações muito baixas (menos de 1%), mas o nicotinato de tocoferilo e o nicotinato de miristoilo são menos suscetíveis de causar este mesmo efeito e são mais fáceis de aplicar topicamente (Huang and Miller, 2007).

### 3.3. Péptidos

Alguns péptidos com sequências conhecidas têm vindo a demonstrar particular interesse na indústria cosmética, tais como palmitoil-lisina-treonina-treonina-lisina-serina (pal-KTTKS), acetil-glutamato-glutamato-metionina-glutamina-arginina-arginina (Ac-EEMQRR) e o tripéptido cobre-glicina-histidina-lisina (Cu-GHK) (Bissett, 2009).

O péptido pal-KTTKS e o Cu-GHK são fragmentos da derme humana de colagénio e a sua síntese estimula a produção deste. O pal-KTTKS, em concentrações extremamente baixas e *in vitro*, reduz o excesso de GAGs na derme, o que contribui para uma aparência antirrugas. Relativamente ao Cu-GHK, o cobre é um fator importante para a atividade da enzima lisil oxidase envolvida na síntese de colagénio e o complexo peptídico aumenta a produção de componentes da matriz da derme (como o colagénio) e participa na remodelação da matriz de metaloproteinases. O complexo Ac-EEMQRR mimetiza a atividade da neurotoxina botulínica (*Botox*) relaxando os músculos envolvidos na definição de rugas faciais (Bissett, 2009).

O pal-KTTKS tem elevada potência e necessita de doses tópicas muito baixas para demonstrar efeitos antirrugas. Este péptido é muito bem tolerado e não provoca irritação cutânea (vermelhidão, secura, comichão). Os outros péptidos requerem doses mais elevadas, tal como 2% para Cu-GHK (melhora a espessura da pele, a hidratação, a suavidade e diminui as rugas) e 10% para Ac-EEMQRR (diminuição das rugas em profundidade) (Bissett, 2009).

Estes péptidos apresentam baixa penetração cutânea, especialmente se o número de aminoácidos for grande. Para contornar este problema existe a possibilidade de adicionar cadeias lipófilas. Outra desvantagem é o custo, que aumenta à medida que aumenta o número de resíduos de aminoácidos (Bissett, 2009).

### 3.4. Pantenol

Denominado por pantenol, vitamina B<sub>5</sub>, pantotenol ou álcool pantotenílico, trata-se de um precursor do ácido pantoténico (vitamina B<sub>5</sub>) de onde derivam os seus efeitos na pele (Zussman et al., 2010).

É um componente da coenzima A, sendo importante no metabolismo celular através da transferência do grupo acil durante a biossíntese de ácidos gordos e gluconeogénese. O pantenol também promove a proliferação dos fibroblastos e a reepitelialização *in vitro*, o que pode ajudar na cicatrização de feridas. Sendo este composto de natureza higroscópica e hidrossolúvel apresenta um elevado potencial de hidratação cutânea, especialmente se for conjugado com o agente hidratante glicerol (Bissett, 2009).

O pantenol usado topicamente é muito bem tolerado pela pele e não induz o aparecimento de irritação (rubor, secura, prurido). Também aumenta a barreira cutânea, o que explica o seu efeito protetor contra a irritação da pele e dos estragos induzidos pelo lauril sulfato de sódio; tem ação calmante, anti-inflamatória e antipruriginosa (por exemplo, no eritema induzido por radiação UV) e também reduz os efeitos colaterais da terapia com retinóides (Bissett, 2009).

Existem formulações para uso tópico que contêm componentes aos quais os consumidores podem ser sensíveis, tal como conservantes, fragrâncias ou filtros solares, e até provocar efeitos cinestésicos negativos, como queimadura ou prurido; isto pode ser atenuado se se incorporar pantenol na formulação, que poderá ser explicado pelo seu efeito calmante ou anti-inflamatório (Bissett, 2009).

Aquando da formulação, o pantenol não deve ser submetido a altas temperaturas, de modo a evitar a conversão da forma ativa deste componente (D-pantenol) em DL-pantenol. Se for usado em elevadas quantidades na formulação também pode aumentar a sua viscosidade, uma vez que é hidrossolúvel (Bissett, 2009).

### 3.5. Hidroxiácidos

Os hidroxiácidos (HAs) com um grupo hidroxilo na posição  $\alpha$ - ou  $\beta$ -, quando aplicados topicamente, têm um efeito muito específico na hiperqueratinização, expresso por um destacamento do estrato córneo hiperqueratótico no seu nível mais profundo, estrato compacto, do estrato granuloso, promovendo efeitos benéficos ao nível da ictiose, pele seca e queratose. O espessamento da epiderme e da derme proveniente dos efeitos benéficos da regeneração cutânea, estão relacionados com a biossíntese de GAGs, colagénio e melhor qualidade das fibras elásticas. Estas alterações dérmicas são acompanhadas de melhoras ao nível das linhas finas e rugas (Green et al., 2009).

O mecanismo destes ácidos envolve uma esfoliação do estrato córneo por complexação com o cálcio proveniente da coesão entre as células, levando a uma melhoria da textura superficial da pele e da aparência de cor. Os HAs apresentam também propriedades hidratantes, sendo úteis no tratamento de peles secas (Green et al., 2009).

Um dos efeitos secundários do uso destes componentes é a irritação e a sensibilidade da pele causadas pelas elevadas concentrações a baixo pH. Os HAs também podem anular o efeito de alguns espessantes (como o carbómero) nas formulações, se o pH for baixo (Green et al., 2009).

Neste grupo estão incluídos os  $\alpha$ -hidroxiácidos (AHAs) como os ácidos glicólico, málico, tartárico, láctico e cítrico; polihidroxiácidos como a gluconolactona e o ácido latobiónico; e  $\beta$ -hidroxiácidos como o ácido salicílico e os seus derivados alquil, incluindo o ácido octanoil salicílico. Apesar de não ser um hidroxiácido, o ácido pirúvico ( $\alpha$ -cetoácido) apresenta um

mecanismo semelhante a estes grupo de componentes (Green et al., 2009, Huang and Miller, 2007).

### 3.6. Glucosaminas

As glucosaminas mais conhecidas são a hexose amina glucosamina e a *N*-acetilglucosamina (NAG) (Bissett, 2009).

Estas moléculas são precursoras do biopolímero de AcH, que é um componente estrutural da epiderme e derme importante na ligação às moléculas de água, apresentando propriedades anti-inflamatórias. O uso tópico de compostos de hexose melhora a hidratação da pele, as linhas finas e a aparência das rugas por reconstrução da matriz da pele. A NAG funciona como esfoliante, interferindo na ligação entre os corneócitos; diminui a produção de melanina, aumenta a produção de hialuronano e altera a expressão genómica dos genes de pigmentação. As glucosaminas inibem a glicosilação proteica *in vitro*, inibindo a ativação da protirosinase para a sua forma ativa e inibe, também, a produção de melanina (Bissett, 2009).

Foi demonstrado que a NAG a 2% usada topicamente tem elevada eficácia na redução de linhas finas e rugas na área à volta dos olhos e reduz a hiperpigmentação facial, sendo estes efeitos potenciados pela conjugação com niacinamida (Bissett, 2009).

Em geral, glucosaminas, ao contrário da NAG, são altamente instáveis e rapidamente se podem transformar num produto polimérico acastanhado através de uma reação de Maillard. Este problema pode ser atenuado através da adição de antioxidantes e de um pH ácido. Ambos os componentes, em elevadas concentrações (acima dos 2%) podem aumentar a viscosidade da formulação, levando a um aspeto inestético da mesma (Bissett, 2009).

### **3.7. Ceramidas**

As ceramidas são lípidos essenciais para uma barreira de hidratação normal do estrato córneo, assim como o colesterol e os ácidos gordos. Fornecidos externamente, estes compostos funcionam por incorporação de lípidos no estrato córneo de forma a compensar a sua depleção derivada do envelhecimento e das agressões do meio ambiente. A terapia mais eficaz contempla uma mistura de ceramidas com outros dois lípidos da barreira de hidratação (Bissett, 2009).

A ação tópica das ceramidas melhora a barreira de hidratação da pele estragada aguda ou cronicamente, avaliada pela redução da TEWL, o que reduz a sensibilidade da pele e a sua resposta a agressões externas do meio ambiente levando a uma redução dos problemas cutâneos, como manchas vermelhas (Bissett, 2009).

Estes componentes são lipossolúveis e, desde que a dose não seja elevada, devem ser incorporados na fase oleosa de uma formulação com relativa facilidade. O seu custo é elevado, conferindo-lhe uma desvantagem, principalmente quando se trata de concentrações elevadas (Bissett, 2009).

### **3.8. Metais**

Tipicamente, os produtos cosméticos apresentam metais na sua formulação, tal como o zinco, cobre, selénio, estrôncio, magnésio e manganésio, na forma de sais ou complexados com compostos orgânicos. Alguns exemplos são o óxido de zinco, cobre-péptido e selenometionina (Bissett, 2009).

Os metais têm funções específicas na pele, funcionando principalmente como cofatores na atividade de metaloenzimas. Alguns complexos metal-composto orgânico são funcionais por si só, tal como o piritionato de zinco e o sulfeto de selénio que são agentes antifúngicos e que também são eficazes como agentes anti-caspa. O zinco é associado a proteínas antioxidantes (superóxido dismutase e metalotioneína) para que o seu potencial antioxidante se transforme

numa fonte de zinco para a síntese destas proteínas. O cobre é um cofator para variadíssimas proteínas, incluindo a lisil oxidase e a prolil hidroxilase, que são essenciais na síntese de colagénio. O selénio é um cofator para as proteínas antioxidantes glutathiona peroxidase e para a tiorredoxina redutase (Bissett, 2009).

Estudos revelaram que o óxido de zinco apresenta propriedades anti-irritantes, prevenindo a irritação da pele por tensioativos e que a combinação de zinco com niacinamida poderá ser usada no tratamento de variadas patologias inflamatórias da pele. O uso tópico de complexos cobre-péptido pode providenciar efeitos antienvhecimento. A aplicação tópica de selenometionina previne a eritema provocado por radiações UV e poderá ter ação antirugas (Bissett, 2009).

A coloração de alguns metais e dos seus complexos pode levar a um efeito inestético da formulação, se estes figurarem em doses elevadas. Os sais de metal podem também afetar negativamente a ação dos espessantes presentes na formulação, sendo necessário o seu ajuste. Por exemplo, o zinco pode complexar com a avobenzona, um filtro solar contra radiações UVA, resultando na cristalização desta, provocando o aparecimento de uma coloração amarela e, conseqüentemente, uma diminuição da eficácia do filtro solar (Bissett, 2009).

#### IV. Cosmecêuticos: a revolução anti-idade

Até ao século XIX não havia uma distinção clara entre produtos cosméticos e farmacêuticos; a separação ocorreu quando a primeira indústria farmacêutica moderna surgiu. Raymond Reed, membro fundador da Sociedade de Químicos Cosméticos dos Estados Unidos (*United States Society of Cosmetic Chemists*) aplicou o termo “Cosmecêutico” em 1961. Em 1971, Albert Klingman reativou o interesse nos cosmecêuticos desenvolvendo uma fórmula para melhorar a aparência da pele danificada pela radiação UV e com rugas, usando o ácido retinóico (Preetha and Karthika, 2009). Atualmente este termo é usado para descrever um produto cosmético que exerce um efeito terapêutico, mas não necessariamente biológico. A diferença entre um medicamento e um cosmecêutico é que os cosmecêuticos não são aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) e não são sujeitos a requisitos pré-mercado para provar a sua segurança e eficácia. São muitas vezes testados em estudos *in vitro* usando réplicas da pele de silicone e os ensaios clínicos são pequenos, geralmente suportados pelas próprias empresas cosméticas (Choi and Berson, 2006). Hoje em dia, muitos produtos cosméticos com ingredientes biológicos ativos têm sido desenvolvidos e introduzidos no mercado, embora existam discrepâncias nos regulamentos e aprovações pelas entidades reguladoras (Gao et al., 2008).

Estes produtos são aplicados topicamente como cosméticos, mas contêm ingredientes que influenciam a função biológica da pele (Preetha and Karthika, 2009). Muitas substâncias, quer sintetizadas quimicamente, quer extraídas de plantas ou animais, podem ser usados como ingredientes funcionais (Choi and Berson, 2006). Os cosmecêuticos melhoram a aparência da pele por distribuição dos nutrientes necessários para uma pele saudável. As características desejáveis dos agentes cosmecêuticos são eficácia, segurança, estabilidade da formulação, inovação e proteção da patente (Preetha and Karthika, 2009).

Assim, os cosmecêuticos representam uma nova categoria de produtos multifuncionais que têm como base a ciência e tecnologia para uma distribuição de ingredientes ativos na pele, clinicamente comprovados. São muitas vezes formulados com compostos ativos do tipo farmacêutico e demonstram atingir efeitos múltiplos de proteção celular para reconstrução da pele saudável. Para estes compostos é importante que as suas características únicas sejam preservadas, que é geralmente um desafio que requer novas estratégias de formulação. A

implementação da nanotecnologia e engenharia avançada demonstra ser eficaz em formulações inovadoras. Assim, a nanotecnologia combinada com os novos ingredientes ativos aumenta a eficácia e a tolerância dos produtos cosmeceúticos (Golubovic-Liakopoulos et al., 2011).

## V. O Papel das Nanopartículas Lipídicas

O sucesso da terapia com princípios ativos é dependente do design da distribuição do ingrediente farmacêutico ativo (*active pharmaceutical ingredient* – API). Um sistema de distribuição tem como objetivo atingir uma concentração ótima de API no local de ação, de modo a produzir uma resposta terapêutica com o mínimo de efeitos adversos. Assim, foram desenvolvidas novas abordagens no campo dos transportadores coloidais baseados em lípidos, de forma a conseguir uma resposta clínica apropriada (Souto and Muller, 2010).

As formulações convencionais são produzidas para libertar o API imediatamente para que a sua absorção sistémica seja rápida e completa. Recentemente foram desenvolvidos diversos sistemas de libertação modificada do API numa proporção controlada e bem definida. Dentro desses novos sistemas, os distribuidores coloidais de origem lipídica, como as nanopartículas sólidas lipídicas (*solid lipid nanoparticles* - SLN) e os vetores lipídicos nanoestruturados (*nanostructured lipid carriers* - NLC), têm recebido especial atenção. Existe uma variedade de SLN e NLC de libertação modificada de diversos APIs, baseados nas suas propriedades físico-químicas e farmacocinéticas, bem como no seu efeito induzido (Souto and Muller, 2010). A Tabela 5 referencia sumariamente as vantagens e desvantagens das nanopartículas lipídicas.

### 5.1. Propriedades das nanopartículas lipídicas relativamente ao cuidado da pele

Tendo em conta o tamanho reduzido das nanopartículas, estas possuem propriedades adesivas (Figura 2). As características principais das nanopartículas são a formação de um filme devido à adesão das partículas, oclusão *in vitro*, aumento da hidratação da pele *in vivo* devido ao efeito oclusivo, redução da profundidade das rugas e aumento da penetração dos APIs (Souto and Müller, 2010).

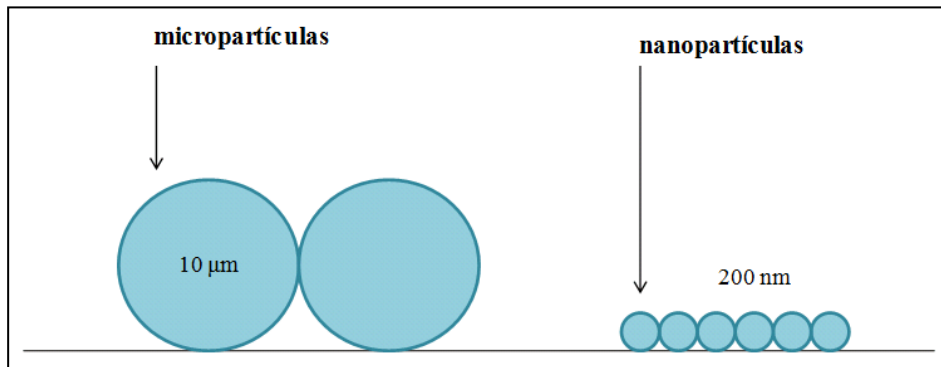
A organização lipídica do estrato córneo é responsável pelas propriedades de transporte da pele. Quando uma molécula de API se desloca para a pele intacta através do veículo, contacta

inicialmente com a camada hidrolipídica, restos celulares, bactérias e outros materiais exógenos que cobrem a pele. Em geral, a molécula de API pode penetrar no tecido viável abaixo da camada córnea através de duas potenciais vias de entrada no tecido subepidérmico: via transepidérmica e via transdérmica. A distribuição dérmica de um API encapsulado em SLN ou NLC depende da composição lipídica da pele, assim como dos diferentes materiais usados para preparar a matriz sólida das partículas. Idealmente, as SLN e NLC devem ser compostas por materiais semelhantes aos da pele. Existem complexos de misturas de ácidos livres e esterificados encontrados nos acilgliceróis da camada hidrófila da pele, tal como o ácido palmítico, ácido esteárico, ácido oleico, ácido linoleico, entre outros. A maioria dos lípidos usados para a produção de SLN e NLC são semelhantes aos existentes na estrutura da pele, demonstrando biocompatibilidade e biodegradabilidade. Isto aumenta o risco de toxicidade aguda e crónica das SLN e NLC. Estes materiais também estão presentes na composição de muitos produtos tópicos farmacêuticos e cosméticos existentes no mercado (Wiechers and Souto, 2010).

**Tabela 5** – Vantagens e desvantagens das nanopartículas lipídicas (Gokce et al., 2010).

Vantagens	Desvantagens
Libertação controlada devido à estrutura sólida da matriz Baixa toxicidade devido ao material fisiológico da matriz Possibilidade de produção industrial Geralmente reconhecidas como seguras devido aos excipientes	Aumento de partículas e agregação durante o armazenamento Tendência para congelar Dinâmicas inesperadas das transições polimórficas Baixa taxa de incorporação devido à estrutura cristalina do lípido sólido

As características mais importantes das nanopartículas são a sua estabilidade física, proteção química dos APIs lábeis e relação custo-eficácia. Devido ao carácter sólido da matriz, a nanopartícula lipídica não pode desaparecer por fusão com a camada de tensioativo das gotículas de lípido líquido de um creme. Também não se dissolvem na fase lipídica líquida das emulsões que são usadas como veículos para as nanopartículas lipídicas numa formulação cosmética final. Como estas apresentam entalpia de fusão, isto permite controlar se todas as nanopartículas resistiram ao processo de incorporação no creme e se 100% das nanopartículas se encontram presentes na formulação (Souto and Müller, 2010).



**Figura 2** – Representação esquemática da adesão das nanopartículas (Souto and Müller, 2010).

As nanopartículas poliméricas protegem quimicamente os compostos lábeis. Devido ao estado sólido da matriz, a difusão do API na fase aquosa externa é evitada ou minimizada, o que reduz o risco de decomposição dos APIs na fase aquosa (Souto and Müller, 2010).

A relação custo-eficácia é também um aspeto importante. Os lípidos sólidos são muito baratos, mas se for escolhido um lípido especial os custos são superiores. Se forem selecionados fosfolípidos para uma formulação especial de nanopartículas lipídicas, estes só podem ser usados como moléculas de tensioativo de modo a estabilizar as partículas na dispersão aquosa. Assim, concentrações superiores a 3% (m/V) não podem ser excedidas (Souto and Müller, 2010).

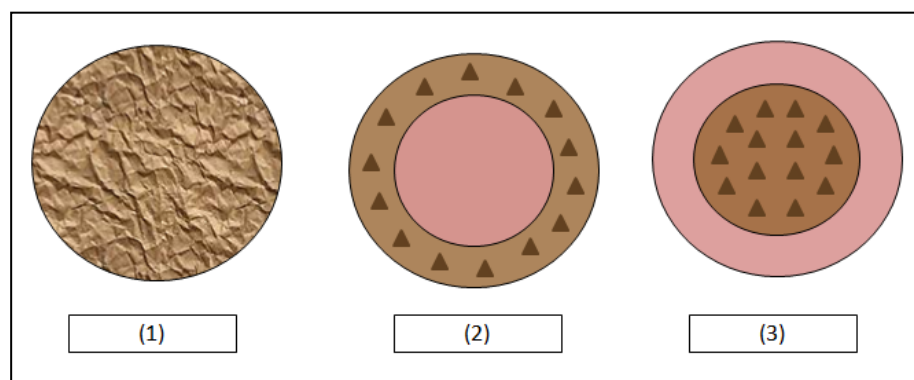
## 5.2. Nanopartículas de Lípidos Sólidos

As SLN foram desenvolvidas como sistema de transporte alternativo para as emulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas. São produzidas substituindo o lípido líquido (óleo) de uma emulsão óleo/água (O/A) por um ou mais lípidos sólidos, mantendo-se a matriz sólida à temperatura corporal. Após a preparação pelo menos uma parte das partículas cristaliza numa modificação de maior energia ( $\alpha$  ou  $\beta'$ ). Durante o armazenamento estas modificações são transferidas para um estado menor de energia, dando origem a uma modificação  $\beta$  mais ordenada. Devido a este elevado grau de ordem, o número de imperfeições na matriz cristalizada diminui, levando à expulsão do princípio ativo. Criando uma matriz de lípido sólido menos ordenado, ou seja, misturando um lípido sólido com um lípido líquido, é

possível aumentar a capacidade de carga de princípio ativo nas partículas (Pardeike et al., 2009). Geralmente, o princípio ativo pode encontrar-se entre as cadeias de ácidos gordos e também nas imperfeições da matriz lipídica. No caso de serem usadas moléculas lipídicas semelhantes, especialmente quando se trata de glicerídeos monoácidos altamente purificados, a capacidade de carga do composto ativo é muito limitada e a sua expulsão ocorre em pouco tempo devido à formação de modificações  $\beta$  ordenadas. As SLN são dispersões que apresentam uma fase aquosa de concentração, que pode variar entre 70 a 99,9%, o que pode levar a problemas relativamente ao seu conteúdo, no caso de formulações de aplicação tópica (Pardeike et al., 2009).

As SLN têm um tamanho médio entre 40 a 1000 nm e são compostas por 0,1% a 30% de lípido sólido disperso numa fase aquosa média e, se necessário, com 0,5% a 5% de tensoativo para estabilizar a formulação (Pardeike et al., 2009).

As SLN podem ser de (1) modelo de matriz homogénea, (2) modelo de cápsula enriquecida com API e (3) modelo de núcleo enriquecido com API. O modelo de matriz homogénea tem o princípio ativo dissolvido na matriz lipídica, estando molecularmente disperso no núcleo da SLN ou sob a forma de aglomerados amorfos. O segundo modelo mostra um núcleo lipídico sem API protegido por uma camada externa de princípio ativo. O último modelo mostra o contrário, ou seja, um núcleo enriquecido com API protegido por uma camada externa de lípido (Figura 3) (Souto and Müller, 2007)



**Figura 3** – Modelos de incorporação de compostos ativos em SLN (Souto and Müller, 2007).

Algumas das características marcantes que fazem das SLN vetores promissores para aplicações tópicas farmacêuticas são (Kaur et al., 2007):

- ✓ Proteção de compostos lábeis contra a degradação – que tem sido relatada para o retinol, tocoferol e Co-Q10.
- ✓ Dependendo do tipo de SLN produzido, é possível ocorrer liberação controlada dos princípios ativos. SLN enriquecido com uma camada externa de princípio ativo para uma liberação instantânea e SLN com o princípio ativo localizado no núcleo para uma liberação sustentada. Ambos os recursos são de interesse para aplicação dérmica.
- ✓ Devido à aderência geral de pequenas partículas, a aplicação de SLN na pele forma um filme de partículas ultrafinas que têm um efeito oclusivo, que promove a penetração dos ingredientes ativos na parte superior da epiderme, principalmente no estrato córneo, aumentando assim a eficiência de ingredientes farmacêuticos incorporados.
- ✓ Irritação na aplicação de alguns protetores solares pode ser evitada ou minimizada por incorporar protetores solares moleculares e partículas na matriz de SLN. Surpreendentemente, verificou-se que SLN têm um efeito protetor.

A estabilidade das nanopartículas permitiu a sua formulação em cosméticos, especialmente para produtos de cuidados da pele. Grandes líderes de mercado em cuidados da pele integraram os ingredientes antienvelhecimento cutâneo nas nanopartículas, porque acreditam que sejam mais eficientes, eficazes e duradouros. As preparações tópicas contendo SLN mostram vantagens distintas em comparação com as formulações tradicionais (Pardeike et al., 2009).

Dispersões aquosas de SLN apresentam a consistência semissólida desejada e são promissores sistemas de transporte de substâncias ativas para aplicação tópica (Pardeike et al., 2010).

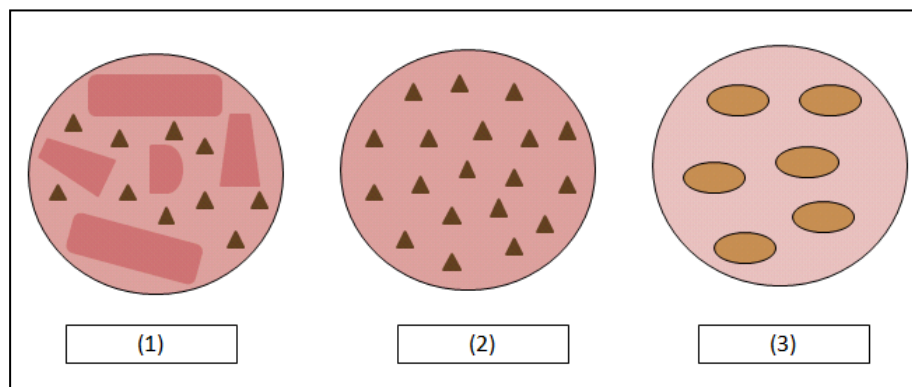
SLN protege os ingredientes ativos incorporados contra a degradação química, o que permite a utilização de ingredientes cosméticos que não poderiam ser utilizados devido a problemas de estabilidade química em formulações tradicionais (por exemplo, retinol, vitamina C). O efeito oclusivo leva a um aumento da hidratação da pele e, assim, à atenuação das rugas e a uma maior penetração, ou para a localização específica de compostos em determinadas camadas, o que melhora o desempenho de ingredientes cosméticos (Pardeike et al., 2009).

### 5.3. Vetores Lipídicos Nanoestruturados

Na segunda geração da tecnologia das nanopartículas lipídicas, a sua matriz é produzida utilizando misturas de lípidos sólidos, que pode atingir os 95%, e lípidos líquidos, em que os últimos provocam uma diminuição do ponto de fusão da mistura, mas mantêm-se sólidos à temperatura corporal (Pardeike et al., 2009). Esta segunda geração é designada por Vetores Lipídicos Nanoestruturados.

Em comparação com as SLN, os NLC apresentam uma maior capacidade de carga para os compostos ativos, um menor conteúdo hídrico da partícula em suspensão e um menor risco de uma potencial expulsão dos compostos ativos durante o armazenamento. A produção destas nanopartículas com uma maior concentração de conteúdo lipídico e menor conteúdo hídrico facilita a sua incorporação no produto final (Pardeike et al., 2009).

Os NLC podem ser de (1) modelo cristal imperfeito, (2) modelo amorfo e (3) modelo múltiplo. O modelo cristal imperfeito é definido por uma matriz com muitas imperfeições do cristal, criando espaços onde as moléculas de API se podem acomodar. No modelo amorfo são misturados lípidos especiais que não cristalizam após arrefecimento. O modelo múltiplo apresenta nanocompartimentos de lípido líquido na matriz de lípido sólido (Figura 4) (Souto and Müller, 2007).



**Figura 4** – Modelos de incorporação de compostos ativos em NLC (Souto and Müller, 2007).

Para escolher o tipo de lípido a incorporar, o investigador deve em primeiro lugar decidir se vai formular SLN ou NLC. Na maior parte dos casos a escolha são as SLN devido à sua maior capacidade de carga. Depois, um grupo de lípidos são selecionados baseando-se na alta ou

baixa solubilidade com o API. Para esse fim, são efetuados testes de solubilidade a 80°C nos quais a estabilidade do API também é avaliada. Sempre que possível, é recomendada a utilização da homogeneização de alta pressão a quente, mas para isso é essencial que o API não seja termolábil (Wiechers and Souto, 2010).

A Tabela 6 apresenta algumas formulações que contêm APIs incorporados em nanopartículas lipídicas.

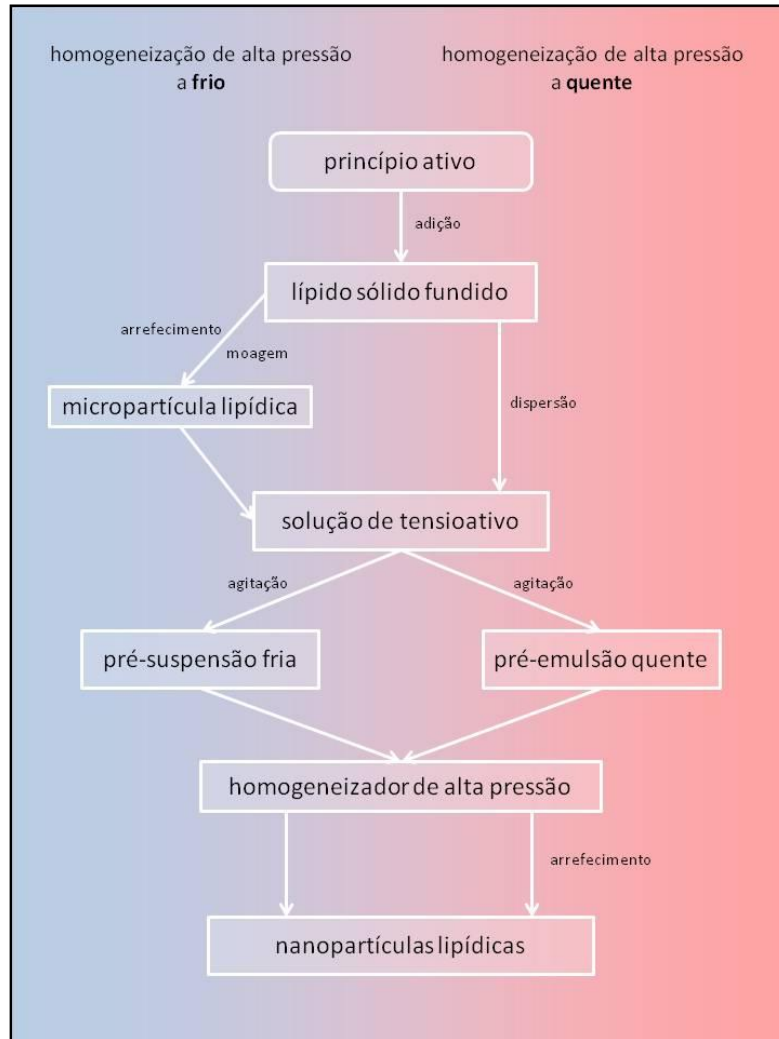
**Tabela 6** – Alguns exemplos de formulações que contêm nanopartículas com APIs (Souto and Doktorovova, 2009). MTC – *medium chain triacylglycerols* (triacilgliceróis de cadeia média)

API incorporado	Composição da fase lipídica
Ácido $\alpha$ -lipóico	<i>SLN</i> Mono, di e triacilgliceróis de C <sub>8</sub> -C <sub>18</sub>
Ácido ferúlico	<i>SLN</i> Palmitato de cetilo
Filtros solares inorgânicos BaSO <sub>4</sub> , SrCO <sub>3</sub> , TiO <sub>2</sub>	<i>NLC</i> Cera de carnuba + oleato de decilo
Nicotinamida	<i>NLC</i> Behenato de glicerilo + MCT
Filtros solares orgânicos	<i>NLC</i> Behenato de glicerilo + MCT Monoestearato de glicerilo + tocoferol
Tretinoína	<i>SLN</i> Monoestearato de glicerilo Behenato de glicerilo Tripalmitato de glicerilo
Coenzima Q10	<i>NLC</i> Palmitato de cetilo + MTC

#### 5.4. Produção e incorporação em cremes

Existem diferentes técnicas para a produção de nanopartículas lipídicas, tal como homogeneização de alta pressão (HAP), microemulsão, emulsificação-evaporação de solvente, método de emulsificação-difusão de solvente, método de injeção de solvente, inversão de fases.

A técnica de HAP apresenta inúmeras vantagens como produção em escala, evita a utilização de solventes orgânicos e tem um tempo de produção curto. É aplicada largamente na indústria farmacêutica, nomeadamente para produção de emulsões para nutrição parenteral, mas também na produção de preparações farmacêuticas e cosméticas de aplicação tópica (Pardeike et al., 2009). A HAP pode ser efetuada a quente ou a frio.



**Figura 5** – Esquema da técnica de HAP a quente e a frio (Pardeike et al., 2009).

O princípio ativo é dissolvido ou disperso em lípidos sólidos fundidos para a SLN ou numa mistura de lípidos líquidos (óleo) e lípidos sólidos fundidos para NLC. Na HAP a quente o lípidos fundidos com o princípio ativo é disperso numa solução quente de tensoativo à mesma temperatura (5 a 10°C acima do ponto de fusão do lípidos sólidos ou da mistura de lípidos) com agitação rápida. A emulsão obtida (pré-emulsão) é sujeita a uma HAP, ajustada à mesma temperatura, de três ciclos a 500 bar ou a dois ciclos a 800 bar. Na HAP a frio o princípio

ativo fundido com o lípido é arrefecido e após solidificação a massa é triturada e moída para a obtenção de micropartículas lipídicas. Estas são dispersas numa solução fria de tensoativo dando origem a uma pré-suspensão fria de partículas lipídicas micronizadas. Esta suspensão é sujeita a uma HAP à temperatura ambiente, com uma aplicação de cinco a dez ciclos a 1500 bar (Wiechers and Souto, 2010).

Na produção de nanopartículas lipídicas via técnica de microemulsão, a fase lipídica é fundida a aproximadamente 60-70°C e um tensoativo/cotensoativo óleo/água (O/A) contendo a fase aquosa é preparado à mesma temperatura. Ambas as fase aquosa e lipídica são adicionadas e misturadas para a produção de uma microemulsão, que é mantida a elevadas temperaturas. As nanopartículas obtêm-se quando a microemulsão quente é diluída em água fria (0-4°C), levando a uma “quebra” da microemulsão, convertendo-a numa nanoemulsão ultrafina que recristaliza formando as nanopartículas (Souto and Müller, 2007).

A produção de nanopartículas lipídicas por evaporação do solvente em emulsões O/A também necessita de uma fase lipídica que é preparada pela solubilização do material lipídico num solvente orgânico imiscível com água, como o ciclohexano, clorofórmio ou cloreto de metileno. Depois, o princípio ativo é dissolvido ou disperso nesta fase. Esta fase orgânica é emulsionada por agitação mecânica numa solução aquosa contendo um tensoativo O/A. Após evaporação do solvente orgânico forma-se uma dispersão de nanopartículas por precipitação do lípido na fase aquosa (Doktorovova and Souto, 2009).

Na técnica de emulsificação-difusão os solventes hidrossolúveis são usados parcialmente, como o álcool benzílico ou o tetrahidrofurano. O solvente é primeiramente saturado em água para garantir o equilíbrio termodinâmico inicial entre a água e o solvente. O lípido é dissolvido no solvente saturado produzindo uma fase orgânica onde o princípio ativo é adicionado. Esta fase orgânica é emulsionada, sob agitação vigorosa, numa solução aquosa que contém o agente emulsionante, obtendo assim uma emulsão O/A. Ao adicionar água, com agitação moderada, ao sistema, há difusão do solvente na fase externa e o lípido começa a precipitar. O solvente orgânico é posteriormente removido por destilação ou ultrafiltração. Após remoção total do solvente forma-se uma dispersão aquosa de nanopartículas lipídicas (Souto and Müller, 2007, Doktorovova and Souto, 2009).

Na técnica de deslocamento de solvente, o material lipídico é dissolvido num solvente miscível com água semi-polar, como o etanol, acetona ou metanol, onde o princípio ativo é dissolvido ou disperso. Também é preparado um tensioativo O/A contendo a fase aquosa. A fase orgânica é injetada na fase aquosa sob agitação magnética. Formam-se gotículas nanométricas na interface O/A que são rapidamente estabilizados pelas moléculas de tensioativo na fase aquosa, até a difusão completa do solvente e à precipitação do lípido. A remoção do solvente pode ser efetuada por destilação e as nanopartículas lipídicas são formadas após total evaporação do solvente orgânico miscível com água (Souto and Müller, 2007, Doktorovova and Souto, 2009).

A técnica de inversão de fases é composta por duas etapas. A primeira etapa consiste na agitação magnética de todos os componentes (lípido, tensioativo e água) nas proporções adequadas, necessitando de ser previamente definidas para cada formulação. São aplicados ciclos de aquecimento e arrefecimento consequentes numa razão de 4°C/min. Este tratamento térmico provoca a inversão da emulsão. Numa segunda etapa ocorre a diluição a frio, onde ocorre um choque irreversível, quebrando assim o sistema. A temperatura do sistema anterior à diluição pode ser determinada no início do processo de inversão. Este processo rápido de diluição a frio com água destilada fria (aproximadamente 0°C) leva à formação de nanopartículas lipídicas, que são sujeitas a uma agitação magnética lenta de modo a evitar a sua agregação (Souto and Müller, 2007).

A adição de SLN ou NLC a um produto já existente (*e.g.* creme ou loção) é realizado pela substituição de uma parte da fase aquosa por uma dispersão concentrada de SLN ou NLC, de forma a aumentar a sua viscosidade para a formação de um gel. Para manter o conteúdo lipídico do creme ou loção originais, o conteúdo lipídico da formulação original pode ser reduzido pela quantidade de lípido incorporado das nanopartículas lipídicas. Os cremes e loções são produzidos pelo método estabelecido, arrefecidos a aproximadamente 30°C, e a suspensão concentrada de nanopartículas lipídicas é adicionada com agitação suave (Pardeike et al., 2009).

Durante a produção de cremes ou loções para aplicação cosmética ou farmacêutica pode ocorrer formação de gotículas que dão origem a agregação ou dissolução, conferindo instabilidade à formulação (Pardeike et al., 2009).

Formulações de hidrogel (goma xantana, hidroxietilcelulose 4000, Carbopol 943 e quitosano) contendo SLN ou NLC apresentam-se fisicamente mais estáveis. A utilização de altas concentrações de lípidos permite uma produção do produto final num só passo, dando origem a dispersões relativamente consistentes, aumentando o fator oclusivo (Pardeike et al., 2009).

### 5.5. Limitações

Existem diversas limitações associadas a NLC e SLN.

**Tabela 7** - Limitações inerentes às SLN e NLC (Caldorera-Moore et al., 2010).

<b>Limitações</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Reproduzir tamanhos e formas específicas de nanopartículas</li> <li>✗ Atingir capacidades de carga ótimas</li> <li>✗ Controlar a libertação e distribuição de princípio ativo</li> <li>✗ Construir materiais estáveis que não libertem produtos de degradação</li> </ul>

Foi demonstrado que o tamanho de partícula apresenta um papel importante no transporte da nanopartícula e na sua captação intracelular. Contudo, tendo como base os métodos de emulsão, que geralmente produz partículas esféricas e polidispersas, a capacidade de produzir nanopartículas com formas específicas torna-se limitada. Outra área em desenvolvimento é a capacidade de provocar uma libertação gradual de princípio ativo nos transportadores de partículas num local específico (Caldorera-Moore et al., 2010). As atenções têm sido direcionadas para os conjugados dos transportadores com enzimas ou proteínas, mas tem vindo a demonstrar uma potencial perda das suas funções devido a alterações na ligação da estrutura proteica (Prow et al., 2011). O aperfeiçoamento da estrutura da nanopartícula de forma a permitir a conjugação sem a perda de função melhora a capacidade de distribuição destes materiais em aplicação sistémica e tópica. Assim, a arquitetura de alguns

transportadores poliméricos e de dendrímeros pode ser controlada e este fato tem melhorado a capacidade de controlar a estabilidade, solubilidade e capacidade de carga dos princípios ativos (Goldberg et al., 2007).

## 5.6. Filtros Solares

A exposição solar acelera o envelhecimento da pele intrínseca devido à geração de ROS induzida pela radiação UV. As radiações UVB e UVA penetram profundamente na derme, produzindo fibras de elastina distróficas e danos na malha de colagénio. A pele irradiada cronicamente pode ser metabolicamente hiper-reativa, levando à hiperplasia epidérmica, pigmentação irregular, telangiectasias, elastose, diminuição de colagénio e aparecimento de rugas. Um estudo demonstrou que o uso regular de um protetor solar com um valor de proteção solar (*Sun Protection Factor* - SPF) 29 previne a elastose solar. Um estudo adicional mostrou que usar diariamente um protetor solar de largo espectro impede mudanças associadas ao fotoenvelhecimento, incluindo espessamento da epiderme e diminuição do colagénio (Sambandan and Ratner, 2011).

A natureza lipófila de muitos filtros UV pode causar bioacumulação nos seres humanos e animais. As reações adversas provenientes da aplicação de filtros solares incluem dermatite de contato alérgica e irritante, reações fototóxicas e fotoalérgicas, urticária de contacto e casos isolados de reações anafiláticas graves, embora muitos dos filtros UV que possam causar este tipo de reações encontram-se atualmente em desuso. Assim, é altamente desejável que as formulações com filtros solares possam reforçar a protecção UV sem aumentar a quantidade dos filtros UV orgânicos (Nikolic et al., 2011).

Quando aplicados corretamente, os filtros solares são eficazes na prevenção de queimaduras solares agudas e na redução de alguns efeitos crónicos da radiação UV, incluindo imunossupressão, fotocarcinogénese, e fotoenvelhecimento (Sambandan and Ratner, 2011).

Enquanto os protetores solares protegem eficazmente a pele contra a fotocarcinogénese e o fotoenvelhecimento, também podem apresentar efeitos adversos, incluindo sensibilidade de

contacto, risco de deficiência em vitamina D e estrogenicidade (Sambandan and Ratner, 2011).

Atualmente existem dezassete filtros solares aprovados pela FDA, em comparação com pelo menos trinta e quatro na Austrália e vinte e oito na União Europeia (UE). Esta lacuna ocorre devido à manipulação destes ingredientes pelos Estados Unidos como medicamentos *over-the-counter* (OTC), em vez de produtos cosméticos, necessitando de um processo de aprovação mais rigoroso e extenso. Os filtros solares são geralmente divididos em agentes inorgânicos e orgânicos, previamente denominados por bloqueadores físicos e absorventes químicos, respetivamente. Cada filtro tem vários nomes, incluindo o nome comercial, a denominação adotada pelos Estados Unidos e o nome químico da *International Nomenclature Cosmetic Ingredient* (INCI) (Sambandan and Ratner, 2011, Nikolic et al., 2011).

As nanopartículas lipídicas SLN e NLC têm demonstrado ser capazes de aumentar a fotoproteção pela combinação sinérgica das vantagens dos filtros solares orgânicos e inorgânicos, sem adição de outras entidades químicas. A escolha dos lípidos utilizados para a produção da SLN / NLC é feita consoante a boa tolerância fisiológica, como mono-, di- e triacilgliceróis, de origem natural ou sintética. As nanopartículas lipídicas mostram alta adesividade às superfícies, devido ao seu tamanho, aumentando o tempo de residência na pele dos filtros solares e diminuindo o número de aplicações (Nikolic et al., 2011).

É então importante desenvolver formulações à base de nanopartículas lipídicas de modo a melhorar os SPFs, mantendo constantes as concentrações dos princípios ativos. O efeito sinérgico das nanopartículas lipídicas e dos filtros orgânicos UV permite a redução das concentrações dos princípios ativos (Nikolic et al., 2011).

Em geral, a incorporação de filtros solares em vetores lipídicos melhora o efeito contra a radiação UV, enquanto a protecção contra diferentes CDOs depende da natureza da matriz lipídica. A cristalinidade aumenta a protecção UV. A capacidade de carga do filtro solar até 70% permite uma produção de cremes e loções com SPF elevado (Xia et al., 2007). A Tabela 7 apresenta alguns tipos de filtros solares e exemplos.

**Tabela 8** – Tipos de filtros solares e exemplos (Doktorovova et al., 2009).

<b>Filtros UVB</b>	
Derivados do PABA	Ácido 4-aminobenzóico (PABA), 2-etilhexil-4-dimetilaminobenzoato (Padimato O)
Cinamatos	Octil-metoxicinamato (OMC), isopentenil-4-metoxicinamato
Salicilatos	Salicilato 2-etilhexil, salicilato homometil
Outros	Meroxyl SD-20
<b>Filtros UVA</b>	
Benzofenonas	Oxibenzona, 2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-5-sulfonato
Absorventes inorgânicos	Dióxidos de titânio, óxidos de zinco

O desempenho de um filtro solar depende não só das suas propriedades de atenuação intrínseca da radiação UV, mas também do veículo utilizado para o seu transporte. Os filtros solares podem ser melhorados através de diferentes métodos, implicando a síntese química ou o *doping* de cristais inorgânicos com oligoelementos. No entanto, uma estratégia fácil de realizar sem modificar a entidade química, a matriz cristalizada ou o caráter semicondutor dos filtros solares, é o uso de veículos de transporte exibindo uma interação sinérgica com o protetor solar para que o novo sistema adquira propriedades novas reforçadas de atenuação da radiação UV, podendo contribuir para melhorar a fotoestabilidade do filtro, a distribuição do protetor solar quando aplicado na pele, prolongar a sua exposição sobre a camada superior do estrato córneo e reduzir ou evitar reações secundárias indesejáveis, isto é, alergias ou eritema. O desempenho de um filtro solar tem sido convencionalmente medido em termos de protecção SPF ou UVA. No entanto, considerando que existem substâncias com uma função principal que não seja atenuar a radiação UV, por exemplo, antioxidantes e enzimas, os parâmetros de protecção solar, bem como os danos solares a longo prazo ou o fator de protecção imunológico têm de ser tidos em conta para futuras formulações com filtros solares (Villalobos-Hernandez and Muller-Goymann, 2006).

Em geral, a encapsulação de filtros solares em nanopartículas lipídicas leva a uma maior estabilidade dos filtros solares orgânicos e possibilita uma libertação controlada dos mesmos, tendo como alvo a epiderme, não atingindo as camadas mais profundas da pele nem a corrente sanguínea. Os filtros inorgânicos também podem ser incorporados nas nanopartículas lipídicas (Doktorovova et al., 2009).

## **5.7. Produtos Comerciais**

O Nanobase Cream® protegido pela patente Yamanouchi foi o primeiro produto baseado em nanopartículas lipídicas (neste caso, SLN) a ser introduzido no mercado, tendo surgido na Polónia (Souto and Müller, 2007). Os NLC também surgiram quando foi lançada no mercado uma gama de produtos (conhecidos por gama *Cutanova*) da marca Dr. Rimple GmbH (Wedemark, Alemanha), com propriedades terapêuticas antienvhecimento, devido à presença de elevadas concentrações de ubidecarenona (Co-Q10). Mais recentemente, a empresa Chemishes Laboratorium Dr. Kurt Richer GmbH (Berlim, Alemanha) também introduziu o seu primeiro concentrado de NLC na feira de cosméticos em abril de 2006, em Barcelona (Souto et al., 2008).

### **i. NanoRepair Q10 creme e serum**

Este produto foi formulado com uma concentração relativamente elevada de ubidecarenona, ou seja 0,5% (creme) e 0,1% (serum). Isto resulta numa superioridade das nanopartículas, em comparação com as formulações convencionais contendo a mesma quantidade do mesmo API. Este API é geralmente produzido biotecnologicamente, justificando assim o seu elevado custo e, por isso, diversos produtos cosméticos comercializados apresentam uma concentração baixa. A Co-Q10 é um pó amarelo e a sua coloração no produto final depende obviamente da concentração de API, sendo a coloração branca dos produtos convencionais explicada pela baixa concentração de Co-Q10 e a coloração amarelada do NanoRepair Q10 pela alta concentração do mesmo, apresentando uma maior penetração na pele (Souto et al., 2008).

**ii. NanoLipid Q10 CLR™**

Esta formulação é composta por uma mistura de cera de carnauba, óleo de semente de groselha negra e Co-Q10. O óleo de semente de groselha negra é utilizado como lípido líquido do sistema de NLC devido à presença de ácidos gordos insaturados omega-3 e omega-6 na sua composição que, combinados com a atividade antioxidante da Co-Q10, tornam este produto num potente sistema antienvelhecimento. A incorporação de Co-Q10 em sistemas SLN também protege o API da degradação química em combinação com a sua penetração aumentada na pele devido aos efeitos oclusivos das nanopartículas (Souto et al., 2008).

**iii. NanoLipid Restore CLR™**

Este produto é baseado em NLC e composto por cera de carnauba e óleo de semente de groselha negra como lípido líquido, disponível numa concentração de 45% e estabilizado com PlantaCare 2000 (álcoois gordos poliglicosídicos). Este produto foi desenvolvido para ser usado como veículo para outros APIs cosméticos numa linha de produção. Os principais ácidos ómega-3 e ómega-6 existentes no óleo de semente de groselha negra são o ácido linoleico (*linoleic acid* - LA), ácido  $\alpha$ -linolénico ( *$\alpha$ -linolenic acid* - ALA) e ácido  $\gamma$ -linolénico ( *$\gamma$ -linolenic acid* - GLA), que contribuem para a função barreira da pele e para a elasticidade. Devido à tipicidade da formação de um filme em monocamada do NLC após aplicação na pele, o NanoLipid Restore CLR™ demonstra alta adesão, contacto prolongado com a pele e libertação controlada destes ácidos gordos protegidos do *stress* oxidativo pelo núcleo sólido das nanopartículas lipídicas (Souto et al., 2008).

**iv. NanoVital Q10 CLR™**

O terceiro produto lançado pelo Dr. Rimpler GmbH em junho de 2006 contém 0,1% de ubidecarenona, sendo uma concentração otimizada para o creme de dia, contendo também uma concentração moderada de dióxido de titânio (TiO<sub>2</sub>) nanométrico para efeitos de bloqueio da radiação UV, para minimizar o envelhecimento cutâneo devido à exposição solar. O ácido vegetal ursólico e o ácido oleanólico têm um efeito anti-inflamatório, aumentam a síntese de colagénio e reparam os danos provocados pela exposição solar a longo prazo. O

extrato da semente do girassol, rico em polifenóis, é responsável pelo seu efeito adicional antioxidante (Souto et al., 2008).

## VI. Terapia Terciária

A popularidade deste tipo de terapias têm vindo a aumentar não só porque estão direcionadas para as características clínicas de uma pele envelhecida, mas também podem ser usadas no envelhecimento intrínseco. Existem poucos estudos publicados que avaliaram especificamente o efeito destas terapias no fotoenvelhecimento e no seu fenótipo clínico. Por essa razão, estas terapias são revistas com ênfase no seu papel relativamente ao fotoenvelhecimento (Rabe et al., 2006).

### 6.1. *Peelings* químicos

Uma variedade de *peelings* químicos incluindo os AHAs, ácido salicílico, ácido tricloroacético e fenol, são usados para tratar a pele envelhecida. São classificados como superficiais, médios e profundos, relacionando a profundidade do dano causado. Porções da epiderme e da derme são danificadas com subsequente regeneração, resultando numa ferida controlada e na reepitelialização com rejuvenescimento cutâneo (Rabe et al., 2006).

O ácido glicólico (AG), ácido láctico, ácido salicílico, ácido tricloroacético e fenol são agentes *peeling* AHA superficiais que melhoram a textura da pele e reduzem as rugas finas e o número de queratoses actínicas (Rabe et al., 2006, Green et al., 2009). Podem ser usados em concentrações de 50% ou superiores em aplicações de curtos períodos de tempo para provocar descamação e para acelerar o rejuvenescimento epidérmico e dérmico para aplicações no envelhecimento cutâneo (Green et al., 2009). Também podem diminuir a espessura do estrato córneo e da epiderme, assim como aumentar a espessura do colagénio dérmico. Em contrapartida, ambos os agentes podem aumentar a sensibilidade a curto prazo do eritema induzido pela radiação UV (Rabe et al., 2006).

## 6.2. Técnicas de *resurfacing*

A microdermoabrasão (*microdermabrasion*) esfolia a pele e aplica outras técnicas de remoção da epiderme superficial, ativando a cascata de processos de tratamento da ferida dérmica por aumento do nível de citocinas, MMPs e mRNA procolagénio do tipo I. Em estudos realizados (Karimipour et al., 2005) observaram-se aumentos significativos da espessura da derme papilar e uma melhor organização da elastina e do colagénio. A microcoblção (*microcoablation*) utiliza radiofrequência com energia de baixas frequências distribuída por meio de um eléctrodo mergulhado numa solução salina na pele (Rabe et al., 2006).

Ambos os processos poderão criar danos ao nível da epiderme superficial e induzir uma resposta imunológica e apresentam resultados semelhantes ao nível da textura, aparência, luminosidade e oleosidade (Abraham et al., 2004).

## 6.3. Sistemas de laser

Existem inúmeras aplicações para a cirurgia de laser, incluindo destruição de lesões vasculares e pigmentadas, estrias, verrugas e remodelação dérmica para o tratamento do fotoenvelhecimento. Alguns lasers funcionam através da fototermólise seletiva onde a destruição controlada do cromóforo ocorre sem danificar o tecido normal em redor. Sistemas de laser ablativos e não ablativos têm sido utilizados com sucesso no tratamento do fotoenvelhecimento e das rugas. Ambos os processos aumentam a produção de colagénio, embora o seu mecanismo exato seja desconhecido (Rabe et al., 2006).

### i. Sistemas de laser ablativos

Este tipo de sistema inclui lasers de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) e de erbium:ytrium-aluminum-garnet (YAG). O laser CO<sub>2</sub> é considerado o “padrão de ouro” (*gold standard*). O *resurfacing* facial com laser CO<sub>2</sub> apresenta melhoras de 50% das rugas e das cicatrizes profundas. As alterações bioquímicas observadas após o tratamento incluem o aumento significativo do mRNA de algumas citocinas (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e TGF- $\beta$ 1), pró-colagénio tipo I e III e

metaloproteinases. Alguns dos efeitos secundários dos sistemas ablativos são a formação de cicatrizes hipertróficas e alterações na pigmentação. Para além disso, induzem significativamente a morbidade antes de ocorrer a reepitelialização, que tem a duração de pelo menos uma semana, e o período de recuperação total pode ser superior a um mês (Rabe et al., 2006).

## **ii. Sistemas de laser não ablativos**

Os sistemas de laser não ablativos são processos não-invasivos para o rejuvenescimento da pele, representando um grupo de técnicas de luz e laser que produzem um efeito final semelhante: melhorar os sinais visíveis do envelhecimento cutâneo (DeHoratius and Dover, 2007). Este tipo de tratamento é muito popular entre os pacientes que não querem ou não podem submeter-se a uma recuperação pós-operatória com processos ablativos, apresentando-se também menos eficazes (Rabe et al., 2006).

Os lasers IV aquecem a água dos tecidos sem poupar a epiderme, podendo esta ser protegida pela aplicação concomitante de arrefecimento. Os CDOs de IV estimulam a produção de colagénio tipo I e III, melhorando assim as rugas faciais finas a moderadas e as cicatrizes. O objetivo dos tratamentos de IV é induzir seletivamente os danos na derme, mantendo a epiderme subjacente intacta. Após a danificação da derme, começa o processo de cicatrização com produção de colagénio que é posteriormente depositado e reorganizado, melhorando as ritides e o tamanho dos poros (DeHoratius and Dover, 2007).

A luz intensa pulsada (*Intense Pulse Light* - IPL) apresenta emissões de luz branca de largo espetro, com CDOs entre aproximadamente 515 e 1200 nm. Os tratamentos de IPL afectam os sinais mais comuns do fotoenvelhecimento: vermelhidão, lentigos, despigmentação e rugas finas. Algumas das vantagens deste sistema são a capacidade de melhorar diversos danos causados pelo fotoenvelhecimento e a sua relativa facilidade na aplicação da técnica. Se for bem efetuada, o período de recuperação após o tratamento é curto e, de acordo com exames histológicos, os resultados são visíveis ao fim de quatro a seis sessões, com formação de colagénio dérmico papilar, embora os melhores resultados sejam relativos à vermelhidão e à textura da pele (DeHoratius and Dover, 2007, Tierney and Hanke, 2010).

Uma empresa (Syneron, Yokneam, Israel) combinou a radiofrequência bipolar (*bipolar radiofrequency* – RF) com a IPL com o objetivo de potencializar a ação dos dois tratamentos. Os aparelhos de radiofrequência originam calor como resultado da resistência do tecido ao movimento dos elétrons num campo de RF. A radiofrequência poupa a epiderme e tem o seu efeito primário na derme. O conceito é que a combinação da IPL e da RF melhora os componentes dérmicos e epidérmicos do fotoenvelhecimento. Os resultados obtidos usando a combinação dos dois tratamentos demonstraram ser tão bons como os resultados de IPL, embora não tenham sido efectuados estudos de comparação entre IPL-RF *versus* IPL (DeHoratius and Dover, 2007, Tierney and Hanke, 2010).

#### **6.4. Preenchimentos (*fillers*)**

Atualmente são usados muitos tipos de *fillers* dérmicos na prática clínica, para fins médicos e cosméticos. O rejuvenescimento facial é a principal indicação destes produtos em dermatologia. Dependendo do tempo de permanência no tecido, os *fillers* são classificados como temporários, semi-permanentes (quando a longevidade é de pelo menos dezoito meses) ou permanentes. Os ingredientes primários incluem o colagénio (de origem bovina, suína ou humana), AcH animal ou sintético, ácido poli-L-lático, polimetilmetacrilato e gel de poliacrilamida. As diferenças entre estes tipos de *fillers* encontram-se nos diversos mecanismos de ação e o tempo de permanência do material no tecido antes de ser absorvido (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

Os *fillers* temporários são os mais usados em cosmética. Como o envelhecimento é um processo dinâmico, não é aconselhável corrigir permanentemente um defeito, sendo a melhor estratégia aplicar os *fillers* conforme necessário para lidar com os sinais de envelhecimento à medida que eles vão surgindo. O uso generalizado deste tipo de *filler* é devido ao seu excelente perfil de segurança, fácil aplicação e obtenção de ótimos resultados (Rabe et al., 2006, Sanchez-Carpintero et al., 2010).

No aumento com gordura autóloga, a gordura é tipicamente extraída das coxas ou do abdómen e, após ser centrifugada, é posteriormente injetada nas áreas de tratamento,

conforme as necessidades do paciente (testa, sobrancelhas, bochechas, região suborbital, áreas periorais, linha do queixo, entre outros). A gordura é injetada em diferentes profundidades (subdérmica, intramuscular e subperiosteal) e em diferentes quantidades, dependendo do paciente e da área anatômica a tratar. A longevidade da gordura autóloga injetada varia entre oito meses a alguns anos. O uso da própria gordura do paciente como *filler* torna o método seguro e natural. Um dos inconvenientes desta técnica é que tem de ser feita num bloco operatório com anestesia local e sedação (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

O colagénio compõe 70% a 80% da derme. Com a idade, o colagénio dérmico vai diminuindo e fragmenta-se, como resultado da transformação de colagénio novo e completo (tipo I) em colagénio fibrótico (tipo III), dando origem ao aparecimento de ritides. Os *fillers* de colagénio podem ser de origem bovina, humana ou suína. Uma das vantagens dos *fillers* de colagénio é que são menos viscosos e podem ser mais eficazes na correção de rugas ou linhas finas, pois são menos suscetíveis de originar irregularidades quando injetados superficialmente (Sanchez-Carpintero et al., 2010). Apesar de serem *fillers* eficazes, a imunogenicidade e potenciais reações de hipersensibilidade poderão apresentar-se como possíveis efeitos secundários. De quatro a seis meses devem ser feitas injeções de manutenção (Rabe et al., 2006).

Em circunstâncias normais, o AcH está presente no corpo humano como componente da matriz extracelular. É um polissacarídeo (um GAG dissacarídeo composto por unidades alternadas e repetidas de ácido D-glucurónico e N-acetil-D-glucosamina) com propriedades hidrófilas. Devido a estas propriedades, o *filler* de AcH pode aumentar significativamente os tecidos moles após injeção. O efeito inicial do preenchimento está diretamente relacionado com o volume de AcH exógeno injetado, mas após depositado na derme ativa os fibroblastos dérmicos, sendo este um efeito indireto. Apesar de ser um *filler* temporário, ao contrário dos *fillers* de colagénio que apenas permanecem nos tecidos algumas semanas ou meses, o AcH pode durar seis a nove meses ou mais, dependendo do tipo de *filler* de AcH usado. Quando o volume apropriado é corretamente aplicado, este material não pode ser detetado visualmente nem por apalpação (Sanchez-Carpintero et al., 2010). Para aumentar a sua longevidade nos tecidos, o AcH é manipulado usando um processo de *cross-linking*, usando várias substâncias, modificando assim a sua solubilidade e viscosidade. Qualquer reação alérgica que possa ocorrer, atribui-se ao agente usado no processo de *cross-linking*, uma vez que o AcH é

quimicamente idêntico entre espécies evitando o risco de incompatibilidades (Rabe et al., 2006, Sanchez-Carpintero et al., 2010).

Uma mistura de microesferas de polimetilmetacrilato (20%) e de colagénio bovino (80%) foi desenvolvida, apresentando como maior vantagem o seu tamanho que impossibilita a fagocitose, apresentando resultados de maior duração (Rabe et al., 2006). Após serem injetadas, as microesferas atuam como uma matriz, estimulando os fibroblastos dos próprios pacientes a produzir colagénio e a encapsular as microesferas. Sendo o colagénio bovino o veículo das microsferas, este previne a obstrução da agulha durante a injeção e estimula o crescimento do tecido no qual é depositado (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

O silicone líquido injetável foi um dos *fillers* de carácter permanente mais usados no passado. Este material é implantado na derme profunda e, apesar do efeito imediato devido à injeção do volume de silicone, este produto induz fibroplasia a longo prazo. Contudo, como existem complicações frequentes, este produto é agora raramente utilizado para fins de rejuvenescimento facial (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

A Tabela 9 apresenta tipos de *fillers* dérmicos e alguns dos nomes de produtos comerciais disponíveis no mercado atual.

**Tabela 9** – Tipos de *fillers* dérmicos e alguns dos nomes de produtos comerciais disponíveis (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

Material	Nome Comercial	Duração e Biodegradabilidade
Gordura autóloga		Temporário e Biodegradável
Ácido Hialurónico	Restylane <sup>®</sup> , Macrolane <sup>®</sup> , Hylaform <sup>®</sup>	Temporário e Biodegradável
Colagénio	Zyplast <sup>®</sup> (bovino), Cosmoderm <sup>®</sup> (humano), Evolence <sup>®</sup> (suíno)	Temporário e Biodegradável
Ácido poli-L-lático	Sculptra <sup>®</sup> , New Fill <sup>®</sup>	Semi-permanente e Biodegradável
Gel de poliacrilamida	Aquamid <sup>®</sup> , Bio-Alcamid <sup>®</sup>	Permanente e não Biodegradável
Polimetilmetacrilato	Artecoll <sup>®</sup> , Artefill <sup>®</sup>	Semi-permanente e não Biodegradável
Polímeros de dimetilsiloxano	Silicone	Permanente e não Biodegradável

### i. Complicações associadas aos *fillers* dérmicos

Ao contrário dos *fillers* permanentes, os *fillers* temporários apresentam complicações pouco severas e de curta duração. Uma potencial complicação comum a todos os *fillers* é a aparência assimétrica causada pela injeção de diferentes volumes de material em cada lado. Alternativamente, uma área pode ser tratada por defeito e outra por excesso, mas o tratamento por defeito é sempre preferível uma vez que pode ser facilmente corrigido (Sanchez-Carpintero et al., 2010). Algumas das complicações são referidas na tabela a seguir (Tabela 10).

**Tabela 10** – Complicações associadas à aplicação de *fillers* (Sanchez-Carpintero et al., 2010).

Problema	Causa	Prevenção / Tratamento
Eritema	Inflamação, rubor, contundência	Algumas horas
Edema	Inflamação	Limitar o número de punções; uso de anestésicos; aplicar compressas frias após o procedimento
Contundência	Quando uma veia é acidentalmente atingida	5 a 10 dias; tratar a área com álcool
Pápulas, nódulos palpáveis ou visíveis	Má técnica; quando o material é injetado muito superficialmente	Reconstituir o produto com em água estéril à temperatura ambiente e aplicar preparação duas horas depois
Hipersensibilidade	Agente do <i>cross-linking</i> ; raro	Purificar os vários tipos de HA
Necrose no local de injeção	Má técnica; raro	Compressão durante a injeção
Granulomas	Propriedades químicas do <i>filler</i> , presença de impurezas	Fazer o tratamento seguinte após 14 a 24 meses após tratamento com microesferas de polimetilmetacrilato

### 6.5. Toxinas botulínicas

A toxina botulínica tipo A (BTX-A), uma potente exotoxina natural produzida pela *Clostridium botulinum* que bloqueia irreversivelmente a libertação de acetilcolina pré-sináptica prevenindo a transmissão neuromuscular local, tem sido empregue com sucesso para tratar

rugos faciais (Rabe et al., 2006, Yamauchi, 2010). A toxina facilita a clivagem dos sinaptossomas associados à proteína de membrana (SNAP)-25, necessária para a exocitose da acetilcolina, inibindo desta forma a contração muscular. Apesar da BTX-A não reverter diretamente as alterações na matriz extracelular causadas pelo fotoenvelhecimento, esta relaxa a musculatura basilar dando a aparência de uma pele rejuvenescida (Rabe et al., 2006). Atualmente existem duas formulações comerciais de BTX-A, Botox<sup>®</sup> (Allergan, Inc.) e Dysport<sup>™</sup> (Medicis), ambos aprovados pela FDA para o tratamento de rugas, em 2002 e 2009, respetivamente (Yamauchi, 2010). A injeção de BTX-A é um tratamento simples, seguro e muito eficaz no envelhecimento facial, reduzindo as rugas através da paralisia transitória e reversível dos músculos tratados. Esta técnica pode ser combinada com outros procedimentos, como preenchimentos e lasers, para melhorar os resultados cosméticos. O estabelecimento de doses mais precisas e padronizadas para cada indicação, bem como o número e a localização dos locais de injeção tem sido discutido em algumas publicações (Hexsel et al., 2011).

A toxina botulínica do tipo B (BTX-B) é outra potente neurotoxina que tem como alvo a proteína sinaptobrevina, inibindo a libertação de acetilcolina. Num estudo piloto esta toxina mostrou ser bem tolerado e eficaz na correção de “pés de galinha” (Rabe et al., 2006). Myobloc<sup>®</sup>, a única formulação comercial de BTX-B, é fabricada pela Solstice Neurosciences, Inc. e foi aprovado pela FDA para o tratamento da distonia cervical (Yamauchi, 2010). Contudo, o seu uso no tratamento de rugas faciais ainda não foi aprovado pela FDA (Rabe et al., 2006).

A injeção de toxinas botulínicas tornou-se um dos procedimentos cosméticos mais populares, uma vez que é um tratamento de curta duração, muito eficaz, a recuperação é rápida ou imediata e o paciente apresenta-se muito satisfeito com os resultados obtidos. Diversos estudos consideram que a injeção de BTX-A é um tratamento seguro, previsível e eficaz para inúmeras indicações cosméticas, sendo aprovado em muitos países pelos respetivos órgãos reguladores. O sucesso do uso cosmético de BTX-A baseia-se no conhecimento da anatomia, fisiologia, mecanismos de ação, doses e técnica apropriada, e, também, das potenciais e possíveis complicações que possam surgir (Hexsel et al., 2011).

## 6.6. Tecnologia de Radiofrequência

Os aparelhos de radiofrequência produzem uma corrente elétrica que origina calor através de resistência no tecido dérmico e subcutâneo. Um estudo piloto demonstrou que esta técnica apresenta melhoras significativas no relaxamento das bochechas e do pescoço. Estas alterações clínicas justificam-se pela contração do colagénio com consequente síntese e remodelação do mesmo. Alguns dos efeitos secundários relatados são o eritema, queimadura de segundo grau e dor (Rabe et al., 2006).

## 6.7. Mesoterapia

Biorejuvenescimento é um termo comum para mencionar a mesoterapia usada no rejuvenescimento cutâneo (também denominado *mesolift* e biorevitalização). O objetivo desta técnica é aumentar a capacidade de biossíntese dos fibroblastos, induzindo a reconstrução de um ambiente fisiológico ótimo, aumentando a atividade das células e a síntese de colagénio, elastina e AcH. O efeito final desejado é uma pele firme, brilhante e hidratada, e a injeção de produtos adequados (perfeitamente biocompatíveis e totalmente absorvíveis) na derme superficial, pode alcançar estes resultados. A mesoterapia é um excelente complemento a outros procedimentos de rejuvenescimento não cirúrgico, rejuvenescendo a pele, tornando estes procedimentos menos necessários. Além de uma aplicação diária de filtro solar, a mesoterapia é uma outra técnica antienvelhecimento ajudando a manter a pele firme e brilhante a nível global, protegendo-a dos fatores ambientais inerentes ao envelhecimento (Iorizzo et al., 2008). Ultrassom da pele tem sido utilizado para visualizar e quantificar as alterações dérmicas relacionadas com o envelhecimento. Isto é possível através da avaliação da chamada banda ecogénica subepidérmica (*Subepidermal Low Echogenic Band – SLEB*). Este é considerado um marcador de fotoenvelhecimento e está estritamente relacionado com a elastose dérmica, degradação do colagénio basofílico, e acumulação de GAGs e água na derme papilar (Faresi and Galadari, 2011). Embora a mesoterapia para o rejuvenescimento cutâneo seja uma técnica de fácil execução, as contra-indicações e desvantagens estão sempre presentes. Estão disponíveis muitos produtos no mercado para a aplicação da mesoterapia, em que alguns contêm apenas um ingrediente ativo e outros são misturas de compostos. A Tabela

11 refere as substâncias tópicas usadas em misturas na mesoterapia. Recentemente, foi levantada a questão de que a injeção de uma composição incluindo apenas um princípio ativo pode ser melhor do que uma injeção com mistura de compostos; embora esta questão não possa ser generalizada, a probabilidade de ocorrerem efeitos colaterais, resultantes das interações entre os diferentes constituintes é maior, enquanto os ingredientes ativos isolados apresentam melhores resultados (Iorizzo et al., 2008).

**Tabela 11** – Substâncias tópicas usadas em misturas na mesoterapia (Faresi and Galadari, 2011).

<b>Ação pretendida</b>	<b>Ingredientes</b>
Analgésico: muscular	Orfenadrina, baclofeno, diazepam
Analgésico: tecidos moles	Procaína, prilocaína, lidocaína
Anti-inflamatório	Piroxicam
Rejuvenescimento do colagénio	Tretinoína
Reestruturação do colagénio	Hialuronidase, collagenase
Suporte metabólico e antioxidante	Vitaminas (biotina, C, E, A), minerais (Se, Zn, Cu, Mg, Cr), melatonina
Hidratação cutânea, esfoliação	Ácido hialurónico, dimetilaminoetanol (DMAE), sílica, ácido glicólico

## 6.8. Terapia Fotodinâmica

A Terapia Fotodinâmica (*Photodynamic Therapy* - PDT) utiliza um fotossensibilizador, uma fonte de luz e oxigénio molecular para a produção de efeitos superficiais. Na cirurgia da pele, o fotossensibilizador é aplicado topicamente, absorvido e a luz (dentro do CDO que é absorvido pelo fotossensibilizador) é aplicada na área de interesse. O agente mais frequentemente usado na PDT é o ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), um precursor natural não-fotosensível da protoporfirina IX (PpIX), que por si só é um potente fotossensibilizador. Quando a PpIX é exposta à luz produz partículas de oxigénio reativas e citotóxicas, originando uma resposta inflamatória, provocando a morte seletiva das células. A PDT tópica

pode ser usada no tratamento de queratoses, fotoenvelhecimento e acne. Apesar de a PDT baseada no 5-ALA ser aprovada para fins de tratamento de queratoses actínicas, também é eficaz em reverter os sinais de envelhecimento cutâneo (DeHoratius and Dover, 2007, Morton et al., 2008, Elsaie, 2009).

Foi demonstrado que este tipo de tratamento apresenta melhoras significativas relativamente ao quadro geral de fotoenvelhecimento (80%), às manchas (95%), e às linhas finas (60%), num tratamento de duração de três semanas (DeHoratius and Dover, 2007). Assim, a aplicação tópica de 5-ALA seguida de exposição a uma luz específica pode ser considerado um método não-invasivo no tratamento do fotoenvelhecimento cutâneo com efeitos secundários mínimos, possibilitando uma ponte para o mundo da cirurgia dermatológica (Buggiani et al., 2008).

Apesar de certos procedimentos serem direcionados para componentes específicos do fotoenvelhecimento, a sua utilização combinada com outros tratamentos aumenta a eficácia de cada um, atuando sinergicamente. Contudo, deve ser realizada investigação adicional sobre a eficácia e mecanismos de ação dos tratamentos combinados para o fotoenvelhecimento para que a ciência e a prática clínica do tratamento do fotoenvelhecimento evolua (Tierney and Hanke, 2010).

## VII. Conclusão

Como todos os órgãos, a pele sofre alterações características com a idade, especialmente mudanças indesejáveis na aparência da pele devido, em grande parte, à exposição à radiação UV. Os crescentes avanços tecnológicos na área da dermocosmética têm apresentado os mecanismos pelos quais o envelhecimento ocorre e desenvolvido novos tratamentos para prevenir e reverter este processo.

Atualmente existe uma panóplia de opções disponíveis para aqueles que procuram e desejam melhorar a aparência da sua pele. Estas incluem tratamentos não invasivos, designadamente a aplicação de formulações de nanopartículas lipídicas, assim como técnicas cirúrgicas como é o caso dos *peelings* químicos, sistemas de laser, *fillers*, toxinas botulínicas, entre outros. O recurso a métodos invasivos justifica-se quando os primeiros não apresentam resultados satisfatórios.

## VIII. Bibliografia

- ABRAHAM, M. T., KELLER, G. S., PINKOSKY, G., FEIBLEMAN, C. E., KELLY, J., MAN, D. & GLENN, M. 2004. Microcoblation: nonablative skin rejuvenation. *Facial Plast Surg*, 20, 51-6.
- ANTONIOU, C., KOSMADAKI, M. G., STRATIGOS, A. J. & KATSAMBAS, A. D. 2010. Photoaging: prevention and topical treatments. *Am J Clin Dermatol*, 11, 95-102.
- BAUMANN, L. 2007. Skin ageing and its treatment. *J Pathol*, 211, 241-51.
- BISSETT, D. L. 2009. Common cosmeceuticals. *Clin Dermatol*, 27, 435-45.
- BUGGIANI, G., TROIANO, M., ROSSI, R. & LOTTI, T. 2008. Photodynamic therapy: off-label and alternative use in dermatological practice. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 5, 134-8.
- CALDORERA-MOORE, M., GUIMARD, N., SHI, L. & ROY, K. 2010. Designer nanoparticles: incorporating size, shape and triggered release into nanoscale drug carriers. *Expert Opin Drug Deliv*, 7, 479-95.
- CHOI, C. M. & BERSON, D. S. 2006. Cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg*, 25, 163-8.
- DEHORATIUS, D. M. & DOVER, J. S. 2007. Nonablative tissue remodeling and photorejuvenation. *Clin Dermatol*, 25, 474-9.
- DOKTOROVOVA, S., MARQUES, C., BARBOSA, C., LOPES, C. M. & SOUTO, E. B. 2009. Novel carriers for sunscreen formulations. *Household and Personal Care*, 3.
- DOKTOROVOVA, S. & SOUTO, E. B. 2009. Nanostructured lipid carrier-based hydrogel formulations for drug delivery: a comprehensive review. *Expert Opin Drug Deliv*, 6, 165-76.

- ELSAIE, M. L. 2009. Cutaneous remodeling and photorejuvenation using radiofrequency devices. *Indian J Dermatol*, 54, 201-5.
- FARESI, F. & GALADARI, H. 2011. Mesotherapy: myth and reality *Expert Review of Dermatology*, 6, 157-162.
- FARRIS, P. 2007. Idebenone, green tea, and Coffeeberry extract: new and innovative antioxidants. *Dermatol Ther*, 20, 322-9.
- GAO, X. H., ZHANG, L., WEI, H. & CHEN, H. D. 2008. Efficacy and safety of innovative cosmeceuticals. *Clin Dermatol*, 26, 367-74.
- GOLDBERG, M., LANGER, R. & JIA, X. 2007. Nanostructured materials for applications in drug delivery and tissue engineering. *J Biomater Sci Polym Ed*, 18, 241-68.
- GOLUBOVIC-LIAKOPOULOS, N., SIMON, S. R. & SHAH, B. 2011. Nanotechnology use with cosmeceuticals. *Semin Cutan Med Surg*, 30, 176-80.
- GREEN, B. A., YU, R. J. & VAN SCOTT, E. J. 2009. Clinical and cosmeceutical uses of hydroxyacids. *Clin Dermatol*, 27, 495-501.
- HEXSEL, C., HEXSEL, D., PORTO, M. D., SCHILLING, J. & SIEGA, C. 2011. Botulinum toxin type A for aging face and aesthetic uses. *Dermatol Ther*, 24, 54-61.
- HSU, S. 2005. Green tea and the skin. *J Am Acad Dermatol*, 52, 1049-59.
- HUANG, C. K. & MILLER, T. A. 2007. The truth about over-the-counter topical anti-aging products: a comprehensive review. *Aesthet Surg J*, 27, 402-12; quiz 413-5.
- IORIZZO, M., DE PADOVA, M. P. & TOSTI, A. 2008. Biorejuvenation: theory and practice. *Clin Dermatol*, 26, 177-81.

- KARIMIPOUR, D. J., KANG, S., JOHNSON, T. M., ORRINGER, J. S., HAMILTON, T., HAMMERBERG, C., VOORHEES, J. J. & FISHER, G. 2005. Microdermabrasion: a molecular analysis following a single treatment. *J Am Acad Dermatol*, 52, 215-23.
- KAUR, I. P., KAPILA, M. & AGRAWAL, R. 2007. Role of novel delivery systems in developing topical antioxidants as therapeutics to combat photoageing. *Ageing Res Rev*, 6, 271-88.
- LINTNER, K., MAS-CHAMBERLIN, C., MONDON, P., PESCHARD, O. & LAMY, L. 2009. Cosmeceuticals and active ingredients. *Clin Dermatol*, 27, 461-8.
- MANELA-AZULAY, M. & BAGATIN, E. 2009. Cosmeceuticals vitamins. *Clin Dermatol*, 27, 469-74.
- MCCULLOUGH, J. L. & KELLY, K. M. 2006. Prevention and treatment of skin aging. *Ann N Y Acad Sci*, 1067, 323-31.
- MCDANIEL, D. H., NEUDECKER, B. A., DINARDO, J. C., LEWIS, J. A., 2ND & MAIBACH, H. I. 2005. Clinical efficacy assessment in photodamaged skin of 0.5% and 1.0% idebenone. *J Cosmet Dermatol*, 4, 167-73.
- MORTON, C. A., MCKENNA, K. E. & RHODES, L. E. 2008. Guidelines for topical photodynamic therapy: update. *Br J Dermatol*, 159, 1245-66.
- NIKOLIC, S., KECK, C. M., ANSELMINI, C. & MULLER, R. H. 2011. Skin photoprotection improvement: synergistic interaction between lipid nanoparticles and organic UV filters. *Int J Pharm*, 414, 276-84.
- PARDEIKE, J., HOMMOSS, A. & MULLER, R. H. 2009. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm*, 366, 170-84.
- PARDEIKE, J., SCHWABE, K. & MULLER, R. H. 2010. Influence of nanostructured lipid carriers (NLC) on the physical properties of the Cutanova Nanorepair Q10 cream and the in vivo skin hydration effect. *Int J Pharm*, 396, 166-73.

- PREETHA, J. P. & KARTHIKA, K. 2009. Cosmeceuticals - an evolution. *International Journal of ChemTech Research*, 1, 1217-1223.
- PROW, T. W., GRICE, J. E., LIN, L. L., FAYE, R., BUTLER, M., BECKER, W., WURM, E. M., YOONG, C., ROBERTSON, T. A., SOYER, H. P. & ROBERTS, M. S. 2011. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*, 63, 470-91.
- RABE, J. H., MAMELAK, A. J., MCELGUNN, P. J., MORISON, W. L. & SAUDER, D. N. 2006. Photoaging: mechanisms and repair. *J Am Acad Dermatol*, 55, 1-19.
- SAMBANDAN, D. R. & RATNER, D. 2011. Sunscreens: an overview and update. *J Am Acad Dermatol*, 64, 748-58.
- SANCHEZ-CARPINTERO, I., CANDELAS, D. & RUIZ-RODRIGUEZ, R. 2010. [Dermal fillers: types, indications, and complications]. *Actas Dermosifiliogr*, 101, 381-93.
- SOUTO, E. B. & MULLER, R. H. 2010. Lipid nanoparticles: effect on bioavailability and pharmacokinetic changes. *Handb Exp Pharmacol*, 115-41.
- SOUTO, E. B. & MÜLLER, R. H. 2007. Lipid Nanoparticles (SLN and NLC) for Drug Delivery. *Nanoparticles for Pharmaceutical Applications*, 103-122.
- SOUTO, E. B. & MÜLLER, R. H. 2010. Technology of Lipid Nanoparticles (SLN, NLC) as Nanocarriers for Skin Applications: Properties, Production & Cosmetic Formulations. *Cosmetics: Types, Allergies and Applications*, 3.
- SOUTO, E. B., PETERSEN, R. D. & MÜLLER, R. H. 2008. Lipid Nanoparticles with Solid Matrix for Dermal Delivery. *Modified Release Drug Delivery Technology*, 27, 357-379.
- SRINIVASAN, M., SUDHEER, A. R. & MENON, V. P. 2007. Ferulic Acid: therapeutic potential through its antioxidant property. *J Clin Biochem Nutr*, 40, 92-100.

- TIERNEY, E. P. & HANKE, C. W. 2010. Recent advances in combination treatments for photoaging: review of the literature. *Dermatol Surg*, 36, 829-40.
- VILLALOBOS-HERNANDEZ, J. R. & MULLER-GOYMANN, C. C. 2006. Artificial sun protection: sunscreens and their carrier systems. *Curr Drug Deliv*, 3, 405-15.
- WIECHERS, J. W. & SOUTO, E. B. 2010. Delivering Actives via Solid Lipid Nanoparticles and Nanostructured Lipid Carriers: Part I. *Cosmetics and Toiletries*, 125.
- XIA, Q., SAUPE, A., MULLER, R. H. & SOUTO, E. B. 2007. Nanostructured lipid carriers as novel carrier for sunscreen formulations. *Int J Cosmet Sci*, 29, 473-82.
- YAMAUCHI, P. S. 2010. Selection and preference for botulinum toxins in the management of photoaging and facial lines: patient and physician considerations. *Patient Preference Adherence*, 4, 345-54.
- ZUSSMAN, J., AHDOUT, J. & KIM, J. 2010. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol*, 63, 507-25.