



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA



MILLENA MARTINS OLIVEIRA SILVA

**AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DE  
DERMOCOSMÉTICOS: UM ENFOQUE NAS ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE  
PRODUTOS ANTIENVELHECIMENTO**

Goiânia, 2024



**UFG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## **TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### **1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)**

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Millena Martins Oliveira Silva

Título do trabalho: AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DE DERMOCOSMÉTICOS: UM ENFOQUE NAS ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE PRODUTOS ANTIENVELHECIMENTO

### **2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ x ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>**

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### **Casos de embargo:**

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

**Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Luis Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 17/01/2024, às 21:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Millena Martins Oliveira Silva, Discente**, em 22/01/2024, às 15:19, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4316787** e o código CRC **27FD68F4**.

MILLENA MARTINS OLIVEIRA SILVA

**AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DE  
DERMOCOSMÉTICOS: UM ENFOQUE NAS ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE  
PRODUTOS ANTIENVELHECIMENTO**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao curso de  
Farmácia da Universidade  
Federal de Goiás para obtenção  
do título de Bacharel em  
Farmácia sob a orientação do  
Prof. Dr. Luís Antônio Dantas  
Silva.

Goiânia, 2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Silva, Millena Martins Oliveira  
AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DE  
DERMOCÓSMÉTICOS: UM ENFOQUE NAS ESTRATÉGIAS  
TECNOLÓGICAS DE PRODUTOS ANTIENVELHECIMENTO  
[manuscrito] / Millena Martins Oliveira Silva. - 2024.  
44 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Luis Antonio Dantas Silva.  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade  
Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia,  
2024.

Bibliografia.

Inclui siglas, abreviaturas, lista de figuras.

1. Nanotecnologia. 2. Dermocosméticos. 3. Antienvhecimento.  
4. Cuidados com a pele. I. Silva, Luis Antonio Dantas, orient. II. Título.

CDU 615.1



**UFG**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos dezessete dias do mês de janeiro do ano de 2024 iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “AVANÇOS DA NANOTECNOLOGIA NO DESENVOLVIMENTO DE DERMOCOSMÉTICOS: UM ENFOQUE NAS ESTRATÉGIAS TECNOLÓGICAS DE PRODUTOS ANTIENVELHECIMENTO”, de autoria de Millena Martins Oliveira Silva, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva – orientador FF/UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Nathalia Côrrea de Almeida Oliveira - UFG e Ms. Mariana Arraes Salomão - UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 8,5, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antonio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 17/01/2024, às 15:34, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Arraes Salomão, Usuário Externo**, em 17/01/2024, às 18:30, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nathalia Correa de Almeida Oliveira, Usuário Externo**, em 17/01/2024, às 21:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4316786** e o código CRC **38334CF0**.

## AGRADECIMENTOS

*Agradeço primeiramente a Deus pela oportunidade de chegar até aqui, por ter protegido e guiado os caminhos em que trilhei.*

*Ao meu professor e orientador Luís Antônio Dantas Silva pela sua disponibilidade, generosidade e paciência para construção deste trabalho de conclusão de curso, meu muito obrigada! Você foi fundamental para que isto acontecesse.*

*Aos meus pais Marisley Martins Oliveira e Adriam Marcos da Silva, muito obrigada por terem me apoiado e me incentivado a trilhar seus caminhos universitários e dar continuidade ao seus legados profissionais. Sem vocês, nada disso seria possível.*

*Aos meus demais familiares que sempre foram compreensíveis e me forneceram todo suporte que precisei ao longo destes anos.*

*Ao meu noivo João Matheus Maia Campos que esteve ao meu lado desde o primeiro dia de graduação, sendo sempre muito compreensivo e companheiro. E também aos seus familiares por terem sempre me apoiado e incentivado.*

*Às minhas amigas e companheiras destes anos Isabella Cristina, Nathália Campos e Carolina Queiroz, com certeza vocês fizeram esta jornada ser mais leve.*

*Agradeço também aos meus queridos professores que me transmitiram seus conhecimentos, desenvolvendo a minha carreira acadêmica e profissional. E todos os demais profissionais e colegas da Universidade Federal de Goiás que contribuíram, mesmo que de forma indireta, para a realização deste sonho.*

*De maneira geral, agradeço à todos aqueles que fizeram parte de forma direta ou indireta destes anos de graduação, mesmo que não mencionados aqui, saibam que sou extremamente grata pelo companheirismo de vocês.*

## RESUMO

A pele desempenha um papel crucial na imagem pessoal e estética e está suscetível à manifestação dos sinais de envelhecimento, com isto, a busca por soluções inovadoras a fim de prevenir e atenuar esse fenômeno fisiológico. Neste contexto, produtos dermocosméticos com ação anti-envelhecimento se destacam por serem produtos econômicos, com praticidade de aplicação e pela ausência de lesões associadas quando comparados às demais intervenções. Contudo, a efetividade dos dermocosméticos é comprometida pela complexidade da penetração cutânea, atribuída à estratificação da pele e às dimensões dos ativos dermocosméticos. Desta forma, estratégias nanotecnológicas aplicadas aos dermocosméticos assumem relevância significativa, exercendo impacto substancial no aprimoramento de sua eficácia. Este estudo oferecerá uma exposição detalhada e focada dos sistemas nanotecnológicos, destacando suas propriedades multifuncionais e sua aplicação no encapsulamento eficaz de ativos dermocosméticos com ação antienvhecimento. A abordagem visa evidenciar como a nanotecnologia pode aprimorar a eficácia dos tratamentos cutâneos ao superar obstáculos relacionados à penetração cutânea, estabilidade dos ativos dermocosméticos e controle de sua liberação.

**Palavras-chave:** nanotecnologia; dermocosméticos; antienvhecimento; cuidados com a pele.

## ABSTRACT

The skin plays a crucial role in personal image and aesthetics and is susceptible to the manifestation of signs of aging. Therefore, the search for innovative solutions to prevent and mitigate this physiological phenomenon has increased. In this context, dermocosmetic products with anti-aging action stand out for being economical, easy to apply, and for the absence of associated injuries when compared to other interventions. However, the effectiveness of dermocosmetics is compromised by the complexity of skin penetration, attributed to skin stratification and the dimensions of dermocosmetic actives. Thus, nanotechnological strategies applied to dermocosmetics assume significant relevance, exerting a substantial impact on improving their efficacy. This study will provide a detailed and focused exposition of nanotechnological systems, highlighting their multifunctional properties and their application in the effective encapsulation of dermocosmetic actives with anti-aging action. The approach aims to demonstrate how nanotechnology can enhance the effectiveness of skin treatments by overcoming obstacles related to skin penetration, stability of dermocosmetics actives, and control of their release.

**Keywords:** nanotechnology; dermocosmetics; anti-aging; skincare.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma com os resultados encontrados a partir da pesquisa bibliográfica realizada nos bancos de dados.....	14
Figura 2 – (A) Resultados da primeira divisão dos registros incluídos. (B) Resultados da segunda divisão dos registros incluídos.....	15
Figura 3 – Estrutura anatômica da pele composta pela epiderme, uma barreira protetora contra patógenos e fatores ambientais, pela derme, que abriga glândulas sudoríparas, folículos pilosos, nervos e vasos sanguíneos e pela hipoderme, contendo gordura e plexos cutâneos ..	15
Figura 4 – (A) Estruturas em detalhe da epiderme demonstrando as rotas intracelular e intercelular de administração tópica de compostos ativos. (B) Estrutura em detalhe da pele demonstrando a rota transfolicular.....	19
Figura 5 – Estrutura da nanoemulsão.....	21
Figura 6 – Estrutura da nanocápsula.....	22
Figura 7 – Estrutura da nanoesfera.....	23
Figura 8 – Estrutura das NLS.....	23
Figura 9 – Estrutura de uma NP de ouro.....	24
Figura 10 – Estrutura do lipossoma.....	24

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

USD – United States Dollar  
FDA – Food and Drug Administration  
FAO – Food and Agriculture Administration  
USFDA – United States Food and Drug Administration  
IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística  
ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária  
kg – Quilogramas  
g – Gramas  
h – Horas  
µg – Microgramas  
mm – Milímetros  
mL – Mililitros  
m<sup>2</sup> – Metros quadrados  
nm – Nanômetros  
MEC – Matriz Extracelular  
UV – Radiação Ultravioleta  
ROS – Espécies Reativas de Oxigênio  
MMPs – Metaloproteinases  
NPs – Nanopartículas  
NLS – Nanopartículas Lipídicas Sólidas  
NLCs – Carreadores Lipídicos Nanoestruturados  
AuNPs – Nanopartículas de Ouro  
A/O – Água em Óleo  
O/A – Óleo em Água  
A/O/A – Água em Óleo em Água  
O/A/O – Óleo em Água em Óleo  
IL-6 – Interleucina-6  
CoQ10 – Coenzima Q10  
HA – Ácido Hialurônico  
Res – Resveratrol  
Res-NPs – Nanopartículas associadas ao Resveratrol  
Cas-9 – Caspase-9

AMPs – Peptídeos Antimicrobianos

Cu-GHK – Copper Tripeptídeo-1

pal-KVK – Palmitol tripeptídeo-5

GlcUA – Ácido-d-glucurônico

GlcNAc – N-acetil-d-glucosamina

QCD-g-CS – Ciclodextrina quaternizada

CRA – Capacidade de Retenção de Água

EGCG – Epigallocatequina-3-galato

EGCG-TF – Transfersomas de epigallocatequina-3-galato

ETF20 – Transfersomas de epigallocatequina-3-galato e ácido hialurônico

IC<sub>50</sub> – Concentração Inibitória Média

HaCaT – Células humanas imortalizadas derivadas da pele

DPPH – 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, 2,2-diphenyl-1-(2,4,6-trinitrophenyl) hydrazyl

ABTS – 2,20-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid)

## SUMÁRIO

1. Introdução.....	11
2. Metodologia.....	12
3. Resultados e discussão.....	13
3.1 Seleção de estudos.....	13
3.2 Pele.....	15
3.3 Processo de envelhecimento.....	17
3.3.1 Mecanismos e estratégias para o manejo dermatológico do envelhecimento cutâneo.....	17
3.3.3.1 Administração tópica de ingredientes ativos.....	18
3.4 Principais sistemas nanoestruturados utilizados em cosméticos.....	20
3.4.1 Nanopartículas.....	20
3.4.1.1 Nanoemulsões.....	21
3.4.1.2 Nanopartículas poliméricas.....	21
3.4.1.2.1 Nanocápsulas.....	21
3.4.1.2.2 Nanoesferas.....	22
3.4.1.3 Nanopartículas lipídicas sólidas.....	22
3.4.1.4 Nanopartículas metálicas.....	23
3.4.1.5 Lipossomas.....	23
3.4.1.6 Niossomas.....	24
3.5 Uso de nanopartículas como carreadoras de ativos cosméticos com ação antienvelhecimento.....	24
3.5.1 Coenzima Q10.....	25
3.5.2 <i>Panax ginseng</i> .....	27
3.5.3 Cafeína.....	27
3.5.4 Óleo de macadâmia (vitamina E).....	28
3.5.5 Resveratrol.....	28
3.5.6 Retinol (vitamina A).....	30
3.5.7 Peptídeos com ação antienvelhecimento.....	31

3.5.7.1 Peptídeos bioativos.....	31
3.5.7.2 Peptídeos antioxidantes.....	32
3.5.7.3 Peptídeos antimicrobianos.....	32
3.5.7.4 Peptídeos associados à nanotecnologia.....	32
3.5.8 Ácido Hialurônico.....	33
3.5.9 Prebióticos, Probióticos e Simbióticos.....	35
4. Conclusão.....	37
5. Referências bibliográficas.....	38

## 1. Introdução

O envelhecimento da pele é uma preocupação extremamente importante, uma vez que a pele é o órgão mais perceptível do corpo humano, exercendo considerável influência sobre o bem estar do indivíduo. Além de desempenhar um papel fundamental na imagem estética do ser humano, a pele possui diversas importantes funções biológicas, atuando como a primeira barreira de defesa do corpo humano contra agentes externos (físicos, químicos e/ou biológicos) (SHARMA, 2022; GARCELLA, WIJAYA & KURNIAWAN, 2023; PEREIRA, LOBO & ANDRADE, 2023).

Em um estudo realizado pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) viu-se que o número de pessoas com 65 anos ou mais cresceu em 57,4% em 12 anos. Este aumento da população idosa elevou a busca por produtos cosméticos com ação antienvelhecimento. De acordo com uma pesquisa realizada pela *Globe Newswire* (2023), o tamanho global do mercado de cosméticos antienvelhecimento registrado em 2018 foi de USD 38,62 bilhões e espera-se que alcance USD 60,26 bilhões até 2026, apresentando uma taxa de crescimento anual composta de 5,8% ao longo do período de previsão.

Produtos antienvelhecimento desempenham um papel crucial na otimização da qualidade e saúde cutânea (BASUDKAR *et al.*, 2022). Diversas estratégias são empregadas para preservar a juventude da pele, abrangendo modalidades como aplicação de botox, laser, iontoforese e etc. Entretanto, formulações tópicas são extensivamente adotadas devido à sua economicidade, praticidade de aplicação e ausência de lesões associadas quando comparadas às demais intervenções (CHAIYANA *et al.*, 2020).

A *Food and Drug Administration* estabeleceu uma definição para cosméticos como “produtos destinados a serem aplicados no corpo humano ou em qualquer parte do mesmo para limpeza, embelezamento, promoção de atratividade ou alteração da aparência”. Ou seja, referem-se a produtos destinados a realçar a aparência da pele, fomentar a estética e aprimorar a higiene.

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) através da RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022 não reconhece o termo “dermocosméticos”, utilizando apenas o termo “produtos de grau 2” para designar produtos cosméticos com indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso. No entanto, por a grande maioria das pesquisas científicas realizadas acerca deste tema utilizarem o termo “dermocosméticos”, este trabalho também o utilizará.

Um grande desafio no uso de dermocosméticos é a sua penetração cutânea, devido às diversas camadas que compõem a pele e ao tamanho das partículas dos compostos ativos contidos em suas formulações (BASUDKAR *et al.*, 2022). Desta forma, abordagens nanotecnológicas em dermocosméticos com ação antienvelhecimento exercem significativo impacto no desempenho dos mesmos.

A nanotecnologia vem sendo explorada ao decorrer dos anos pelos seus amplos benefícios e esta pode ser definida como uma ciência que abrange o design, produção, caracterização e aplicação de partículas manipuláveis com dimensões entre 10 e 1.000 nm. Os sistemas nanoestruturados são vantajosos por proporcionarem uma melhor penetração cutânea, aprimorando o desempenho de componentes bioativos ao possibilitarem a redução desses compostos à escalas nanométricas. Estes sistemas também podem promover a estabilidade de compostos bioativos e a liberação controlada dos mesmos (MANIKANIK & JASWAL, 2019; CARDOZA *et al.*, 2022; BASUDKAR *et al.*, 2022; AZIZ *et al.*, 2019).

Tratando-se de indústria cosmética, a primeira empresa a introduzir um cosmético associado à nanotecnologia, no âmbito internacional, foi a Lancôme, em 1995, lançando um creme para o rosto que continha em sua formulação nanocápsulas de vitamina E pura, visando o combate do envelhecimento cutâneo. Posteriormente, em 2005, a O Boticário foi a marca pioneira responsável por desenvolver um cosmético de base nanotecnológica no Brasil, com um creme anti-sinais composto de vitamina A, C e K, visando também a prevenção do envelhecimento cutâneo (BARIL *et al.*, 2012).

Desta forma, o desenvolvimento desta revisão de literatura visa fornecer uma análise abrangente e crítica sobre o uso da nanotecnologia em produtos cosméticos com ação antienvelhecimento. O principal objetivo é avaliar os avanços tecnológicos na aplicação da nanotecnologia nesse contexto, investigando as formulações cosméticas que se beneficiam dessa abordagem inovadora. Além disso, busca-se compreender como as nanopartículas podem potencializar a eficácia dos ingredientes com ação antienvelhecimento, explorando sua capacidade de melhor penetração na pele e seus efeitos sinérgicos.

## **2. Metodologia**

A pesquisa foi realizada seguindo as seguintes etapas: A) Identificação do problema ou da temática (elaborou-se a pergunta norteadora, estabelecendo os descritores e os critérios de inclusão/exclusão dos artigos); B) Amostragem (seleção dos artigos); C) Definição das informações a serem extraídas dos estudos revisados; D) Avaliação dos trabalhos separados

para inclusão; E) Interpretação dos resultados e F) Síntese do conhecimento evidenciado nos artigos analisados e apresentação da revisão (MENDES, SILVEIRA & GALVÃO., 2008) .

A pergunta a ser respondida nesta revisão da literatura foi “Quais são os principais avanços na nanotecnologia aplicada ao desenvolvimento de dermocosméticos com enfoque em produtos antienvelhecimento?” Desta forma, pesquisou-se em bancos de dados como PubMed, ScienceDirect e Periódico CAPES artigos publicados em inglês e português. Os termos de pesquisa utilizados foram diferentes combinações das palavras-chave em inglês “nanotechnology”, “cosmetics”, “anti-aging”, “nanocosmetics”, “skincare”, “antioxidants” e em português “nanotecnologia”, “cosméticos”, “antienvelhecimento”, “nanocosméticos” e “antioxidantes”.

Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos completos em língua portuguesa e inglesa, que sejam atualizados, considerando uma data superior a 2013 (a menos que sejam fundamentais para compreensão histórica do tema) e publicações completas que associam diretamente o uso de compostos bioativos com a nanotecnologia aplicada à dermocosméticos com ação antienvelhecimento. Foram excluídas publicações de congressos, estudos reflexivos, editoriais e cartas ao editor.

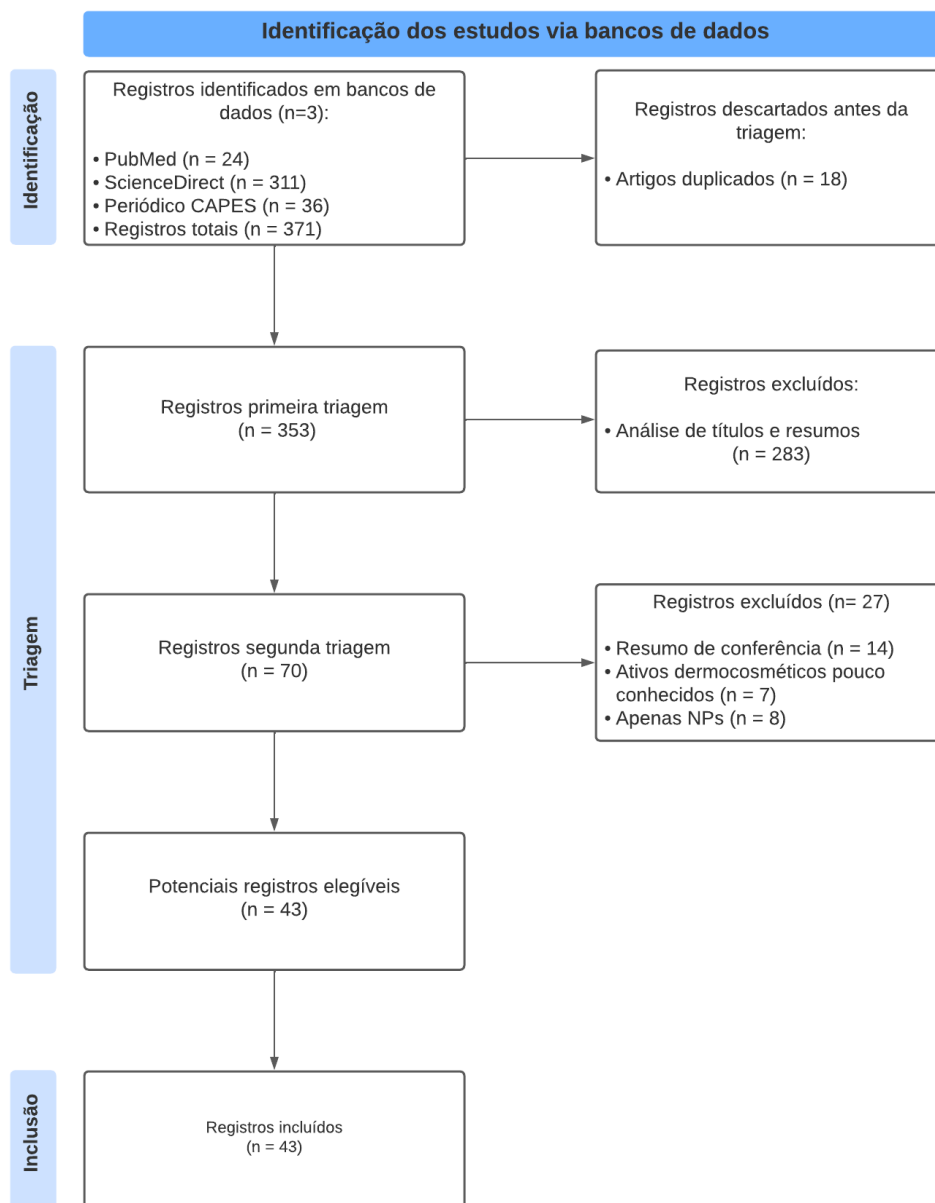
### **3. Resultados e discussão**

#### **3.1 Seleção dos estudos**

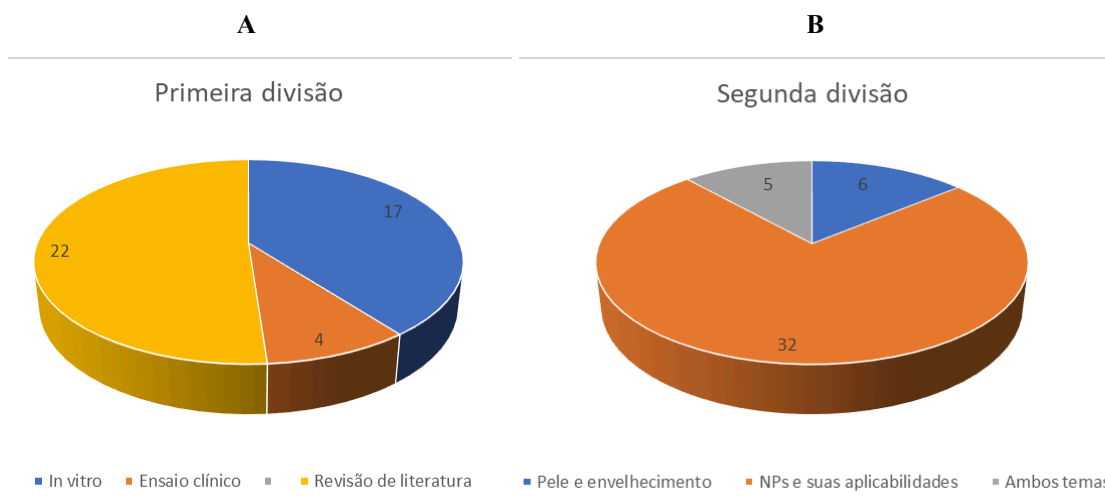
Como demonstrado na Figura 1, a busca inicial resultou em 371 artigos, encontrando 311 estudos no Science Direct, 24 no PubMed e 36 no Periódico CAPES. No primeiro momento rastreou-se os estudos duplicados, excluindo 18 registros, restando 353 para posterior análise. 283 foram excluídos a partir da análise de título e resumo, totalizando 70 potenciais estudos para inclusão. Destes selecionados, 44 foram separados para inclusão e 26 foram descartados a partir da análise completa do registro, excluindo-se 14 resumos de conferência, 7 registros com ativos dermocosméticos pouco conhecidos e 8 artigos que tratavam apenas de nanopartículas.

Entre os 43 artigos selecionados, 22 (51,16%) eram revisão da literatura, 17 (39,53%) relataram experimentos *in vitro* e 4 (9,30%) relataram ensaios clínicos. A partir daí, realizou-se uma nova divisão, sendo esta definida por temas a serem utilizados na construção dos resultados: 6 (13,95%) relataram o tema “pele e envelhecimento”, 32 (74,42%) relataram o tema “nanopartículas e suas aplicabilidades em dermocosméticos com ação antienvelhecimento” e 5 (11,63%) relataram ambos os temas, como demonstrado na Figura 2.

**Figura 1** - Fluxograma com os resultados encontrados a partir da pesquisa bibliográfica realizada nos bancos de dados.



**Figura 2** - (A) Resultados da primeira divisão dos registros incluídos. (B) Resultados da segunda divisão dos registros incluídos.

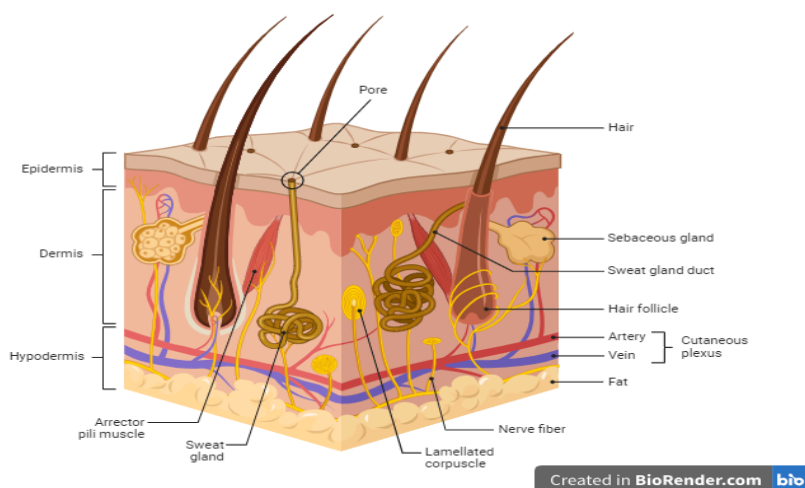


Fonte: Autoria própria.

### 3.2 Pele

A pele representa o órgão de maior extensão do corpo humano, com aproximadamente 16% do peso corporal e uma área de superfície de 1,8 m<sup>2</sup> (GOYAL *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2022). Suas funções vitais incluem uma defesa primordial contra a entrada de agentes químicos e microrganismos e uma barreira eficaz contra a perda de fluidos e sais, contribuindo significativamente para a homeostase do organismo (GOYAL *et al.*, 2016). Anatomicamente, a pele se divide em três principais camadas: a epiderme, a derme e a camada subcutânea mais interna, a hipoderme [Figura 3].

**Figura 3** - Estrutura anatômica da pele composta pela epiderme, uma barreira protetora contra patógenos e fatores ambientais, pela derme, que abriga glândulas sudoríparas, folículos pilosos, nervos e vasos sanguíneos e pela hipoderme, contendo gordura e plexos cutâneos.



Criado com BioRender.com

A camada mais profunda da pele, a camada subcutânea ou hipoderme, é constituída por tecido conjuntivo frouxo, branco e fibroso. Existe uma quantidade considerável de gordura humana presente na hipoderme, envolvendo os demais órgãos (GOYAL *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2022).

Localizada entre a epiderme e a camada subcutânea, a derme apresenta-se geralmente com espessura entre 0,3-5 mm. Esta é composta por tecido conjuntivo, glândulas sudoríparas, folículos pilosos e uma intrincada rede de capilares, vasos linfáticos e terminações nervosas (GOYAL *et al.*, 2016). A derme ainda é constituída pela matriz extracelular (MEC), onde as fibras de colágeno (fornecem resistência) desempenham papel fundamental como principais constituintes (GOYAL *et al.*, 2016; SHARMA *et al.*, 2022). Os demais constituintes da MEC são fibras elásticas (responsáveis pela elasticidade e resiliência), glicoproteínas, glicosaminoglicanos (responsáveis pela hidratação) e fibroblastos (responsáveis pela secreção dos componentes precursores da MEC). No processo de envelhecimento, as alterações ocorridas na derme são os mais proeminentes (SHARMA, *et al.* 2022).

A epiderme, composta principalmente por queratinócitos, é constituída pelo estrato córneo e pela epiderme viável (GOYAL *et al.*, 2016). O estrato córneo (a camada mais externa da derme) desempenha uma função importante na barreira cutânea, apresentando baixa permeabilidade a compostos bioativos (GOYAL *et al.*, 2016). Este é formado por corneócitos, que estão circundados por uma matriz intercelular composta por lipídios, incluindo ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol (VEIGA *et al.*, 2023). Esta configuração estrutural impede a perda de constituintes vitais e age simultaneamente como uma barreira para a entrada de agentes estranhos (VEIGA *et al.*, 2023). Logo abaixo do estrato córneo, a epiderme viável, inclui aproximadamente 4-5 camadas de fibroblastos dérmicos e queratinócitos, possuindo uma espessura entre 0,06-0,8 mm (GOYAL *et al.*, 2016).

Na superfície da pele, na transição entre o estrato córneo e o meio ambiente, reside uma população de microrganismos que, em conjunto, formam a microbiota cutânea. A microbiota cutânea é comumente categorizada em bactérias comensais e transitórias (SOUAK *et al.*, 2021; DURAZZO *et al.*, 2020). Os microrganismos transitórios compreendem patógenos oportunistas, enquanto os comensais são geralmente reconhecidos como benéficos, embora também possam desenvolver uma virulência considerável sob a influência de fatores endógenos ou exógenos. A microbiota comensal da pele desempenha diversas funções de defesa cruciais contra patógenos e agentes externos, além de modular os sistemas

imunológicos inato (por meio da síntese de peptídeos antimicrobianos) e adaptativo da pele. Distúrbios nesse equilíbrio podem resultar em condições patológicas, como dermatite atópica, psoríase, rosácea, ou hipersensibilidade imediata e tardia (SOUAK *et al.*, 2021).

### **3.3 Processo de envelhecimento**

O envelhecimento, fenômeno natural e inevitável, implica na deterioração da integridade cutânea devido a processos como redução da massa corporal, hidratação inadequada e degradação concomitante de elementos tanto epidérmicos quanto dérmicos. Fatores intrínsecos e extrínsecos propiciam alterações específicas na pele, resultando no aparecimento de fenômenos de envelhecimento visíveis como rugas, flacidez, hiperpigmentação e ressecamento cutâneo (SHARMA *et al.*, 2022).

O envelhecimento pode ocorrer de forma intrínseca ou extrínseca. O envelhecimento intrínseco é um processo endógeno e fisiológico responsável pelo envelhecimento natural das células. Essencialmente é atribuído predominantemente a fatores genéticos, embora também seja influenciado por desequilíbrios hormonais e mecanismos celulares. Este é responsável pela modificação da estrutura funcional das células, acarretando na diminuição de captação de nutrientes e redução da replicação e reparo de lesões (SHARMA *et al.*, 2022; VEIGA *et al.*, 2023; CANTEIRO, OLIVEIRA & WECKERLIN, 2022).

Já o envelhecimento extrínseco decorre de fatores externos ao organismo, incluindo, mas não se limitando à poluição, padrões dietéticos, tabagismo, consumo de álcool, padrões repetitivos de movimento muscular e exposição à luz solar (VEIGA *et al.*, 2023). A radiação ultravioleta (UV), um dos principais alvos da indústria cosmética, é um fator-chave para o envelhecimento cutâneo, desencadeando alterações clínicas na pele conhecidas como fotoenvelhecimento, que leva a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que por sua vez oxidam proteínas, lipídeos e carboidratos celulares na pele. Além disso, as ROS podem aumentar a expressão de metaloproteinases da matriz (MMPs), como colagenase e elastase, responsáveis pela degradação de proteínas essenciais da MEC como o colágeno e a elastina, levando a perda da elasticidade da pele e conseqüente envelhecimento precoce da mesma (SON *et al.*, 2021).

#### **3.3.1 Mecanismos e estratégias para o manejo dermatológico do envelhecimento cutâneo**

O estilo de vida da sociedade vem sofrendo mudanças ao decorrer da vida moderna e isto influencia diretamente na qualidade de vida dos seres humanos. Fatores como nível de

estresse, prática de atividade física e alimentação influenciam diretamente em processos biológicos importantes, como a síntese de componentes essenciais da MEC. Portanto, para manutenção da aparência saudável da pele, deve-se atentar a cuidados essenciais, como I) Uso de protetores solares com filtros químicos ou físicos para prevenção do fotoenvelhecimento; II) Uso de ativos dermocosméticos com ação antienvelhecimento, a fim de atuar diretamente nos mecanismos envolvidos no processo de envelhecimento; III) Alimentação adequada, evitando-se o excesso de açúcar, que está relacionado à interferência na renovação celular e produção de colágeno; IV) Evitar o consumo de álcool e cigarros, pois estão diretamente relacionados ao estresse oxidativo; V) Horas de sono adequadas para auxiliar na recuperação celular e VI) Limpeza diária adequada que além de auxiliar na remoção de sujidades que possam danificar a pele, prepara o rosto para receber os ativos dermocosméticos com ação antienvelhecimento (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA, 2018; BRUM & SPINELLI, 2023).

Existem ainda medidas mais invasivas que atuam de forma direta nos sinais e sintomas do envelhecimento cutâneo, como por exemplo, a toxina botulínica (botox), que consiste na aplicação (através de agulhas) de doses da toxina botulínica nas rugas presentes na pele buscando reduzi-las. É um procedimento que se obtêm resultados imediatos e é bastante utilizado nos dias atuais (GUILHERME *et al.*, 2022).

### **3.3.1.1 Administração tópica de ingredientes ativos**

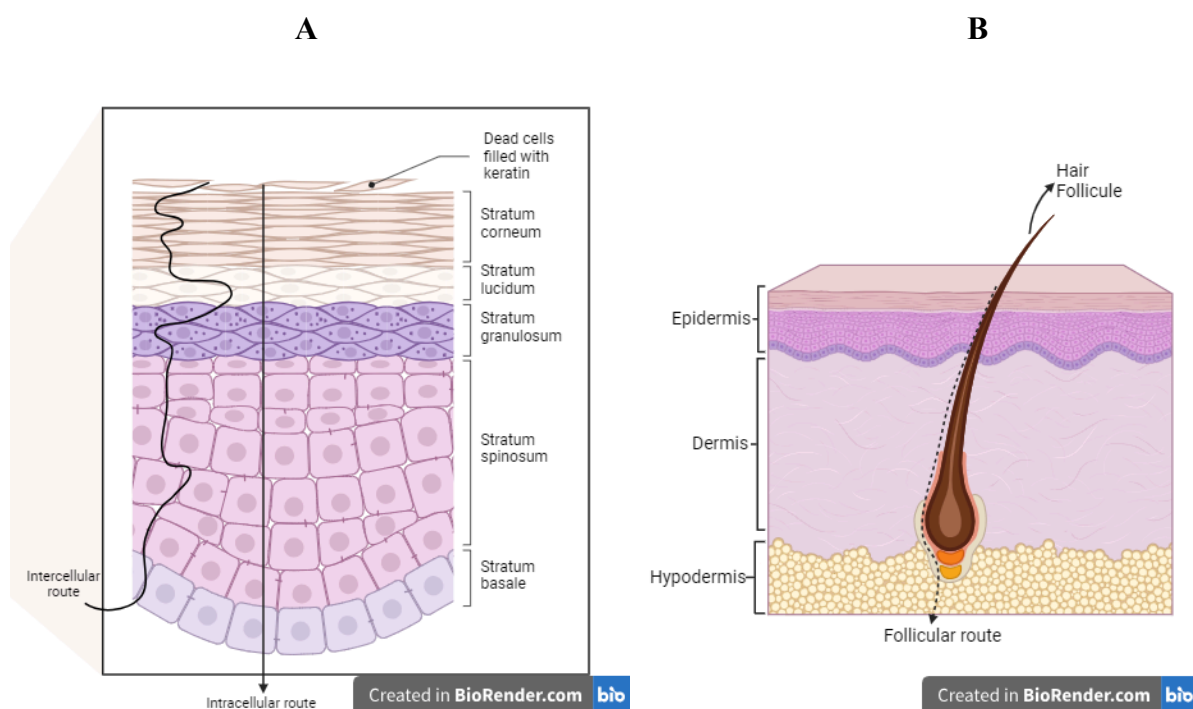
No que se refere à administração tópica, o transporte de um composto ativo através da pele pode ser realizado por distintas vias: rota transepidérmica intracelular, rota transepidérmica intercelular e rota transfolicular (SANTOS *et al.*, 2019; KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018; MOTA *et al.*, 2017).

A rota intercelular se caracteriza pela difusão dos compostos ativos pelas regiões interlamelares na camada córnea, que por sua vez exibem regiões de ligação caracterizadas por lipídios menos organizados e cadeias hidrofóbicas mais flexíveis. Este fenômeno resulta na formação de espaços entre as lamelas lipídicas cristalinas e a membrana externa das células adjacentes, facilitando, assim, a difusão transepidérmica de moléculas lipídicas e anfífilas. Moléculas hidrofílicas podem percorrer superfícies dos espaços interlamelares menos preenchidos por água e, adicionalmente, utilizar o espaço livre entre uma lamela e a membrana externa de um corneócito [Figura 4 - A] (MOTA *et al.*, 2017; KENSY *et al.*, 2021).

A rota intracelular não constitui a principal rota para o transporte transdérmico de compostos bioativos uma vez que o estrato córneo possui uma matriz intercelular predominantemente composta de queratina, de difícil difusão de compostos ativos [Figura 4 - A] (MOTA *et al.*, 2017). Regiões caracterizadas pela presença reduzida de lipídeos celulares e intercelulares, as quais são frequentemente associadas a áreas de rugas, representam locais nos quais a resistência da pele ao transporte de substâncias hidrofílicas é diminuída (MOTA *et al.*, 2017).

Existe ainda uma terceira via de administração tópica de compostos bioativos, que é via transfolicular, que por sua vez utiliza-se dos folículos pilosos para a difusão destes compostos [Figura 4 - B] (KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018; MOTA *et al.*, 2017). Apesar de os folículos pilosos representarem apenas 0,1% da superfície total da pele, diversos estudos têm destacado o potencial desta rota no tratamento de determinadas doenças cutâneas, devido à capacidade de compostos bioativos direcionar-se aos folículos pilosos (MOTA *et al.*, 2017). Desta forma, esta rota tem sido bastante utilizada para administração tópica de nanopartículas de poliestireno, como modelo de partículas hidrofóbicas, mostrando-se eficazes como veículos de compostos bioativos ao longo do folículo, favorecendo a penetração eficiente (MOTA *et al.*, 2017).

**Figura 4** - (A) Estruturas em detalhe da epiderme demonstrando as rotas intracelular e intercelular de administração tópica de compostos ativos. (B) Estrutura em detalhe da pele demonstrando a rota transfolicular.



Conforme evidenciado, a difusão de ativos dermocosméticos através da pele é influenciada por diversos fatores. É sob essa perspectiva que a nanotecnologia assume um papel crucial, possibilitando a utilização de ativos dermocosméticos em dimensões nanométricas e aprimorando suas propriedades físico-químicas, conferindo a capacidade de regular os aspectos que afetam a difusão cutânea (SANTOS *et al.*, 2019).

### **3.4 Sistemas nanoestruturados utilizados em cosméticos**

Conforme anteriormente delineado, a considerável parcela dos ativos dermocosméticos empregados com desígnio de prevenção do processo de envelhecimento enfrenta desafios significativos em transpor a barreira cutânea devido a sua complexidade. Portanto, os sistemas nanoestruturados assumem uma importância primordial, proporcionando a capacidade de viabilizar a penetração destas moléculas através da pele, facilitando, assim, a manifestação dos efeitos desejados (RASZEWSKA-FAMIELEC & FLIEGER, 2022; KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018). Nesse contexto, cabe salientar que diversos sistemas nanoestruturados estão disponíveis para uso, sendo a escolha entre eles pautada pelo componente cosmético a ser incorporado (VEIGA *et al.*, 2023).

#### **3.4.1 Nanopartículas**

Nanopartículas (NPs) são caracterizadas como materiais cujas dimensões variam de 1 a 1000 nm, manifestando-se em uma variedade de formas, tais como esferas, bastonetes, configurações dendríticas e outras (RASZEWSKA-FAMIELEC & FLIEGER, 2022).

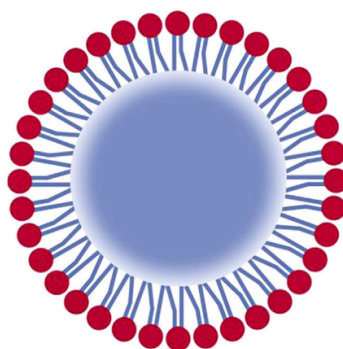
As aplicabilidades das nanopartículas são extensas e dentre elas, destaca-se seu uso para aumentar a solubilidade de substâncias bioativas altamente hidrofóbicas, proporcionar uma liberação sustentada e controlada de princípios ativos encapsulados, elevar a estabilidade de agentes terapêuticos por meio de abordagens químicas ou físicas, conferir concentrações mais elevadas de substâncias ativas nas áreas-alvo e viabilizar tratamentos direcionados ao serem modificadas com ligantes específicos de células (RASZEWSKA-FAMIELEC & FLIEGER, 2022; GOYA, *et al.*, 2015; KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018).

As modalidades de nanopartículas mais amplamente utilizadas para administração tópica e/ou transdérmica englobam nanopartículas poliméricas, nanoemulsões, nanopartículas lipídicas, nanopartículas metálicas, lipossomas e niossomas (GOYA, *et al.*, 2015; KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018).

### 3.4.1.1 Nanoemulsões

Trata-se de estruturas coloidais que abrigam gotículas de dimensões de aproximadamente 100 nm. Estas constituem sistemas dispersos caracterizados por uma organização dual, envolvendo fases imiscíveis (oleosa e aquosa) e a presença estratégica de um ou mais tensoativos para garantir a estabilidade da dispersão (Figura 5). Os subtipos das nanoemulsões seguem aos da emulsão convencional, englobando sistemas bifásicos (água em óleo - A/O, óleo em água - O/A) e trifásicos (água em óleo em água - A/O/A, óleo em água em óleo - O/A/O) (CHAVDA *et al.*, 2023; VEIGA *et al.*, 2023).

**Figura 5** - Estrutura da nanoemulsão.



Fonte: Cardoza *et al.*, 2022.

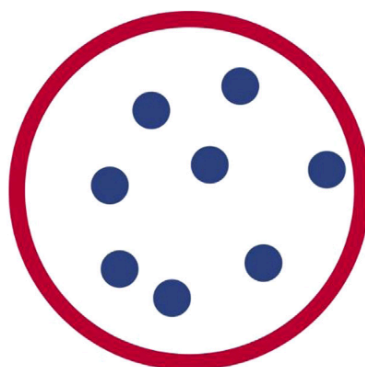
### 3.4.1.2 Nanopartículas poliméricas

São sistemas nanométricos constituídos por polímeros, os quais podem incluir polímeros naturais ou sintéticos. São várias as estratégias de aplicação e desenvolvimento das nanopartículas poliméricas em ingredientes cosméticos com ação antienvhecimento, podendo variar desde princípios ativos naturais até os sintéticos. Neste sistema os ingredientes ativos podem ser dissolvidos, aprisionados, encapsulados ou ligados ao polímero (MOTA *et al.*, 2017).

#### 3.4.1.2.1 Nanocápsulas

São NPs poliméricas compostas por um núcleo líquido frequentemente preenchido com óleo e estabilizado por um revestimento de tensoativo, que é cercado por uma camada polimérica (Figura 6). Em sua maioria, o núcleo interno abriga o ingrediente ativo, sendo a parte polimérica responsável pelo controle de sua liberação (SALVIONI *et al.*, 2021).

**Figura 6** - Estrutura da nanocápsula.



Fonte: Cardoza *et al.*, 2022.

#### 3.4.1.2 Nanoesferas

Estes sistemas consistem em uma matriz polimérica na qual vários ingredientes ativos podem ser adsorvidos, ou seja, os compostos ativos são uniformemente dispersos junto aos polímeros na matriz polimérica, como demonstrado na Figura 7 (SALVIONI *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2019).

**Figura 7** - Estrutura da nanoesfera.



Created in BioRender.com

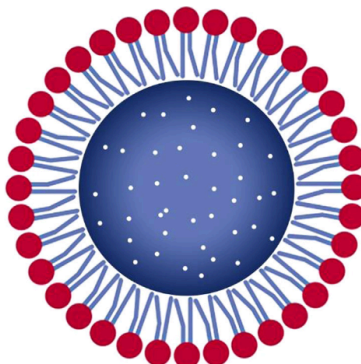
Criado com o BioRender.com

#### 3.4.1.3 Nanopartículas lipídicas sólidas

Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) são sistemas coloidais que consistem em uma matriz lipídica biocompatível e biodegradável, caracterizada por sua solidez à temperatura corpórea e um intervalo de tamanho entre 100 e 400 nm. A estrutura das NLS é similar às nanoemulsões, uma vez que possuem uma parte externa hidrofílica e um núcleo hidrofóbico, o que as diferem são os núcleos hidrofóbicos, sendo o núcleo das NLS sólido em temperatura corporal e ambiente, como demonstrado na Figura 8 (SANTOS *et al.*, 2019). Neste sistema, moléculas hidrofóbicas podem ser incorporadas, propiciando uma permeação aprimorada, estabilidade, especificidade de alvo, baixa toxicidade, baixa degradação e uma liberação

controlada do ingrediente ativo (SANTOS *et al.*, 2019; KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018; BRUGÈ, 2013; ASSALI & ZAID, 2022).

**Figura 8** - Estrutura das NLS.

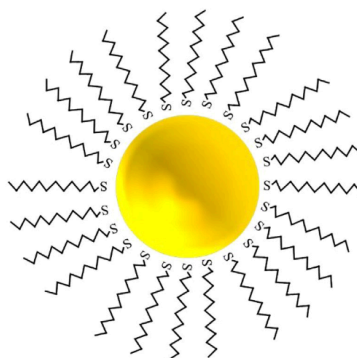


Fonte: Cardoza *et al.*, 2022.

#### 3.4.1.4 Nanopartículas metálicas

São nanopartículas inorgânicas que possuem em sua composição compostos metálicos, como ouro, prata, alumínio, titânio e zinco. Para liberação e transporte de compostos bioativos pela pele, os metais predominantemente utilizados são prata e ouro e ambos tipos são amplamente utilizados em diversos tipos de desodorantes, cremes anti rugas, máscaras faciais e sérums rejuvenescedores. Na Figura 9, pode-se observar a estrutura das NPs metálicas (MOTA *et al.*, 2017; GIACOBONE, 2023; JAN, *et al.*, 2021; SANTOS *et al.*, 2019).

**Figura 9** - Estrutura de uma NP de ouro.

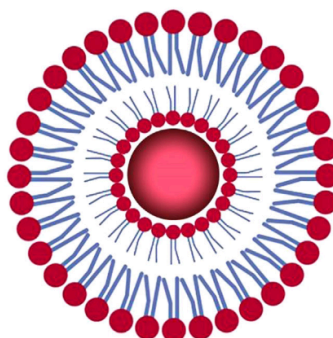


Fonte: Cardoza *et al.*, 2022.

#### 3.4.1.5 Lipossomas

Como demonstrado na Figura 10, são um tipo de nanopartícula em formato de vesículas esféricas e são compostas principalmente por fosfolípidios naturais em um ambiente aquoso, em uma proporção adequada de lipídio-água na presença de energia térmica, formando uma bicamada lipídica (MANIKANIK & JASWAL, 2021).

**Figura 10** - Estrutura do lipossoma.



Fonte: Cardoza *et al.*, 2022.

Os lipossomas possuem a capacidade de transportar moléculas hidrofílicas no núcleo aquoso e moléculas hidrofóbicas aprisionadas na bicamada lipídica, tornando-os nanocarreadores altamente eficientes para a entrega de ingredientes ativos (SANTOS *et al.*, 2019). Os lipossomas podem ser compostos pelos lipídios e ceramidas presentes no estrato córneo, e, portanto, podem ser utilizados como estratégia para aumentar a composição lipídica do estrato córneo – reduzindo a perda de água e aumentando a hidratação da pele – e facilitar a entrega de compostos lipofílicos, como vitaminas e antioxidantes (SANTOS *et al.*, 2019).

#### **3.4.1.6 Niossomas**

São nanopartículas em forma de vesículas e constituem-se de tensoativos não iônicos. São sistemas semelhantes aos lipossomas em sua estrutura, diferenciando-se na composição de sua bicamada. Enquanto a bicamada do lipossoma é constituída por fosfolipídios, a bicamada do niossoma é formada por tensoativos não iônicos, colesterol e meio aquoso. A elevada estabilidade química desses tensoativos resulta em um eficiente armazenamento, isento de impurezas e com custos de produção reduzidos (KHEZRI, SAEEDI & DIZAJ, 2018; MANIKANIK & JASWAL, 2021).

### **3.5 Uso de nanopartículas como carreadoras de ativos dermocosméticos com ação antienvelhecimento**

Conforme anteriormente mencionado, as nanopartículas abrangem uma gama ampla de aplicações em formulações cosméticas, englobando desde ingredientes de origem natural até os sintéticos. Durante a pesquisa bibliográfica, os ativos que serão descritos aqui foram os mais frequentemente abordados. São eles:

### 3.5.1 Coenzima Q10

Um dos ingredientes ativos mais utilizados em formulações cosméticas que visem o antienvelhecimento, a Coenzima Q10 (CoQ10) é uma substância produzida naturalmente pelo corpo humano, é lipossolúvel e semelhante a uma vitamina. Ela participa e é crucial em diversos processos celulares, incluindo a produção de energia, beta-oxidação de ácidos graxos e a biossíntese de pirimidinas. Ainda destaca-se como um dos principais antioxidantes celulares (HUERTA-MADROÑAL *et al.*, 2023).

A CoQ10 apresenta diversas ações antienvelhecimento e efeitos antioxidantes celulares nas células dérmicas. Esses efeitos incluem a redução dos níveis de espécies reativas de oxigênio (ROS), a diminuição do dano ao DNA induzido por radiação UV em células dérmicas, aumento expressão de colágeno, elastina e laminina, promovendo a reparação da membrana basal e diversos outros efeitos (HUERTA-MADROÑAL *et al.*, 2023).

A produção endógena de CoQ10 diminui ao longo do tempo no organismo humano, resultando na necessidade de suplementação desse composto. Entretanto, tanto o consumo oral quanto a aplicação dérmica da CoQ10 isolada apresentam limitada eficácia devido à sua hidrofobicidade, alto peso molecular e elevada instabilidade, resultando em uma baixa biodisponibilidade (ARROYO, 2021; HUERTA-MADROÑAL *et al.*, 2023). Desta forma, o uso de nanopartículas associadas a este composto ativo tem muito a acrescentar em sua eficácia, facilitando sua passagem pela barreira cutânea para atingir seus locais alvos.

Huerta-Madroña *et al.* (2023) realizou um estudo cujo objetivo foi desenvolver uma nova nanoplataforma à base de polifenóis para aplicação no tratamento de distúrbios cutâneos derivados da irradiação UV em células dérmicas e epidérmicas, preparando nanopartículas carregadas com CoQ10 revestidas com ácido hialurônico (HA). Neste estudo a ação antienvelhecimento das nanopartículas com CoQ10 e HA foi avaliada a partir da viabilidade celular e produção de ROS, reação inflamatória (síntese de IL-6 e MMP-1) e ativação da caspase 9. Com relação à viabilidade celular e produção de ROS, quando as nanopartículas com CoQ10 foram adicionadas às células irradiadas com UVB, o conteúdo de ROS diminuiu quase aos valores basais, levando a viabilidade celular próxima de 100, confirmando a capacidade da CoQ10 de atenuar as ROS.

A radiação UVB quando em contato com a pele, provoca superprodução de MMP-1 e IL-6, ocasionando desintegração dos componentes da membrana basal e inflamação (HUERTA-MADROÑA *et al.*, 2023). Huerta-Madroña & colaboradores (2023) avaliou a capacidade das NPs com CoQ10 e HA de reduzir a produção destes componentes da matriz celular, obtendo como resultado a redução da secreção basal de IL-6 após 1 hora, bem como a

inibição da superprodução de MMP-1 (responsável pela desintegração do colágeno), levando seus níveis próximos ao do controle negativo.

A radiação UVB pode ainda levar a apoptose celular. A caspase-9 (Cas-9) é uma enzima chave da apoptose celular por ser uma iniciadora da via intrínseca da apoptose. (HUERTA-MADROÑA *et al.*, 2023). Huerta-Madroña & colaboradores (2023) avaliou então a capacidade das NPs com CoQ10 e HA de evitar a apoptose de células expostas a radiação UVB. Como resultado, foi visto que estas NPs foram capazes de diminuir os níveis de Cas-9 à níveis basais, provando a sua atividade anti-apoptótica.

Arroyo *et al.* (2021) em seu estudo, avaliou o uso de nanogéis associados a CoQ10 com a finalidade de obter uma liberação controlada da mesma. O grande desafio deste sistema foi a compatibilidade da CoQ10 com os polímeros presentes na formulação do gel, bem como, a penetração da mesma na pele. Neste estudo *in vitro*, utilizou-se 3 tipos de formulações Q1 (CoQ10 + tensoativo não-iônico Pluronic® P123), Q2 (CoQ10 + tensoativo não-iônico Pluronic® P123 + poli-N-vinilpirrolidona) e Q3 (CoQ10 + tensoativo não-iônico Pluronic® P123 + poli-N-vinilpirrolidona + polietilenoglicol).

Como resultado, observou-se que a formulação Q1 obteve maior liberação, com aproximadamente 40% de liberação de CoQ10 em 24 horas de experimento. A formulação Q2 apresentou aproximadamente 33% de liberação em 24 horas e por fim, a formulação Q3, com uma liberação de 25%. Além disso, observou-se que na grande maioria do tempo a liberação de CoQ10 é constante, com exceção de três aumentos perceptíveis na concentração nos marcos de 1, 6 e 18 horas, fato esse mais visível na formulação Q1, demonstrando uma liberação mais controlada. Assim, a análise dos resultados permitiu concluir que a utilização de nanogéis em associação com a CoQ10 desempenhou um papel crucial na melhoria de sua solubilidade, considerando a natureza pouco solúvel da mesma em água. Esta constatação é significativa e pode ser incorporada em formulações cosméticas futuras.

Ainda falando sobre Coenzima Q10, Brugè & colaboradores (2013) realizaram um estudo acerca do efeito da CoQ10 associada a carreadores lipídicos nanoestruturados nos fibroblastos dérmicos sob condições oxidativas normais e sob radiação UVA. Neste estudo *in vitro*, a CoQ10 foi testada isoladamente e em sua forma reduzida e associada aos carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC). Foi-se visto que a CoQ10 associada a NLCs foi essencial para restaurar a vitalidade tanto das células não irradiadas quanto das irradiadas com UVA. Enquanto a CoQ10 isolada não conseguiu obter o mesmo efeito sobre as mesmas células.

Este ativo tem sido utilizado em diversas formulações, variando entre formulações mais baratas, como por exemplo, o Creme de lipossomas de CoQ10 4%® da Biostévi (R\$

45,50) e o Creme Revitalizante de Pérolas + NanoQ10<sup>®</sup> da D'agua natural (R\$ 32,90) e formulações mais caras, podendo-se citar o Miracle 4d Nano Sérum<sup>®</sup> da Tulípia (R\$ 138,98) e o Fluido Revitalizante Nano Dmae Coenzima Q10<sup>®</sup> da Lakma (R\$ 94,72).

### 3.5.2 *Panax ginseng*

*Panax ginseng* é uma planta perene de crescimento a longo prazo pertencente à família Araliaceae. É uma planta importante por possuir diversas funções farmacológicas, como atividade anticancerígena, efeito antiestresse, antifadiga e inibição do envelhecimento cutâneo (JIMÉNEZ-PÉREZ *et al.*, 2018).

Ao realizar um estudo *in vitro* com as folhas de *P. ginseng* associadas a nanopartículas de ouro (AuNPs) como possível ingrediente cosmético com ação antienvhecimento, Jiménez-Pérez *et al.* (2018) observou que esta formulação possui uma capacidade de hidratação da pele semelhante à glicerina, contribuindo para uma pele mais saudável. Além disso, a associação de *P. ginseng* com AuNPs apresentou uma atividade antioxidante significativamente maior em comparação com *P. ginseng* isolada. Essa ação pode estar relacionada à interação dos metabólitos vegetais com íons metálicos durante a formação das nanopartículas, resultando em compostos aprimorados de eliminação de radicais livres.

Até o presente momento, ainda não existem produtos disponíveis no mercado de *Panax ginseng* associado à nanotecnologia. No entanto, existem diversos produtos (a grande maioria internacionais) que utilizam o *P. ginseng* em sua composição, como por exemplo, o Soro Facial Hidratante com Essência Ginseng Antirrugas<sup>®</sup> da BIAOQUAN (R\$113,90).

### 3.5.3 Cafeína

A cafeína é um composto bioativo natural com eficácia comprovada no combate ao envelhecimento cutâneo. No entanto, sua natureza hidrofílica apresenta desafios para a permeação através da pele. Neste contexto, Elsheikh & colaboradores (2023) propuseram o desenvolvimento de uma inovadora ferramenta nano-cosmecêutica associada a cafeína, visando o combate dos efeitos do fotoenvelhecimento cutâneo, melhorando a permeação dérmica da cafeína. Neste ensaio clínico, grupos de ratos foram expostos à radiação UVB por 10 dias. Nestes grupos continham ratos tratados com gel cafeinado e ratos tratados com hialurossomas cafeinadas (uma nanoplataforma de antienvhecimento). Como resultado, observou-se que o grupo de ratos tratados apenas com gel cafeinado obteve uma pequena redução de vestígios de cicatriz, enquanto o grupo tratado com hialurossomas cafeinadas oferece uma completa proteção da pele, deixando-a intacta e livre de sinais de enrugamento,

um resultado um tanto promissor para futuras formulações cosméticas, demonstrando que o uso de nanopartículas auxilia na difusão de compostos bioativos pela pele, potencializando seus efeitos.

A grande maioria das formulações dermocosméticas com cafeína associada à nanotecnologia presentes no mercado atualmente ainda são voltadas para a perda de gordura localizada, no entanto, estas formulações também podem auxiliar no combate ao envelhecimento quando aplicadas em locais suscetíveis aos sinais do envelhecimento, como braços e pescoço. Um exemplo destes tipos de formulações é o Creme Corporal Anticelulite com Nano Cafeína<sup>®</sup> da Pure4U (R\$ 265,37) e o Creme Para Massagem Pimenta Negra e Nano Caffein<sup>®</sup> da Hidramais (R\$ 66,90).

### **3.5.4 Óleo de macadâmia (vitamina E)**

O óleo de macadâmia é caracterizado pela elevada concentração de ácidos graxos monoinsaturados e pela presença de vitamina E (tocoferol e tocotrienol), os quais desempenham papel significativo como antioxidante natural. São estes responsáveis pelos efeitos redutores sobre a inflamação e o estresse oxidativo (WALL, 2010). O óleo de macadâmia é comumente empregado em formulações destinadas aos cuidados dermatológicos, especialmente aquelas com ação antienvhecimento, uma vez que este óleo vegetal é semelhante aos componentes lipídicos naturais da pele, conferindo-lhe a capacidade de manter a hidratação cutânea e fornecer nutrientes essenciais (HANUM *et al.*, 2019).

Hanum & colaboradores (2019) realizou um ensaio clínico comparativo entre um creme com nanotecnologia e um creme convencional contendo óleo de macadâmia em ambos. Como resultado, observou-se que o creme com nanotecnologia possui uma capacidade maior de hidratação da pele por um maior período de tempo, bem como uma capacidade maior de reduzir o tamanho dos poros presentes na pele. Esses efeitos desempenham um papel ativo na promoção da ação antienvhecimento cutânea, sugerindo perspectivas promissoras para o desenvolvimento de uma potencial formulação inovadora para a indústria cosmética.

Já existem produtos no mercado com vitamina E associada à nanotecnologia, um exemplo é o Nano Sérum Complexo de Vitamina A/E/B5 da Lorkin (R\$ 49,90).

### **3.5.5 Resveratrol**

O resveratrol (Res) é um composto polifenólico identificado em mais de 70 espécies vegetais (ZHANG *et al.*, 2023). Reconhecido pelos seus efeitos biológicos, como antioxidante, antiinflamatório e antibacteriano, o Res tornou-se um componente atrativo para

dermatológicos, notadamente nas áreas voltadas para o anti envelhecimento e clareamento cutâneo (ZHANG *et al.*, 2023). A aplicação tópica do Res revelou efeitos notáveis tanto na prevenção quanto na inibição da carcinogênese cutânea, conferindo substancial proteção contra danos decorrentes da exposição a raios UVB (ARROYO *et. al.*, 2021; MASCARENHAS-MELO *et al.* 2023).

Em virtude de suas propriedades biológicas aliadas aos efeitos cosméticos, o Res emerge como um candidato promissor para formulação de agentes antienvhecimento, no entanto, a aplicação transdérmica desse composto é significativamente comprometida devido à sua baixa solubilidade e à inadequada penetração e retenção cutânea, ocasionadas pela barreira do estrato córneo (ZHANG *et al.* 2023). Neste contexto, as nanoformulações desempenham importante papel a fim de proporcionar uma melhor permeabilidade cutânea e consequentemente potencializar seus efeitos.

Zhang & colaboradores (2023) realizaram um estudo com lipossomas associadas ao Res, com intuito de avaliar sua ação antienvhecimento comparadas ao Res isolado. Neste estudo observou-se que as nanopartículas com o Res (Res-NPs) aumentaram a síntese de colágeno I e III – ambos importantes para manter a firmeza da pele – (13,1% e 15,7%) e a redução das matrix metaloproteinases I e III – ambas responsáveis pela redução da síntese de colágeno e elastina – (20,7% e 18,1%). Ambos efeitos foram mais evidentes nas Res-NPs do que no Res isolado.

Em um estudo comparativo do Resveratrol e a Coenzima Q10 utilizando nanogel para obter uma liberação controlada de ambas moléculas bioativas, Arroyo & colaboradores (2021) observou que o Res associado ao nanogel demonstrou uma maior e mais longa liberação do que a CoQ10, ocorrendo uma difusão de 32% em 24h. Este estudo traz ainda três diferentes tipos de formulações utilizadas com Res, a depender do nanogel utilizado, sendo R1: (Res + tensoativo não-iônico Pluronic® P123), R2 (Res + tensoativo não-iônico Pluronic® P123 + poli-N-vinilpirrolidona) e R3 (Res + tensoativo não-iônico Pluronic® P123 + poli-N-vinilpirrolidona + polietilenoglicol). Ao avaliar a liberação destas três formulações, pôde-se observar que R1 e R2 tiveram uma liberação constante e similar de 43% em 56h e R3 uma liberação mais lenta com 36% em 56h, isto pode ser explicado pela associação dos polímeros.

Estes achados apresentam perspectivas promissoras para a indústria cosmética, uma vez que evidenciam que a incorporação de compostos bioativos em nanopartículas representa uma revolução na aplicação desses componentes em formulações cosméticas.

O resveratrol já tem sido muito utilizado em formulações dermocosméticas com nanotecnologia e diversos produtos já estão disponíveis para uso no mercado. Existem formulações mais baratas como o SÉRUM Nano Resveratrol Multi Rejuvenescedor<sup>®</sup> da Salt (R\$ 42,90) e formulações mais caras como o Nanopearl Resveratrol da Natupharma<sup>®</sup> (R\$ 129,90).

### 3.5.6 Retinol (vitamina A)

A família de retinóides compreende análogos tanto de ocorrência natural quanto sintética do retinol (vitamina A). A eficácia antienvhecimento de formulações aplicadas topicamente que contém retinóides baseia-se na promoção da proliferação de queratinócitos e na síntese de colágeno, melhoria da barreira epidérmica, inibição da degradação do colágeno, perda transepidérmica de água e atividade de metaloproteinases (MILOSHESKA & ROSKAR, 2022). Apesar de os retinóides figurarem entre os compostos bioativos mais comumente empregados em cosméticos para ação antienvhecimento e despigmentante, seu uso está associado a desafios relacionados à baixa penetração e efeitos colaterais frequentes, decorrentes de suas propriedades físico-químicas e instabilidade comprovada (MILOSHESKA & ROSKAR, 2022).

Lewińska & colaboradores (2021) em seu estudo desenvolveram uma alternativa “verde”, ou sustentável, para criação de nanoemulsões associadas ao composto Bakuchiol (bioretinol) que é uma alternativa natural da vitamina A. O bioretinol demonstra ser um agente eficaz na proteção do esqualeno – um lipídio responsável pela hidratação e manutenção da barreira cutânea, bem como o combate dos danos dos radicais livres – e de diversos lipídios cutâneos contra oxidação, devido à sua destacada atividade antioxidante. Neste estudo foram realizados alguns testes para averiguar a permeabilidade e a liberação de dois compostos, o bioretinol e o retinol, comparando-os.

No teste *ex vivo* pode-se observar que ambos compostos podem penetrar nas camadas mais profundas da pele quando associados à nanoemulsão, no entanto, observou-se que o retinol se desintegra rapidamente, podendo ocasionar efeitos indesejados em outros tecidos. Já o bioretinol além de penetrar efetivamente na pele, é uma formulação mais estável, permitindo um transporte intacto.

No ensaio clínico, peles das faixas de 30 , 40 e 50 anos foram testadas com ambas formulações – nanoemulsões com retinol e bioretinol). Como resultado, viu-se que o uso das nanoemulsões influenciaram na formação de rugas, reduzindo-as em todas as idades, bem como a diminuição dos vasos sanguíneos na pele.

Estes resultados destacam a significativa contribuição das nanoemulsões na promoção da penetração dos compostos bioativos na pele, alcançando camadas mais profundas. Além disso, apresentam uma descoberta relevante para a indústria cosmética: um derivado natural da vitamina A, que possui efeitos similares ao retinol, porém com efeitos adversos reduzidos e maior estabilidade com as nanoemulsões.

Existem diversas formulações disponíveis no mercado que possuem o retinol associado à nanotecnologia. Elas variam de R\$ 39,99 com o Restaurador Nano Ácido Hialurônico 5% + Niacinamida 5% + Nano Retinol 3,5% + Vitamina E1%<sup>®</sup> da SkinHealth à R\$ 197,00 com o Le Moritz Stick Retinol<sup>®</sup> da LeMoritz.

### **3.5.7 Peptídeos com ação antienvhecimento**

Estes peptídeos são aplicados topicamente com o intuito de obter um efeito local, atuando sobre os fatores que instigam modificações na estrutura, aparência, funcionalidade e homeostase cutânea (VEIGA *et al.*, 2023; FERNANDES *et al.*, 2023).

De acordo com Veiga *et al.* (2023) os peptídeos podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação, sendo eles I) Peptídeos bioativos, os quais intervêm no sistema de reparo e renovação dérmica, estimulam a síntese de colágena, a proliferação celular e reduzem a melanogênese; II) Peptídeos antioxidantes, que possuem a capacidade de eliminar espécies reativas de oxigênio do organismo e III) Peptídeos antimicrobianos, que desempenham um papel crucial na preservação da microbiota cutânea.

#### **3.5.7.1 Peptídeos bioativos**

São moléculas compostas por 2 a 20 aminoácidos e desempenham papéis essenciais em diversas vias bioquímicas fundamentais para o funcionamento adequado do organismo humano (VEIGA *et al.*, 2023; FERNANDES *et al.*, 2023). A atividade biológica desses peptídeos é ampla, abrangendo funções como I) Carregadores, transportando elementos associados a processos enzimáticos; II) Inibidores de neurotransmissores, impedindo a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular, tendo um efeito semelhante ao botox; III) Sinalizadores, estimulando a produção de proteínas da MEC e prevenindo a degradação da mesma e IV) Inibidores de enzimas, reduzindo a atividade das enzimas envolvidas no processo de envelhecimento da pele, como, por exemplo, a colagenase (VEIGA *et al.*, 2023).

### 3.5.7.2 Peptídeos antioxidantes

Os peptídeos antioxidantes são utilizados para prevenir o estresse oxidativo devido à sua capacidade de transferir um elétron ou átomo de hidrogênio para estabilizar radicais livres, assim como à capacidade de complexar íons, como o cobre – essencial para o funcionamento de enzimas envolvidas nos processos inflamatórios e de envelhecimento, atuando como um agente inibidor – (VEIGA *et al.*, 2023). A atividade antioxidante está intrinsecamente relacionada a características específicas dos peptídeos, como o peso molecular, sendo que peptídeos com baixo peso molecular exibem maior eficácia na doação de hidrogênio ou elétrons (VEIGA *et al.*, 2023).

### 3.5.7.3 Peptídeos antimicrobianos

Os peptídeos antimicrobianos (AMPs) constituem uma classe específica de peptídeos caracterizados por sua pequena dimensão, carga positiva e propriedades anfífilas (FERNANDES *et al.*, 2023). Sua aplicação mais comum envolve a capacidade de eliminar ou inibir o crescimento microbiano, conferindo proteção à pele contra infecções ocasionadas por bactérias, leveduras, fungos, protozoários e vírus (FERNANDES *et al.*, 2023). No entanto, a pele mantém um delicado equilíbrio entre os microrganismos residentes em sua superfície, desempenhando um papel crucial na homeostase da barreira epidérmica, portanto, qualquer perturbação desse equilíbrio pode levar a distúrbios cutâneos, como por exemplo, o envelhecimento da pele (VEIGA *et al.* 2023).

### 3.5.7.4 Peptídeos associados à nanotecnologia

Vários estudos têm evidenciado a relevância da aplicação da nanotecnologia em peptídeos. Tal associação propicia uma maior permeação cutânea e, por conseguinte, impactos mais expressivos sobre os fatores relacionados ao processo de envelhecimento da pele (VEIGA *et al.*, 2023).

Samson & colaboradores (2016) realizaram um estudo *in vitro* com o Copper Tripeptídeo-1 (Cu-GHK), um peptídeo bioativo com função carregadora, estimulando a síntese de colágeno, glicosaminoglicanos, elastina e resposta anti-inflamatória. Neste estudo o Cu-GHK foi relacionado à uma nanoemulsão, visando avaliar sua permeabilidade. Os resultados do estudo de permeabilidade demonstraram que as nanoemulsões melhoraram a permeabilidade do Cu-GHK de  $2,26 \pm 0,09\%$  em 1h para  $21,89 \pm 0,53\%$  após 8 horas de aplicação. Tais resultados demonstram a eficácia da nanoemulsão em facilitar a permeação do Cu-GHK, um importante ingrediente ativo em preparações antienvelhecimento.

Han & colaboradores (2020) conduziram uma série de estudos visando avaliar a eficácia dos lipossomas na permeabilidade de peptídeos com ação antienvhecimento, bem como o aprimoramento de sua bioatividade. Em um ensaio clínico, 45 participantes do sexo feminino, com idade entre 25 e 55 anos foram divididas aleatoriamente em três grupos. Quinze participantes aplicaram uma loção contendo 2,0% de peptídeos com ação antienvhecimento (carnosina, acetil hexapeptídeo-3 e palmitoil tripeptídeo-5) encapsulados em lipossomas duas vezes ao dia por um período de 4 semanas. Outras quinze voluntárias aplicaram uma loção equivalente contendo os peptídeos bioativos livres na mesma concentração, seguindo o mesmo protocolo de aplicação. Por fim, as quinze participantes restantes aplicaram uma loção placebo desprovida de peptídeos e lipossomas durante o mesmo período de tempo.

Como resultado, observou-se que, após 28 dias de aplicação, os peptídeos encapsulados em lipossomas apresentaram uma redução superior no volume de rugas (25,0%), na área de rugas (29,4%) e um aumento significativo na elasticidade da pele (36,6%), em comparação com a loção contendo peptídeos livres (22,4%, 22,4% e 29,1% respectivamente) e a loção placebo (21,2%, 21,8% e 25,6% respectivamente).

Han & colaboradores (2020) ainda avaliaram a atividade *in vitro* dos peptídeos encapsulados em lipossomas, visando comparar a cinética de liberação dos mesmos com os peptídeos livres dispersos em uma solução. Os resultados demonstraram que os lipossomas facilitaram a liberação de carnosina (91,3%), acetil hexapeptídeo-3 (84,8%) e pal-KVK (34,6%) após 48 horas. Notavelmente, a taxa de liberação de peptídeos dos lipossomas foi atenuada em comparação com a dos peptídeos livres, destacando a capacidade de liberação sustentada desses transportadores no local de ação alvo, melhorando assim a sua eficácia.

Um exemplo de formulação disponível no mercado que utiliza peptídeos associados à nanotecnologia é o Sêrum Life C+<sup>®</sup> da Tulípia (R\$199,00).

### **3.5.8 Ácido Hialurônico**

O ácido hialurônico (HA) é um polissacarídeo linear hidrofílico e negativamente carregado, constituído por unidades alternadas de ácido-d-glucurônico (GlcUA) e N-acetil-d-glucosamina (GlcNAc). Este composto desempenha um papel vital nos tecidos conectivos, epiteliais e neurais, assumindo um importante papel como um constituinte significativo na MEC (SAKULWECH *et al.*, 2018; JUNCAN *et al.*, 2021; AVADHANI *et al.*, 2016). O HA é um constituinte natural amplamente distribuído em todo o organismo. Em um indivíduo de 70 kg, a quantidade de ácido hialurônico presente é de 15 g, sendo que 5 g são

renovados diariamente. No entanto, as células perdem a capacidade de sintetizá-lo com o avanço da idade, resultando em uma pele mais ressecada e fina, contribuindo para o surgimento de rugas e outros efeitos do envelhecimento (JUNCAN *et al.*, 2021).

O HA é empregado em produtos cosméticos para melhorar a elasticidade, turgor e umidade da pele (SAKULWECH *et al.*, 2018). Nas formulações de cuidados com a pele, o HA pode ser utilizado como um componente hidratante devido à sua natureza hidrofílica (JUNCAN *et al.*, 2021). O uso de produtos cosméticos, como cremes ou loções, que contêm HA podem reduzir as profundidades das rugas devido a sua capacidade de hidratação e melhoria da elasticidade da pele (JUNCAN *et al.*, 2021). Contudo, as vantagens do HA são restritas devido ao seu elevado peso molecular, impedindo sua permeação cutânea, portanto, pode-se obter grandes resultados ao utilizá-lo associado às nanopartículas (SAKULWECH *et al.*, 2018).

Sakulwech & colaboradores (2018) associaram o ácido hialurônico com nanopartículas de quitosano com ciclodextrina quaternizada (QCD-g-CS) – sistema importante para aumentar a solubilidade, dissolução, biodisponibilidade e estabilidade de algumas moléculas – a fim de avaliar sua aplicação em cosméticos. Neste estudo *in vitro*, Sakulwech & colaboradores (2018) avaliaram a capacidade de retenção de água das nanopartículas associadas ao QCD-g-CS e HA, visando sua incorporação em produtos cosméticos para promover uma melhor hidratação da pele. A capacidade de retenção de água (CRA) representa a habilidade de uma amostra em reter água após centrifugação, sendo utilizada para avaliar a capacidade de hidratação *in vitro* de um material. Como resultado desta análise, viu-se que as NPs associadas à QCD-g-CS e HA apresentaram um valor maior de CRA (3,25) em relação ao HA e QCD-g-CS isolados (1,75 e 1,25 respectivamente) pois formaram redes interligadas, melhorando a CRA e, conseqüentemente, intensificando o efeito de hidratação da pele.

Avadhani & colaboradores (2016) realizaram um estudo buscando desenvolver e otimizar estatisticamente nano-transfersomas contendo epigallocatequina-3-galato (EGCG) e HA para potencializar a capacidade de proteção contra radiação UV de ambos compostos, bem como seus efeitos antioxidantes e antienvelhecimento.

Neste estudo avaliou-se a eliminação de radicais livres de transfersomas de EGCG, de transfersomas de EGCG e HA e curcumina (padrão). Como resultado, viu-se que os transfersomas de EGCG (EGCG-TF) e transfersomas de EGCG e HA (ETF20) tiveram valores de  $IC_{50}$  ligeiramente maiores que o EGCG puro ( $9,08 \pm 1,08$  e  $4,65 \pm 0,65$   $\mu\text{g/mL}$ ,

9,17 ± 1,78 e 4,44 ± 1,53 µg/mL e 8,52 ± 1,24 µg/mL e 4,12 ± 0,89 µg/mL para DPPH e ABTS, respectivamente.

Avadhani & colaboradores (2016) avaliaram também o efeito protetor do EGCG puro, do EGCG-TF e do ETF20. Os resultados apontaram que as células HaCaT – uma linha celular imortalizada derivada de queratinócitos humanos – irradiadas por UV mostraram um aumento significativo na geração de ROS. A geração de ROS foi significativamente atenuada nas células submetidas com EGCG puro e ambos transfersomas (EGCG-TF e ETF20) em comparação com as demais células expostas à radiação UV. Em ambos casos os resultados obtidos foram comparáveis aos observados nas células controle (não expostas à radiação UV). No entanto, a redução de ROS foi mais acentuada na formulação contendo o HA (ETF20), na qual os níveis de ROS foram significativamente menores em comparação com o EGCG puro e o EGCG-TF.

Outra importante análise foi a capacidade dos compostos de diminuir a expressão de MMP-2 e MMP-9 – responsáveis pela degradação do colágeno tipo IV e tipo VII, respectivamente – em células HaCaT. Obteve-se expressões de MMP-2 e MMP-9 de 49,4 ± 6,67 e 47,2 ± 3,9% para o ácido retinoico (padrão), 46,2 ± 6,5 e 47,2 ± 4,98% para EGCG-TF e 32,7 ± 3,89 e 18,4 ± 4,2% para ETF20, respectivamente, em comparação com as células UV irradiadas sem tratamento. Os resultados desta investigação evidenciaram uma clara redução na degradação do colágeno tipo IV e VII, indicando uma redução significativa do efeito de envelhecimento induzido por radiação UV promovida pelos transfersomas. Novamente, observou-se que o ETF20 demonstrou a supressão mais significativa da expressão das MMPs, sendo estatisticamente maior do que a observada no EGCG puro e EGCG-TF, isto se deve às propriedades de hidratação tecidual e proteção mecânica promovidas pelo HA.

Alguns exemplos de formulações disponíveis no mercado que utilizam o HA associado à nanotecnologia é o Max Sérum Concentrado Nano Ácido Hialurônico<sup>®</sup> da Elementum (R\$ 218,00) e o Sérum Facial Nano Ácido Hialurônico<sup>®</sup> da Envy Skin (R\$ 136,80).

### **3.5.9 Prebióticos, Probióticos e Simbióticos**

Os sinais predominantes do envelhecimento cutâneo englobam a fragilização da barreira cutânea, bem como a manifestação de rugas, melasmas e sardas (KIM *et al.*, 2021). Recentemente, têm sido conduzidas pesquisas sobre microrganismos, visando explorar sua capacidade de atenuar ou atrasar o processo de envelhecimento cutâneo (KIM *et al.*, 2021).

Além da crescente necessidade de alternativas terapêuticas de origem natural para produtos farmacêuticos, há um interesse crescente em explorar possíveis aplicações de produtos derivados de alimentos que podem ser usados como ferramentas para prevenir ou retardar o início de problemas de saúde (DURAZZO *et al.*, 2020; DANGI *et al.*, 2023; GOSH *et al.*, 2023). Neste contexto, surgem os nutracêuticos, que representam uma nova área ainda não totalmente explorada em seu pleno potencial na medicina (DURAZZO *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2021). Dentre os diversos nutracêuticos utilizados na medicina, destaca-se o uso de prebióticos, probióticos e simbióticos como ingredientes ativos em formulações cosméticas com ação antienvhecimento.

Os prebióticos constituem uma forma específica de fibra alimentar com benefícios para a saúde, desencadeando modificações no ecossistema microbiano do hospedeiro (DURAZZO *et al.*, 2021). Os prebióticos têm sido bastante utilizados por apresentar diferentes atividades, dentre elas, destaca-se sua capacidade de reduzir os efeitos advindos do fotoenvelhecimento através da prevenção da perda de água transepidermica, do aumento da síntese de colágeno e da modulação da expressão de proteases do tipo elastase através de receptores de elastina, sendo esta importante para a elasticidade da pele, juntamente com o colágeno (MAIA, 2021).

Os probióticos são microrganismos vivos, não patogênicos, que, quando empregados de maneira apropriada em alimentos ou como suplementos dietéticos, garantem a saúde do hospedeiro (FAO, 2002). Esses agentes probióticos são provenientes de diversas fontes, incluindo ambientes naturais diversos, microbiota intestinal humana e alimentos (DURAZZO *et al.*, 2020). Suas aplicabilidades são extensas, no entanto, destaca-se sua contribuição para a redução dos efeitos do fotoenvelhecimento através da inibição de MMP-1, MMP-2, MMP-9 e MMP-13, melhora da expressão de procolágeno e consequente redução de rugas e espessura da epiderme (MAIA, 2021).

Os agentes simbióticos, grande alvo da indústria cosmética, são compostos pela associação de prebióticos e probióticos, manifestando efeitos benéficos no hospedeiro ao intensificar a atividade e a viabilidade de microrganismos vantajosos (DURAZZO *et al.*, 2020). Tal associação promove seletivamente o crescimento e estimula o metabolismo de uma ou mais bactérias benéficas, contribuindo para o bem estar do hospedeiro (DURAZZO *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado por Kaur & Rath (2019), uma formulação simbiótica composta por pré e probióticos associados a nanopartículas de selênio foi investigada acerca de seus efeitos fotoprotetores. Neste estudo pôde-se observar que a formulação era composta

por um potencial agente de radicais livres (nanopartículas de selênio com  $IC_{50}$  de 50,097  $\mu\text{g/ml}$  e biomassa de *Lactobacillus rhamnosus* com  $IC_{50}$  de 61,63  $\mu\text{g/ml}$ ) e que a mesma exibiu um Fator de Proteção Solar de 29,77.

Por ser uma área promissora e ainda pouco explorada, não existem até o presente momento formulações disponíveis no mercado que associam prebióticos, probióticos e simbióticos com a nanotecnologia. No entanto, existem formulações comuns como o Gel Creme Probióticos da Vegan Pharma<sup>®</sup> (R\$ 105,00) que já possui diversos benefícios para o tratamento de dermatite, acne e rosácea.

#### 4. Conclusão

Os avanços da nanotecnologia no desenvolvimento de dermocosméticos com ênfase em estratégias tecnológicas para produtos antienvhecimento representam um marco significativo na indústria de cuidados com a pele. A associação de nanotecnologia nesta área permite a criação de formulações mais eficazes e personalizadas, aproveitando as propriedades únicas das nanoestruturas a fim de melhorar a entrega de ativos, a permeabilidade cutânea e a estabilidade dos ingredientes ativos.

Como visto, a utilização da nanotecnologia em dermocosméticos oferece benefícios notáveis, como por exemplo, a capacidade de atingir camadas mais profundas da pele, potencializando a eficácia dos produtos antienvhecimento. Além disso, a nanotecnologia permite a liberação controlada de ingredientes ativos ao prolongar seus efeitos e otimizar sua penetração na pele.

A importância de tal avanço tecnológico vai além da mera inovação estética, pois, contribui para a melhoria da qualidade de vida, autoestima e bem estar dos consumidores. A capacidade de desenvolvimento de dermocosméticos mais eficientes na prevenção e reversão dos sinais de envelhecimento da pele abre novas perspectivas para a indústria, impulsionando a pesquisa e desenvolvimento de produtos mais sofisticados e personalizados. Contudo, este avanço tecnológico requer o uso de materiais de alto custo, fazendo com que estes produtos sejam de difícil acesso para grande parte da população. Desta forma, cabe à indústria em conjunto aos pesquisadores trabalharem para tornar estes produtos mais acessíveis, buscando ativos e demais componentes com custo reduzido.

Em suma, a associação entre a nanotecnologia e dermocosméticos representa um campo promissor que promete revolucionar tanto a maneira de cuidados com a pele quanto as ferramentas utilizadas para enfrentar os desafios do envelhecimento cutâneo.

## 5. Referências bibliográficas

- [1] ANVISA. **RDC nº 752, de 19 de setembro de 2022**. Dispõe sobre a definição, a classificação, os requisitos técnicos para rotulagem e embalagem, os parâmetros para controle microbiológico, bem como os requisitos técnicos e procedimentos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Diário Oficial da União, n. 180, p. 177, 21 set. 2022. Disponível em: <https://www.in.gov.br/web/dou/-/resolucao-rdc-n-752-de-19-de-setembro-de-2022-430784222>. Acesso em: 26 jan. 2024.
- [2] ARROYO, E. *et al.* Nanogels as Controlled Drug Release Systems for Coenzyme Q10 and Resveratrol for Cosmetic Application. **Journal of Nanoparticle Research?: An Interdisciplinary Forum for Nanoscale Science and Technology**, [S. l.], v. 23, n.p., 7 ago. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s11051-021-05243-z>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11051-021-05243-z#citeas>. Acesso em: 2 nov. 2023.
- [3] ASSALI, M.; ZAID, A. Features, applications, and sustainability of lipid nanoparticles in cosmeceuticals. **Saudi Pharmaceutical Journal**, [S. l.], v. 30, n. 01, p. 53-65, 1 jan. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2021.12.018>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S131901642100267X?via%3Dihub>. Acesso em: 6 nov. 2023.
- [4] AVADHANI, K. S. *et al.* Skin delivery of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and hyaluronic acid loaded nano-transfersomes for antioxidant and anti-aging effects in UV radiation induced skin damage. **Drug Delivery**, [S. l.], v. 24, n. 01, p. 61-74, 3 fev. 2017. DOI <https://doi.org/10.1080/10717544.2016.1228718>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10717544.2016.1228718>. Acesso em: 3 nov. 2023.
- [5] BARIL, M. B. *et al.* NANOTECNOLOGIA APLICADA AOS COSMÉTICOS. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 13, n. 1, n.p., 1 mar. 2012. DOI <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v13i1.30018>. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/30018>. Acesso em: 26 jan. 2024.
- [6] BASUDKAR, V. *et al.* A review of Anti-Aging Nanoformulations: Recent Developments in Excipients for Nanocosmeceuticals and Regulatory Guidelines. **Critical Reviews&trade in Therapeutic Drug Carrier Systems**, [S. l.], Begell House, v. 39, n. 03, p. 45-97, 1 jan. 2022. DOI [10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2021039544](https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.2021039544). Disponível em: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/3667c4ae6e8fd136,75f4530a3930b7ab,1e6d7e9823c82c09.html>. Acesso em: 9 nov. 2023.
- [7] BRUGÈ, F. *et al.* Nanostructured lipid carriers loaded with CoQ10: Effect on human dermal fibroblasts under normal and UVA-mediated oxidative conditions. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 455, n. 1-2, p. 348-56, 15 out. 2013. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.06.075>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517313005954?via%3Dihub>. Acesso em: 27 out. 2023.
- [8] CANTEIRO, E. L. O.; WECKERLIN, E. R.; OLIVEU, C. A. S. TRATAMENTOS PARA SINAIS DE ENVELHECIMENTO FACIAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **Revista Magsul de Estética e Cosmética**, [S. l.], n.p., 13 abr. 2022. Disponível em:

<https://magsulnet.magsul-ms.com.br/revista/index.php/rmec/article/view/64>. Acesso em: 24 jan. 2024.

[9] CARDOZA, C. *et al.* Emerging applications of nanotechnology in cosmeceutical health science: Latest updates. **Health Sciences Review**, [S. l.], v. 04, n.p., 1 set. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100051>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S277263202200040X?via%3Dihub>. Acesso em: 15 nov. 2023.

[10] CHAIYANA, W. *et al.* Dermal Delivery Enhancement of Natural Anti-Ageing Compounds from *Ocimum Sanctum* Linn. Extract by Nanostructured Lipid Carriers. **Pharmaceutics**, [S. l.], v. 12, n. 04, n.p., 29 mar. 2020. DOI <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12040309>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/4/309>. Acesso em: 15 nov. 2023.

[11] CHAVDA, V. P. *et al.* Sunscreens: A comprehensive review with the application of nanotechnology. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [S. l.], v. 86, n.p., 1 set. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.104720>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723005725?via%3Dihub>. Acesso em: 28 nov. 2023.

[12] DANGI, P. *et al.* Nanotechnology impacting probiotics and prebiotics: a paradigm shift in nutraceuticals technology. **International Journal of Food Microbiology**, [S. l.], v. 388, n.p., 2 mar. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2022.110083>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168160522005578?via%3Dihub>. Acesso em: 5 dez. 2023.

[13] ELSHEIKH, M. A. *et al.* Dual-effects of caffeinated hyalurosomes as a nano-cosmeceutical gel counteracting UV-induced skin ageing. **International Journal of Pharmaceutics: X** **5**, [S. l.], v. 05, n.p., 1 dez. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2023.100170>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590156723000142?via%3Dihub>. Acesso em: 26 out. 2023.

[14] FAO. **Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food; Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food**, Ontário, Canadá, Abr/Mai 2002. Disponível em: <https://www.fao.org/3/a0512e/a0512e.pdf>. Acesso em: 26 nov. 2023.

[15] FDA. **Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products**, FDA, Jul., 2014. Disponível em: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guidance-industry-safety-nanomaterials-cosmetic-products>. Acesso em: 27/11/2023.

[16] FERNANDES, A. *et al.* A systematic review of natural products for skin applications: Targeting inflammation, wound healing, and photo-aging. **Phytomedicine**, [S. l.], v. 115, n.p., 1 jul. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.154824>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S094471132300185X?via%3Dihub>. Acesso em: 3 nov. 2023.

[17] GARCELLA, P.; WIJAYA, T. H.; KURNIAWAN, D. W. Narrative Review: Herbal Nanocosmetics for Anti Aging. **JPSCR: Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research**, [S. l.], v. 08, n. 01, p. 63-77, 30 mar. 2023. DOI <https://orcid.org/0000-0003-4843-3756>. Disponível em: <https://jurnal.uns.ac.id/jpscr/article/view/57675>. Acesso em: 13 nov. 2023.

[18] GIACOBONE, C. C. **Caracterización de nanopartículas metálicas en productos cosméticos**. 2023. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biotecnologia) - Universidade de Oviedo, [S. l.], 2023.

[19] GLOBE, Newswire. **Anti-aging Cosmetics Market Projected to Attain USD 60,26 Bilion by 2026**: Extensive 125 - Page Research Report. Pune, India, 20 set. 2023. Disponível em: <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/9/20/2746186/0/en/Anti-aging-Cosmetics-Market-Projected-to-Attain-USD-60-26-Billion-by-2026-Extensive-125-Page-Research-Report.html>. Acesso em: 7 dez. 2023.

[20] GOSH, S. *et al.* Nanobiotechnological prospects of probiotic microflora: Synthesis, mechanism, and applications. **Science of The Total Environment**, [S. l.], v. 838, n. 03, n.p., 10 set. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.156212>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0048969722033095?via%3Dihub>. Acesso em: 4 dez. 2023.

[21] GOYAL, R. *et al.* Nanoparticles and nanofibers for topical drug delivery. **Journal of Controlled Release**, North America Part II, v. 240, p. 77-92, 28 out. 2016. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.10.049>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168365915302157?via%3Dihub>. Acesso em: 25 out. 2023.

[22] GUILHERME, T. J. F. *et al.* TOXINA BOTULÍNICA NA PREVENÇÃO DE RUGAS FACIAIS. **Revista Ibero- Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**, [S. l.], v. 8, n. 05, n.p., 1 maio 2022. DOI [doi.org/ 10.51891/rease.v8i5.5660](https://doi.org/10.51891/rease.v8i5.5660). Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/5660>. Acesso em: 25 jan. 2024.

[23] HAN, F. Nanoliposomes codelivering bioactive peptides produce enhanced anti-aging effect in human skin. **J. Drug Deliv. Sci. Technol.**, [S. l.], v. 57, n.p., 1 jun. 2020. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2020.101693>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224720301027?via%3Dihub>. Acesso em: 3 nov. 2023.

[24] HANUM, T. I. *et al.* Macadamia Nuts Oil in Nanocream and Conventional Cream as Skin Anti-Aging: A Comparative Study. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, Herbal Medicine in Pharmaceutical and Clinical Sciences, v. 07, n. 22, p. 3917-3920, 8 jan. 2024. DOI <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.533>. Disponível em: <https://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC7048368&blobtype=pdf>. Acesso em: 8 nov. 2023.

[25] HUERTA-MADROÑAL, M. *et al.* Antiaging properties of antioxidant photoprotective polymeric nanoparticles loaded with coenzyme-Q10. **Biomaterials Advances**, [S. l.], v. 145, n.p., 1 fev. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2022.213247>. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2772950822005246?via%3Dihub>. Acesso em: 31 out. 2023.

[26] IBGE. **Censo 2022: número de pessoas com 65 anos ou mais de idade cresceu 57,4% em 12 anos**. Agência IBGE Notícias: I. GOMES & V. BRITTO, 1 nov. 2023. Disponível em: <https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/38186-censo-2022-numero-de-pessoas-com-65-anos-ou-mais-de-idade-cresceu-57-4-em-12-anos>. Acesso em: 25 jan. 2024.

[27] JAN, H. *et al.* Biogenically proficient synthesis and characterization of silver nanoparticles (Ag-NPs) employing aqueous extract of *Aquilegia pubiflora* along with their in vitro antimicrobial, anti-cancer and other biological applications. **Journal of Materials Research and Technology**, [S. l.], v. 15, p. 950-68, 1 nov. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2021.08.048>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2238785421008735?via%3Dihub>. Acesso em: 16 nov. 2023.

[28] JIMÉNEZ-PÉREZ, Z. E. *et al.* Applications of *Panax ginseng* leaves-mediated gold nanoparticles in cosmetics relation to antioxidant, moisture retention, and whitening effect on B16BL6 cells. **Journal of Ginseng Research**, [S. l.], v. 42, n. 03, p. 327-33, 1 jul. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2017.04.003>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1226845316302391?via%3Dihub>. Acesso em: 1 nov. 2023.

[29] JUNCAN, A. M. *et al.* Advantages of Hyaluronic Acid and Its Combination with Other Bioactive Ingredients in Cosmeceuticals. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [S. l.], v. 26, n. 15, n.p., 22 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules26154429>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/15/4429>. Acesso em: 3 nov. 2023.

[30] KAUR, K.; RATH, G. Formulation and evaluation of UV protective synbiotic skin care topical formulation. **Journal of Cosmetic and Laser Therapy**, [S. l.], v. 21, n. 06, p. 332-342, 26 ago. 2019. DOI <https://doi.org/10.1080/14764172.2019.1658878>. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14764172.2019.1658878>. Acesso em: 5 dez. 2023.

[31] KENSY, B. S. *et al.* Avaliação da permeação transcutânea de formulações cosméticas contendo cafeína e *Centella asiatica* por meio de sistema de difusão vertical. **Revista Saúde (Sta. Maria)**, [S. l.], v. 47, n. 01, n.p., 22 mar. 2021. DOI 10.5902/2236583464020. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/64020>. Acesso em: 7 nov. 2023.

[32] KHEZRI, K.; SAEEDI, M.; DIZAJ, S. M. Application of nanoparticles in percutaneous delivery of active ingredients in cosmetic preparations. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [S. l.], v. 106, p. 1499-1505, 1 out. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.084>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218328713?via%3Dihub>. Acesso em: 29 out. 2023.

[33] KIM, K. *et al.* Skin Barrier-Enhancing, Antiwrinkle, and Antimelanogenic Effects of Probiotic Lysates Composed of Nucleotides. **Journal of the Korean Society of Cosmetology**, [S. l.], v. 27, n. 06, p. 1343-1350, 29 nov. 2021. DOI

<https://doi.org/10.52660/JKSC.2021.27.6.1343>. Disponível em: <https://www.e-jkc.org/journal/view.php?doi=10.52660/JKSC.2021.27.6.1343>. Acesso em: 4 dez. 2023.

[34] LEWINSKA, A. Design and Engineering of Green Nanoemulsions for Enhanced Topical Delivery of Bakuchiol Achieved in a Sustainable Manner: A Novel Eco-Friendly Approach to Bioretinol. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 22, n. 18, n.p., 18 set. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms221810091>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/18/10091>. Acesso em: 16 nov. 2023.

[35] MAIA, A. C. O. **Produção de cosméticos baseados no microbioma da pele**. Orientador: Ribeiro, B. D. 2021. 53 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Engenharia Química) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2021. DOI <http://hdl.handle.net/11422/14518>. Disponível em: <https://pantheon.ufrj.br/handle/11422/14518>. Acesso em: 4 dez. 2023.

[36] MANIKANIK, J. K.; JASWAL, S. Role of nanotechnology in the world of cosmetology: A review. **Materials Today: Proceedings**, International Conference on Advances in Materials Research - 2019, v. 45, p. 3301-3306, 1 jan. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2020.12.638>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214785320403554?via%3Dihub>. Acesso em: 3 nov. 2023.

[37] MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enferm**, [S. l.], v. 17, n. 04, n.p., 1 dez. 2008. DOI <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/tce/a/XzFkq6tjWs4wHNqNjKJLkXQ/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 25 out. 2023.

[38] MASCARENHAS-MELO, F. *et al.* Dermatological Bioactivities of Resveratrol and Nanotechnology Strategies to Boost Its Efficacy—An Updated Review. **Cosmetics (Basel)**, [S. l.], v. 10, n. 03, n.p., 24 abr. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/cosmetics10030068>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-9284/10/3/68>. Acesso em: 5 dez. 2023.

[39] MILOSHESKA, D.; ROSKAR, R. Use of Retinoids in Topical Antiaging Treatments: A Focused Review of Clinical Evidence for Conventional and Nanoformulations. **Advances in Therapy**, [S. l.], v. 39, n. 12, p. 5351-5375, 11 out. 2022. DOI <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02319-7>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02319-7>. Acesso em: 9 nov. 2023.

[40] MOTA, A. H. *et al.* Broad overview of engineering of functional nanosystems for skin delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, SFNano 2016 meeting, v. 532, n. 02, p. 710-728, 5 nov. 2017. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.07.078>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517317306816?via%3Dihub>. Acesso em: 30 out. 2023.

[41] NASIRI, M. I. *et al.* Nanoemulsion-based dissolving microneedle arrays for enhanced intradermal and transdermal delivery. **Drug Delivery and Translational Research**, [S. l.], v. 12, p. 881-896, 22 dez. 2021. DOI <https://doi.org/10.1007/s13346-021-01107-0>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13346-021-01107-0>. Acesso em: 29 nov. 2023.

- [42] PEREIRA, T. C.; LOBO, L. C.; ANDRADE, L. G. BENEFÍCIOS DO RESVERATROL PARA SAÚDE DA PELE. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação- REASE**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. N.P., 1 out. 2022. DOI <https://doi.org/10.51891/rease.v9i10.11910>. Disponível em: <https://periodicorease.pro.br/rease/article/view/11910>. Acesso em: 25 jan. 2024.
- [43] RAMOS-E-SILVA, M. Anti-aging cosmetics: Facts and controversies. **Clinics in Dermatology**, [S. l.], v. 31, n. 06, p. 750-758, 31 dez. 2013. DOI 10.1016/j.clindermatol.2013.05.013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24160281/>. Acesso em: 3 nov. 2023.
- [44] RASZEWSKA-FAMIELEC, M. *et al.* Nanoparticles for Topical Application in the Treatment of Skin Dysfunctions-An Overview of Dermo-Cosmetic and Dermatological Products. **International Journal of Molecular Sciences**, [S. l.], v. 23, n. 24, n.p., 1 dez. 2022. DOI <https://doi.org/10.3390/ijms232415980>. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/24/15980>. Acesso em: 28 nov. 2023.
- [45] SAKULWECH, S. *et al.* Preparation and characterization of nanoparticles from quaternized cyclodextrin-grafted chitosan associated with hyaluronic acid for cosmetics. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, [S. l.], v. 13, n. 05, p. 498-504, 1 set. 2018. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.05.006>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1818087617308346?via%3Dihub>. Acesso em: 3 nov. 2023.
- [46] SALVIONI, L. *et al.* The emerging role of nanotechnology in skincare. **Advances in Colloid and Interface Science**, [S. l.], v. 293, n.p., 1 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1016/j.cis.2021.102437>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0001868621000786?via%3Dihub>. Acesso em: 3 nov. 2023.
- [47] SAMSON, S. *et al.* Design and development of a nanoemulsion system containing copper peptide by D-optimal mixture design and evaluation of its physicochemical properties. **RSC Adv.**, [S. l.], v. 06, n. 22, p. 17845-17856, 2 fev. 2016. DOI <https://doi.org/10.1039/C5RA24379C>. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/RA/C5RA24379C>. Acesso em: 3 nov. 2023.
- [48] SANTOS, A. C. *et al.* Nanotechnological breakthroughs in the development of topical phytocompounds-based formulations. **International Journal of Pharmaceutics**, [S. l.], v. 572, n.p., 15 dez. 2019. DOI <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118787>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378517319308324?via%3Dihub>. Acesso em: 30 out. 2023.
- [49] SHARMA, A.; KUHAD, A.; BHANDARI, R. Novel nanotechnological approaches for treatment of skin-aging. **Journal of Tissue Viability**, [S. l.], v. 31, n. 03, p. 374-386, 1 ago. 2022. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2022.04.010>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0965206X22000481?via%3Dihub>. Acesso em: 30 out. 2023.
- [50] SOCIEDADE BRASILEIRA DE DERMATOLOGIA. **Sociedade Brasileira de Dermatologia destaca o papel da saúde durante o processo de envelhecimento**. [S. l.], 26

jul. 2018. Disponível em:  
<https://www.sbd.org.br/sociedade-brasileira-de-dermatologia-destaca-o-papel-da-saude-durante-o-processo-de-envelhecimento/>. Acesso em: 26 jan. 2024.

[51] SON, M. H.; PARK, S. W.; JUNG, Y. K. Antioxidant and Anti-Aging Carbon Quantum Dots Using Tannic Acid. **Nanotechnology**, [S. l.], v. 32, n. 41, n.p., 23 jul. 2021. DOI <https://doi.org/10.1088/1361-6528/ac027b>. Disponível em:  
<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6528/ac027b>. Acesso em: 6 nov. 2023.

[52] SOUAK, D. *et al.* Challenging Cosmetic Innovation: The Skin Microbiota and Probiotics Protect the Skin from UV-Induced Damage. **Microorganisms**, [S. l.], ano 936, v. 09, n. 05, p. n.p., 27 abr. 2021. DOI <https://doi.org/10.3390/microorganisms9050936>. Disponível em:  
<https://www.mdpi.com/2076-2607/9/5/936>. Acesso em: 5 dez. 2023.

[53] VEIGA, E. *et al.* Anti-aging peptides for advanced skincare: Focus on nanodelivery systems. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, [S. l.], v. 89, p. n.p., 19 out. 2023. DOI <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2023.105087>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1773224723009395?via%3Dihub>. Acesso em: 28 nov. 2023.

[54] WALL, M. M. Functional lipid characteristics, oxidative stability, and antioxidant activity of macadamia nut (*Macadamia integrifolia*) cultivars. **Food Chemistry**, [S. l.], v. 121, p. 1103-1108, 8 jan. 2010. DOI <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.01.057>. Disponível em:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0308814610001378?via%3Dihub>. Acesso em: 2 nov. 2023.

[55] ZHANG, S.; DUAN, E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. **Cell Transplantation**, [S. l.], v. 27, n. 05, p. 729-738, 1 mai. 2018. DOI <https://doi.org/10.1177/0963689717725755>. Disponível em:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0963689717725755>. Acesso em: 29 out. 2023.

[56] ZHANG, X. *et al.* Systematic Study of Resveratrol Nanoliposomes Transdermal Delivery System for Enhancing Anti-Aging and Skin-Brightening Efficacy. **Molecules (Basel, Switzerland)**, [S. l.], v. 28, n. 06, n.p., 17 mar. 2023. DOI <https://doi.org/10.3390/molecules28062738>. Disponível em:  
<https://www.mdpi.com/1420-3049/28/6/2738>. Acesso em: 2 nov. 2023.