

LILIANA PAREDES CARVALHO

**NANOTECNOLOGIA APLICADA À
DERMOCOSMÉTICA**

Dissertação de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas apresentada na
Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias/Escola de Ciências e
Tecnologias da Saúde

Orientadora: Prof.^a Doutora Catarina Pinto Reis

Co-orientadora: Prof.^a Doutora Patrícia Rijo

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E TECNOLOGIA

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

LISBOA

2018

LILIANA PAREDES CARVALHO

**NANOTECNOLOGIA APLICADA À
DERMOCOSMÉTICA**

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 05-04-2018, perante o júri, nomeado pelo Despacho de Nomeação nº447/2017 de 12 de dezembro, com a seguinte composição:

Presidente: Prof.^a Doutora Patrícia Mendonça Rijo
Arguente: Prof.^a Doutora Catarina Oliveira Silva
Orientador: Prof.^a Doutora Catarina Pinto Reis
Vogal: Prof.^a Ana Mirco (Especialista ULHT)
Vogal: Prof.^a Maria Dulce Santos (Especialista ULHT)

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

LISBOA

2018

Agradecimentos

A realização desta dissertação apenas foi conseguida com o enorme apoio e consideração da minha orientadora, Professora Doutora Catarina Pinto Reis, agradeço toda a sua disponibilidade e sabedoria. Aproveito também para enaltecer o fato de ter escolhido este tema de dissertação devido a todo o empenho e competência demonstrado pela Professora Doutora Catarina Reis nas aulas que decorreram ao longo da Licenciatura e Mestrado.

Dirijo um agradecimento profundo aos meus pais, que sempre me apoiaram, não só neste percurso académico como em tudo na vida. Por me terem sempre permitido escolher o meu caminho.

Não poderia deixar de fazer um agradecimento muito especial ao Valter Neto, por todos estes anos de paciência, ajuda e apoio. Por todos os dias e noites, por todos os sorrisos e lágrimas. Obrigada.

Resumo

A Nanotecnologia é uma ciência com uma abordagem revolucionária que desenvolve produtos e processos tecnológicos em nanoescala. Oferece a oportunidade destas partículas serem transportadas seletivamente para locais alvo, melhorando a biodisponibilidade dos fármacos e reduzindo a sua toxicidade e efeitos colaterais.

A administração cutânea de fármacos tem vindo a tornar-se numa estratégia importante para superar aspetos indesejados relacionados com as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos. A pele é uma via de administração que apresenta várias vantagens mas que se depara consecutivamente com a mesma dificuldade, a impermeabilidade parcial da pele, devido às várias camadas da pele que formam uma barreira à penetração de fármacos, sendo que apenas uma pequena fração da dose atinge o alvo. Desta forma, têm vindo a ser desenvolvidos métodos para uma melhor penetração na pele.

Esta presente Dissertação de Mestrado tem como principal objetivo relatar sumariamente as diferentes estratégias usadas para promover a absorção cutânea de fármacos, identificando as principais barreiras, vantagens e os produtos de sucesso alcançados até ao momento presente.

Palavras-chave: Administração cutânea, Pele, fármacos, Nanotecnologia.

Abstract

Nanotechnology is a science with a revolutionary approach that develops technological products and processes at the nanoscale. It offers the opportunity for these particles to be transported selectively to target sites, improving the bioavailability of the drugs and reducing their toxicity and side effects.

Cutaneous administration of drugs has become an important strategy for overcoming unwanted aspects related to the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of the drugs. Skin is a route of administration which has several advantages but which faces the same difficulty, limited permeability of the skin, due to the various layers of the skin that form a barrier to the penetration of drugs, and only a small fraction of the dose reaches the target. In this way, methods for better skin penetration have been developed.

This master thesis has as main objective to briefly report the different strategies used to promote cutaneous absorption of drugs, identifying the main barriers, advantages and the most representative products of success until this date.

Key words: Topical and transdermal administration, Skin, drugs, Nanotechnology.

Abreviaturas

Da	Daltons
EMA	Agência Europeia do Medicamento
ETPN	Plataforma Tecnológica Europeia de Nanomedicina
EU	União Europeia
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (Estados Unidos da América)
HA	Ácido hialurónico
NLC	Transportadores lipídicos nanoestruturados
NPs	Nanopartículas
Nm	Nanómetros
PEG	Poli(etil)enoglicol
SC	Estrato córneo
SLN	Nanopartículas lipídicas sólidas
TiO₂	Dióxido de titânio
UV	Ultravioleta
ZnO	Óxido de zinco

ÍNDICE GERAL

Resumo.....	iv
<i>Abstract</i>	v
Abreviaturas.....	vi
Índice de figuras.....	x
Índice de tabelas.....	xi
Capítulo 1 – Introdução.....	1
Capítulo 2 – Pele	
a. Aspetos gerais.....	5
b. Anatomia e fisiologia da pele.....	6
c. Vias de permeação de fármacos e ativos na pele.....	7
d. Modelos <i>in vitro</i> para avaliação da permeação.....	8
e. Possíveis estratégias que visam aumentar a permeação cutânea.....	9
f. Administração transdérmica e tópica.....	14
Capítulo 3 – Nanotecnologia aplicada a pele	
a. Enquadramento histórico.....	15
b. Nanotecnologia e Nanomedicina.....	15
c. Principais métodos de preparação de NPs.....	18
d. Tipos de sistemas de veiculação de NPs.....	19
1. NPs poliméricas, em especial, as nanocápsulas.....	19
2. Lipossomas e Micelas.....	22

3.	Niossomas.....	25
4.	Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) e nanopartículas sólidas nanoestruturadas (NLC).....	25
5.	Fulerenos.....	27
6.	Transferossomas.....	28
7.	Etossomas.....	29

Capítulo 4 – Aplicação da Nanotecnologia a produtos cosméticos

a)	Nanocosméticos.....	31
b)	Legislação aplicada aos cosméticos e nanocosméticos.....	34
c)	Nanocosméticos comercializados.....	36
d)	Exemplos de substâncias farmacológica e cosmetologicamente ativas e nanomateriais	
1.	Coenzima Q10.....	37
2.	Ácido hialurónico.....	38
3.	Dióxido de titânio (TiO ₂) e óxido de zinco (ZnO).....	38
e)	Rotulagem de cosméticos e nanocosméticos	
1.	Legislação.....	40
2.	Exemplo de um rótulo de nanocosméticos.....	43

Capítulo 5 – Discussão

a)	Questões Ambientais.....	43
b)	Questões Éticas.....	44
c)	Questões de Segurança.....	46
d)	Questões Regulamentares.....	49

Capítulo 6 – Conclusão e perspectivas

a)	Perspetivas futuras.....	52
b)	Conclusão.....	53

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem esquemática da estrutura da epiderme, derme e hipoderme.

Figura 2 - Câmara de difusão *in vitro* para testar a permeação de nanopartículas através da pele.

Figura 3 – Representação da sonoforese na libertação de um fármaco na corrente sanguínea.

Figura 4 – Representação da iontoforese na libertação de um fármaco para a corrente sanguínea.

Figura 5- Esquema de microdermabrasão em contato com o SC, mostrando o choque de partículas abrasivas sobre a superfície cutânea, levando ao seu dano mecânico e remoção de partículas.

Figura 6 – Conceção básica de dispositivos de administração de fármacos por microagulhas.

Figura 7 – Representação da eletroporação na libertação de um fármaco na corrente sanguínea.

Figura 8 – Ilustração do método físico *Top-down* e do método químico *Bottom-up* na síntese de nanoestruturas.

Figura 9 – Esquema representativo das diferenças entre as nanoesferas, nanocápsulas, NLC, e NPs lipídicas.

Figura 10 – Representação da organização esférica de uma micela (esquerda), um lipossoma (centro) e uma bicamada lipídica (direita).

Figura 11 - Interação célula-lipossoma.

Figura 12 - Estrutura do fulereno.

Figura 13 - Representação esquemática de transferossomas (A) e etossoma (B).

Figura 14 - Aplicação de dois protetores solares. ZnO *standard* (nano) no lado esquerdo e ZnO micronizado no lado direito.

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 - Áreas promissoras na investigação de Nanodermatologia.

Tabela 2 - Tabela geral sobre tipos de nanossistemas e as suas principais características.

Tabela 3 - Vantagens das nanoemulsões em relação às emulsões tradicionais.

Tabela 4 - Nanocápsulas no mercado de cosméticos.

Capítulo I. Introdução

O grande desenvolvimento proposto para a área da Nanotecnologia é o desenvolvimento de substâncias ou mesmo produtos na nanoescala com propriedades otimizadas em relação ao material inicial.¹ As nanopartículas (NPs) têm sido estudadas nas suas várias vertentes com o intuito de aumentar a eficácia do tratamento e especificidade. O desenvolvimento e aplicação da Nanotecnologia em áreas como a veiculação de fármacos apresentam a possibilidade de alterar por completo o tratamento de várias doenças.^{2,3} A Indústria Farmacêutica tornou-se cada vez mais interessada em avanços nanotecnológicos porque estes sistemas fornecem vantagens, tais como, sistemas de veiculação de fármacos com libertação modificada e o potencial para desenvolver novas formulações que anteriormente não eram possíveis e vieram oferecer novas ferramentas para explorar doenças, tais como, imagem e aplicações de diagnóstico.^{2,4,5}

Em 2009, a Comissão Europeia sugeriu que todas as atividades relacionadas com a investigação e desenvolvimento da Nanotecnologia devem focar-se no impacto sobre os benefícios de saúde e comercialização. Este tipo de abordagem proactiva na investigação em Nanomedicina indica um crescente interesse da União Europeia, também explícito através das oportunidades de financiamento que colocou à disposição da Nanomedicina.³

Para uma investigação e desenvolvimento coerentes e com sucesso é essencial que a eficácia e segurança dos produtos a comercializar sejam comprovadas. Em todos os processos de investigação existem obstáculos a ultrapassar, tais como, a falta de *guidelines* específicas orientadoras relativas ao controlo de qualidade e a separação ou mesmo eliminação de nanoestruturas indesejadas, como por exemplo matérias-primas, ou outros exemplos, tais como, problemas de estabilidade, aumento da taxa de produção, a reprodutibilidade de lote para lote em relação à distribuição de tamanho de partícula, carga, porosidade e massa, os altos custos de fabrico, a falta de conhecimento sobre a relação entre nanossistemas e células (por exemplo ao nível da toxicidade), otimização para um potencial terapêutico máximo, relativa escassez de fundos de risco, a relutância da indústria no investimento em nanoterapêuticas, relativa imprevisibilidade

da Agência Europeia do Medicamento (EMA) no que respeita à falta de linhas de orientação de Segurança e Regulamentação relativa à nanoterapêutica e foco dos meios de comunicação nos pontos negativos dos nanomateriais, muitas vezes sem evidência científica clara.^{3,6}

As NPs com características físicas e químicas facilmente ajustáveis podem proteger eficazmente fármacos instáveis da degradação e desnaturação; podem diminuir os efeitos secundários tóxicos de fármacos através de uma libertação controlada e aumentar a penetração cutânea de fármacos através da pele.^{5,7} No caso da Nanotoxicologia, esta pretende identificar as propriedades físico-químicas das partículas que são suscetíveis de ter efeitos tóxicos sobre o sistema biológico.⁸

O comportamento *in vivo* das NPs é um fator importante para a análise da sua toxicidade e para se estabelecer a sua eficácia no sistema biológico. As NPs administradas localmente geralmente permanecem nesse ambiente por um longo período de tempo e assim, o seu potencial efeito toxicidade em tecidos não alvo será minimizado.⁸ Em contraste com os nanomateriais implantados localmente que têm restringido a biodistribuição, as NPs sistemicamente administradas têm diferentes propriedades farmacocinéticas. A biodistribuição e a farmacocinética de NPs são dependentes de fatores físicos inter-relacionados e de fatores biológicos. Alguns dos principais fatores que determinam as propriedades farmacocinéticas são: o tamanho, a morfologia, características de superfície, geometria e a natureza do revestimento.⁸ À semelhança com outras formas farmacêuticas convencionais, a atividade farmacológica das NPs é igualmente avaliada em termos de: absorção, distribuição, metabolismo e excreção.^{8,9} A distribuição de agentes terapêuticos é caracterizada por numerosos desafios, incluindo má absorção, baixa penetração nos tecidos alvo e disseminação não-específica em órgãos, levando à toxicidade ou à baixa exposição aos fármacos.¹⁰ Compreender como a composição das nanoformulações e propriedades físico-químicas influenciam a distribuição do fármaco é de grande importância. Uma ferramenta farmacológica útil para simular a distribuição de nanoformulações é representada por um modelo farmacocinético baseado na fisiologia (PBPK), o qual integra dados do sistema relacionando a população de interesse com o fármaco/NPs através de uma descrição matemática da ADME.¹⁰ A aplicação de modelos PBPK na Nanomedicina está numa fase muito inicial e caracteriza-se por vários desafios. O modelo PBPK tem o

potencial de melhorar a nossa compreensão dos mecanismos subjacentes à nanoformulação e permite uma determinação mais rápida e precisa da sua cinética. A farmacocinética de medicamentos pode ser impedida por vários fatores, incluindo a má absorção, baixa permeabilidade em tecidos alvo e elevada depuração. A insolubilidade de fármacos, resultando numa baixa biodisponibilidade, continua a ser uma grande preocupação para os programas de desenvolvimento de medicamentos na indústria farmacêutica.¹⁰ O modelo PBPK é uma técnica que visa simular a distribuição de fármacos através da combinação de dados do sistema que descrevem uma população de interesse (por exemplo, dados demográficos, fisiologia, anatomia e genética) com os dados *in vitro* do fármaco (por exemplo, permeabilidade de Caco-2, ligação às proteínas, depuração intrínseca, lipofilicidade) através de uma descrição matemática de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação (ADME).¹⁰ Este modelo dá-nos uma visão completa de todos os processos fisiológicos e anatómicos envolvidos na distribuição de fármacos, oferecendo a oportunidade de identificar as determinantes importantes da farmacocinética.¹⁰

Para formulações convencionais, a absorção pode ser simulada considerando a interação dinâmica entre a dissolução, a permeabilidade passiva e a afinidade/atividade de enzimas metabólicas e transportadores. A distribuição do fármaco é simulada através da avaliação dos volumes de tecido e a difusão de fármacos para os tecidos, o que é influenciado pelas propriedades físico-químicas.¹⁰

O desenvolvimento do modelo PBPK para a Nanomedicina é caracterizado por vários desafios, principalmente por causa da compreensão parcial dos processos moleculares que regulam a distribuição das NPs.¹⁰

Os sistemas de distribuição de nanoformulações têm o potencial para melhorar radicalmente a farmacocinética dos fármacos.¹⁰ No entanto, a eficácia e toxicidade dos fármacos também pode ser influenciada negativamente pela distribuição das nanoformulações: a insuficiente absorção e difusão para os tecidos pode comprometer a atividade do fármaco, enquanto que a acumulação excessiva de nanoformulação pode conduzir a uma toxicidade específica para os tecidos.¹¹

Consequentemente, a compreensão das interações entre nanoformulações e o corpo humano é de grande relevância para futuras estratégias de tratamento, e uma

investigação aprofundada dos processos de regulação de nanoformulações é essencial para uma otimização eficaz de nanoformulações seguras para uma distribuição do fármaco.^{10,11}

Ao contrário de muitos dos produtos químicos que são usados em processos industriais, a maioria dos nanomateriais são examinados em termos de toxicidade na fase pré-mercado.¹² A identificação de propriedades que poderia potencialmente levar a efeitos adversos em seres humanos e do ambiente tem, em alguns casos ajudado a moldar medidas de controlo e formular limites de exposição.¹² Infelizmente, para a maioria dos outros nanomateriais, existe uma quantidade significativa de incertezas em dados gerados a partir de estudos de toxicologia controlados, devido à não padronização de metodologias, tornando difícil para os órgãos reguladores para terem decisões rápidas.¹² Existe assim, uma necessidade urgente de melhorar e harmonizar os métodos e medidas para facilitar um futuro melhor tomando uma decisão.¹²

Foi reconhecido que as ferramentas de toxicologia convencionais para a triagem da segurança para a rápida lista de nanomateriais têm limitações inerentes.¹² Como tal, há uma demanda crescente para a segurança e estratégias de triagem que poderiam ser adotadas pelas indústrias durante a fase de desenvolvimento do produto para que as chances de passagem nos testes toxicológicos posteriores sejam elevadas, a fim de que mais cedo os investimentos não sejam desperdiçados.¹²

Capítulo II. A Pele

Aspetos gerais

A pele humana funciona como uma ótima e eficaz barreira, muito devido à sua camada de estrato córneo (SC), mas não só, pois funciona também como uma via de distribuição terapêutica.⁷ A permeação de fármacos por via da pele pode ser realizada pela via intercelular, intracelular e transapendacial, resultando em ação tópica ou transdérmica.⁷ Antes de um ativo atingir o fluxo de sangue e ter a sua ação sistémica, ele deve primeiro ser absorvido através da pele, permear a camada córnea e as camadas subsequentes da epiderme para atingir a derme.¹³ Os produtos cosméticos não pretendem ter uma ação sistémica, mas a maioria tem de fornecer uma maior penetração através das camadas da epiderme.¹³ Estudos recentes têm demonstrado que as NPs com base em sistemas de libertação tópica podem ser bem sucedidos no tratamento de doenças dermatológicas, tais como, psoríase, dermatite de contato e cancro de pele.⁷

Três mecanismos são sugeridos para a permeação do soluto no SC:

- Permeação transfolicular - através dos folículos pilosos e ductos de cabelo sudoríparos – várias investigações estabeleceram que a via transfolicular é uma via com uma penetração significativa para muitos compostos.
- Permeação transcelular - os ativos passam diretamente através das corneócitos e da matriz lipídica intercelular.
- Permeação intercelular - os ativos difundem em torno dos corneócitos, que estão na matriz lipídica.¹³

A permeação através da pele intacta é muito difícil para moléculas maiores do que 200-350Da, o tamanho máximo considerado é 400Da.¹³ A maioria das publicações estima que os poros hidrofílicos têm um diâmetro médio de 0,4 e 36,0 nm. Como a maioria das moléculas de permeação passiva atravessam a pele por estes microcanais intercelulares, diferentes técnicas têm sido propostas para melhorar essa via e mudar a arquitetura molecular representada pelos corneócitos e pelas muitas camadas lipídicas intercelulares.¹³

Anatomia e fisiologia da pele

A pele é o maior órgão do corpo com uma área de superfície de cerca de 1,2-1,3m² e uma espessura de menos de 2mm. A estrutura da pele dos mamíferos é composta principalmente por três camadas distintas: a epiderme, derme e hipoderme tal como ilustra a Figura 1.¹⁴ A camada mais externa da pele, o SC é a barreira limitativa da difusão. O SC é composto por lípidos incluindo ceramidas, triglicéridos, colesterol e ácidos gordos livres. A camada da derme é composta de elastina e fibras de colagénio que fornecem suporte mecânico da pele. É altamente vascularizada e permeável a solutos. Os apêndices na pele tais como os folículos pilosos, glândulas sebáceas e sudoríparas também são encontrados nesta camada. Todas estas camadas proporcionam uma barreira defensiva para o meio ambiente externo.¹⁵

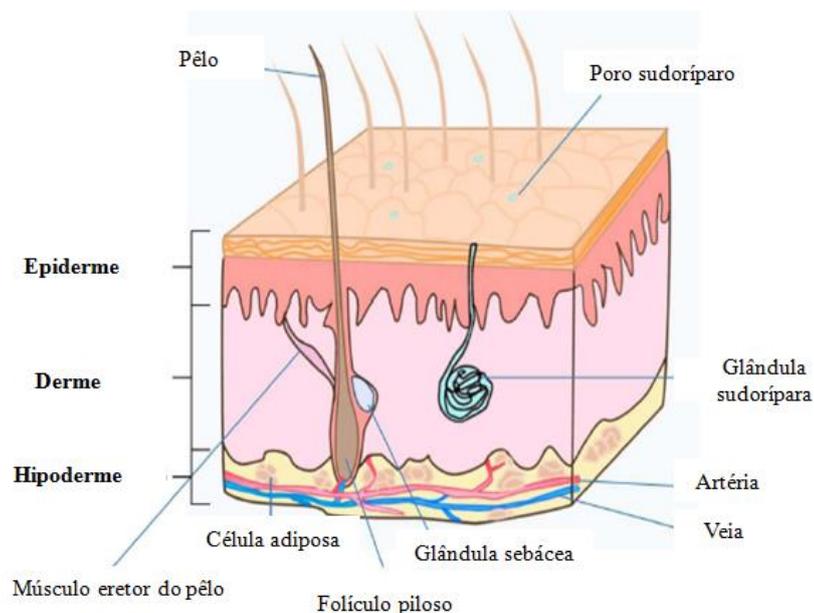


Figura 1 – Imagem esquemática da estrutura da epiderme, derme e hipoderme.⁷

Os fármacos podem atravessar barreiras da pele através da penetração cutânea em que podem atingir o SC, ou através da permeação cutânea em que as substâncias podem atingir a derme. A escolha da composição da forma farmacêutica é fundamental para adequada permeação de substâncias ativas na pele, que podem ocorrer por difusão do ativo atravessando o meio intercelular ou através do meio transcelular. Além disso, pode

haver permeação através dos apêndices da pele (folículo piloso e glândulas sudoríparas).^{15,16}

Um fator de restrição para a penetração de NPs em todo o percurso é a elevada resistência intracelular à difusão para partículas maiores do que 5 nm. Assim, teoricamente, para as NPs maiores que 5 nm, o percurso através do folículo piloso pode representar a via de penetração predominante. Este ponto de vista pode, no entanto, ser contestado no caso da barreira da pele estar comprometida, o qual pode ocorrer devido a fatores intrínsecos e ambientais. Por exemplo, uma das principais características de uma doença inflamatória da pele, tal como a dermatite atópica, é a barreira da pele danificada. Além disso, a exposição a substâncias químicas irritantes da pele, tais como, detergentes e solventes orgânicos em ambiente de trabalho também pode levar a um aumento da permeabilidade da pele. Recentemente foi demonstrado que, em contraste com a barreira da pele intacta, a pele comprometida permite a penetração de NPs de 15 nm.¹⁷ Recentemente, a Nanotecnologia tem sido proposta como uma estratégia para diminuir a irritação e alergenicidade das substâncias ativas após a aplicação na pele, controlando a velocidade de libertação da substância irritante e evitando o contato direto entre a substância e a pele, pois as NP não permeiam mas sim penetram no SC.¹⁸

Vias de permeação de fármacos e ativos na pele

As vias de permeação cutâneas são:

a) através do SC pelas vias inter- e intracelular seguindo pela epiderme e derme através de difusão, ou

b) através da via apendacial.^{7,19}

O conteúdo específico, composição e estrutura dos lípidos do SC inibe seletiva e eficazmente a permeação de fármacos.^{7,19,20} De uma forma geral, nem todos os compostos podem penetrar através da barreira do SC, pois, os compostos com moderada lipofilia (coeficiente octanol-água entre 10 e 1000) e o peso molecular inferior a 500 Da são capazes de atravessar o SC e penetrar nas camadas mais profundas da pele.⁷

Nas últimas três décadas têm sido estudadas várias formas de superar a barreira cutânea. Nos sistemas transdérmicos de distribuição de fármacos é sempre um desafio

alcançar taxas de permeação estáveis e prolongadas, uma vez que as concentrações do fármaco dissolvido na matriz têm de ser elevadas. Várias tentativas têm sido relatadas para melhorar a permeabilidade de compostos fracamente solúveis usando sistemas supersaturados. No entanto, devido aos desafios termodinâmicos, há uma tendência elevada para o fármaco nuclear imediatamente após se fazer a formulação ou mesmo durante o armazenamento.^{20,21}

Apesar dos esforços de pesquisa e desenvolvimento, apenas um número limitado de fármacos pode ser administrado por via tópica, devido a várias limitações.²¹ Uma das razões é a limitação na permeação de concentrações eficazes de fármacos através da barreira da pele para a ação terapêutica pretendida. O desafio da permeação torna-se mais pronunciado no caso de moléculas de fármaco pouco solúveis. Embora estas moléculas devam possuir as taxas de permeação aumentadas devido à sua mais elevada lipofilicidade, a taxa de libertação do fármaco torna-se limitante da velocidade para estes compostos.²¹

Recentemente, a Nanotecnologia tem sido amplamente explorada para a importância da permeação de fármacos por via transdérmica. Os fatores cruciais que precisam ser considerados para a formulação do projeto incluem a carga do fármaco, a sua estabilidade, a capacidade de ampliação e, um dos mais importantes, o fator da permeabilidade.²¹ Estudos recentes utilizando partículas de tamanho menor forneceram novas informações acerca da correlação entre o tamanho da partícula e a via de permeação na pele.^{20,21}

Modelos *in vitro* para avaliação da permeação

Para a determinação da absorção cutânea de produtos químicos, várias orientações foram estabelecidas por determinarem o tipo de membrana, espécie e protocolo experimental. No entanto, especificamente para as NPs, não existem tais diretrizes específicas. Os modelos *in vitro* diferem no tipo de membrana (pele de espessura total *versus* pele dermatomizada), nas espécies (humana *versus* pele de animal), veículos e tipo de célula de difusão, o que dificulta a comparação e a interpretação dos resultados.¹⁷

Os estudos *in vitro* sobre a penetração cutânea de NPs foram realizados usando quer uma célula estática de Franz, quer células de difusão de fluxo contínuo. Em ambos os sistemas, a membrana de pele é fixada entre duas câmaras, uma das quais contém um veículo suplementado com o fármaco ou ativo a ser investigado (câmara dadora) e o outro um fluido recetor (câmara recetora), tal como ilustra a Figura 2.¹⁷

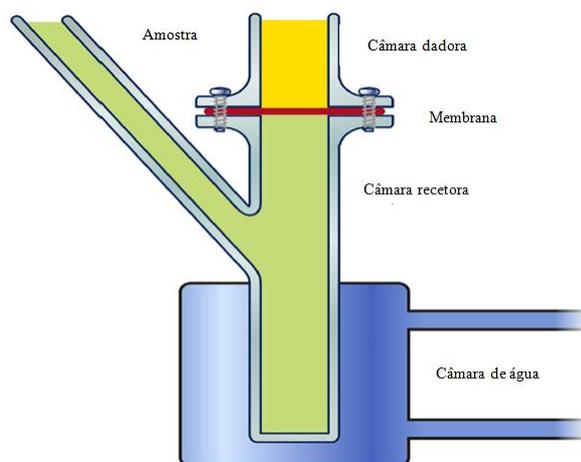


Figura 2 – Câmara de difusão *in vitro* para testar a permeação de NPs através da pele.¹⁷

A escassez de dados humanos *in vivo* dificulta a avaliação adequada dos modelos. A grande maioria dos estudos *in vitro* é focada em NPs de TiO₂ e de ZnO encontrados em protetores solares. Uma das desvantagens dos ensaios *in vitro* é que a duração da exposição é limitada a 24h, embora as exposições a longo prazo iriam mais de encontro à realidade.¹⁷

Possíveis estratégias que visam aumentar a permeação cutânea

Para ocorrer um aumento da permeação cutânea é essencial uma melhoria da penetração passiva, o que implica uma otimização da formulação e transporte de fármacos para aumentar o fluxo.⁷ As estratégias para a melhoria da penetração cutânea passiva incluem o aumento do coeficiente de difusão e a solubilidade do fármaco na pele adicionando à formulação promotores de permeação ou a utilização de uma mistura eutética.⁷

Promotores de permeação de natureza química

Os principais promotores químicos de permeação incluem álcoois, sulfóxidos e ácidos gordos. Podem causar transtorno temporário na estrutura intercelular dos lípidos do SC e reduzir a resistência da pele. Também é possível utilizar uma abordagem de supersaturação usando transportadores de tamanho nano.^{7,22,23}

Promotores de permeação de natureza física

Para moléculas polares e hidrofílicas de elevado peso molecular (>500 Da), tais como, DNA plasmídico, péptidos e vacinas, os métodos potenciadores da permeação cutânea passiva não são suficientes. Os métodos físicos consistem na aplicação de métodos elétricos, tais como ultrassom (sonoforese e iontoforese), microagulhas, microdermabrasão e eletroporação, que envolvem uma alteração direta da pele para promover a permeação dos fármacos. Os métodos físicos para promover a permeação cutânea envolvem a aplicação de técnicas para libertar fármacos através da pele e/ou alterar diretamente o órgão, modificando a sua propriedade de barreira.^{22,24,25}

Sonoforese

A sonoforese é uma técnica que pode ser facilmente combinada com outros métodos transdérmicos que utiliza os ultrassons como potenciador físico, na permeação sistémica de substâncias farmacologicamente ativas através da pele, independentemente das suas características farmacológicas. Estudos realizados têm demonstrado que, o aumento da permeabilidade transdérmica a diversos compostos terapêuticos, ocorrem essencialmente a baixas frequências. A sonoforese funciona a frequências na gama de 20 kHz a 16 MHz e a uma intensidade de até 14 W/cm². Esta fonte emite ondas mecânicas na camada superficial do corpo, causando um aumento do metabolismo local, e conseqüente aumento da circulação, rearranjo e extensibilidade das fibras de colagénio, potencializando assim a penetração de substâncias ativas no SC, como ilustra a Figura 3.²⁶ Nos sistemas terapêuticos transdérmicos o uso de energia ultrassónica (em baixa frequência) altera a camada lipídica do SC por desagregação, ou seja, as ondas mecânicas emitidas nas cavidades vazias, aumentam o volume livre do SC, e assim

ocorre um aumento da penetração do fármaco no tecido. O uso da sonoforese tem sido amplamente utilizada na administração transdérmica de fármacos, como no caso do fentanilo, em situações de dor pós-cirúrgica ou de cancro, a cafeína como estimulante, a heparina no tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso, o cetoprofeno como anti-inflamatório e a insulina em doentes com diabetes.^{22,24,25}

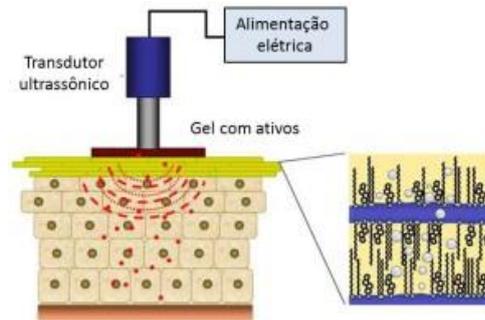


Figura 3 – Representação da sonoforese na libertação de um fármaco para a corrente sanguínea.²⁶

Iontoforese

A iontoforese é uma técnica não invasiva, baseada na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade, de forma a aumentar a permeação de uma grande variedade de fármacos através das membranas biológicas, em direção à corrente sanguínea, como ilustra a Figura 4. O aumento de permeação dos fármacos através das membranas, está relacionado tanto com as suas características físico-químicas, como, com a combinação do transporte de moléculas de fármacos pelo mecanismo de eletromose e eletrorrepulsão.²⁵

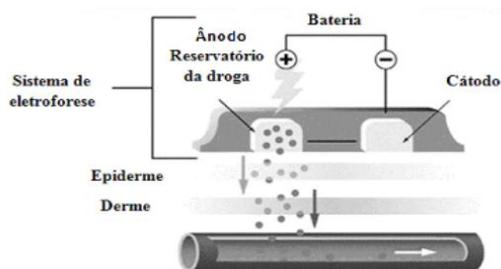


Figura 4 - Representação da iontoforese na liberação de um fármaco para a corrente sanguínea. Figura adaptada de trabalho publicado anteriormente ²⁵.

Microdermabrasão

A microdermabrasão é outro método físico utilizado para promover a permeação de fármacos através da pele por remover o SC com micropartículas abrasivas durante a aplicação tópica. Trata-se de um método aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e divulgado desde 1985 para aplicação clínica no tratamento de cicatrizes, acne e outras terapêuticas dermatológicas. ²⁵ O procedimento de microdermabrasão consiste na aplicação direta sobre a pele de um equipamento mecânico que gera pressão negativa e pressão positiva em simultâneo, em que são utilizados microgrânulos de óxido de alumínio (100 a 140 microns), quimicamente inertes, colocados pela pressão positiva sobre a superfície cutânea a uma velocidade susceptível de controlo, provocando erosão nas camadas da epiderme, sendo, ao mesmo tempo, absorvidos pela pressão negativa os restantes microcristais e células corneias em disjunção, como verificamos na Figura 5. ^{25, 27}

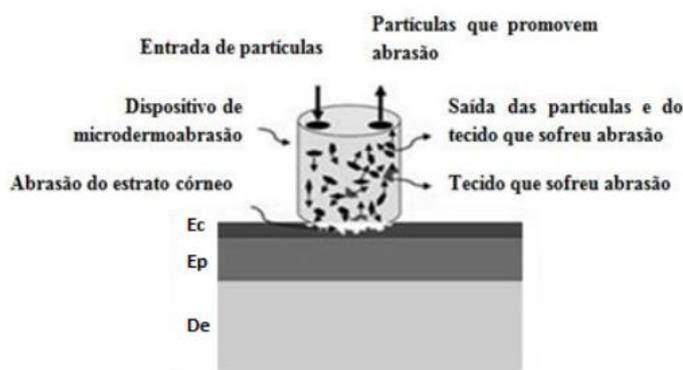


Figura 5 - Esquema de microdermoabrasão em contato com o SC, mostrando o choque de partículas abrasivas sobre a superfície cutânea, levando ao dano mecânico e remoção das partículas. Ec significa “Extrato córneo”, Ep epiderme, e finalmente, De derme.²⁷

Microagulhas

Uma alternativa adicional para a promoção da permeação cutânea que consegue ultrapassar a barreira do SC é o método de microagulhas revestidas, que permite a administração de fármacos, peptídeos, antigénios e ADN de forma eficiente através da pele, criando poros para permitir a entrega transcutânea, o que resulta num aumento na penetração. A utilização é simples, indolor e com vantagens adicionais de fabricação conveniente, distribuição e eliminação de fármacos. As microagulhas têm, geralmente, um micrometro de diâmetro, com intervalo de 1-100 micrometros de comprimento, e são fabricadas com diversos materiais, tais como metais, silício, dióxido de silício, polímeros e vidro. As agulhas com ou sem centro de canais ocos são colocadas na superfície da pele para que elas penetrem no SC e epiderme sem alcançar as terminações nervosas presentes na derme superior, como ilustra a Figura 6.^{25, 27}

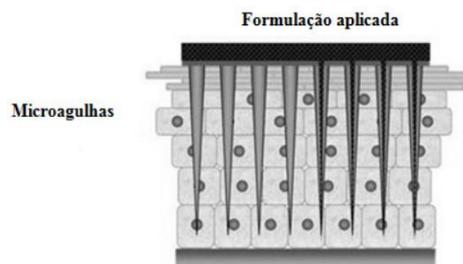


Figura 6 - Concepção básica de dispositivos de administração de fármacos por microagulhas. ²⁵

Eletroporação

A eletroporação é um método físico, não invasivo, que surgiu recentemente e não causa alteração da estrutura biológica ou da função da célula alvo. Consiste na aplicação de impulsos elétricos de curta duração (microsegundos a milissegundos) e de alta tensão (100V), que ultrapassam a barreira da membrana celular, promovendo um rearranjo estrutural da membrana, tornando-a permeável a moléculas exógenas presentes no meio externo, devido à formação transitória de poros aquosos (aquaporinas) na bicamada lipídica. A eficácia do transporte de fármacos por este método depende, dos parâmetros elétricos (frequência do pulso elétrico, formato da onda e intensidade do campo elétrico), e das propriedades físico químicas do fármaco, como apresenta a Figura 7. Além disso, o uso da eletroporação, sozinha ou em combinação com outros métodos, aumenta o alcance dos fármacos (pequenas ou macromoléculas, lipofílicos ou hidrofílicos, moléculas polarizadas ou neutras), por via transdérmica. Para além da permeabilidade dos fármacos, este processo permite também um controlo químico na troca de fluídos fisiológicos no processo inflamatório, diminuindo desta forma as dores crónicas. ²⁶

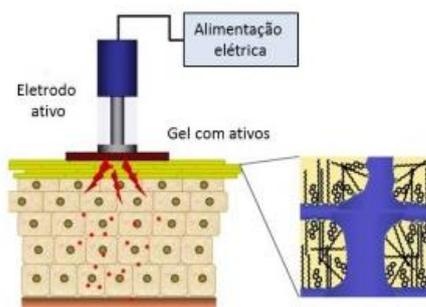


Figura 7– Representação da eletroporação na liberação de um fármaco para a corrente sanguínea.²⁶

Administração transdérmica e tópica

Nos últimos anos, a administração transdérmica tem ganhado um grande ênfase pois apresenta algumas vantagens e estas tornam-se ainda mais significativas quando estão em causa doenças de pele em que a aplicação tópica aumenta significativamente e ajuda a reduzir a toxicidade sistêmica.²⁸ Na realidade, as vias tópica e transdérmica apresentam vantagens únicas quando comparadas com outras vias de administração de fármacos. No caso das doenças de pele, é possível direcionar a liberação tópica diretamente para o local em que as células ou tecidos se encontram.²⁸ É evitado um pico de concentração de fármaco ao nível do plasma. Além disto existe uma melhor adesão à terapêutica por parte do doente.⁷ Devido ao menor risco de efeitos colaterais sistêmicos, o tratamento tópico de doenças de pele parece ser favorável, mas o SC neutraliza a penetração e permeação na pele viável.²⁹ A via transdérmica oferece várias vantagens sobre as formas de dosagem incluindo a duração prolongada da atividade, evitar o metabolismo de primeira passagem pelo fígado, minimização da dor, redução dos efeitos colaterais, redução das flutuações das concentrações de sangue e possível liberação prolongada do fármaco.⁵ Como qualquer outra via de administração, a via transdérmica apresenta limitações. Uma das suas limitações é a baixa penetração transdérmica de moléculas hidrofílicas de alto peso molecular.²⁸

Capítulo III. Nanotecnologia aplicada à Pele

Enquadramento histórico

No fim da década de 50, o físico *Richard Feynman*, considerado o “pai da Nanotecnologia” disferiu a ideia sobre o domínio de manipular moléculas e átomos, resultando em componentes tão pequenos que são invisíveis a olho nu.¹³ *Richard Feynman* deu uma palestra visionária de como a miniaturização de certos compostos conduziria a novas aplicações tecnológicas. *Feynman* estava a pronunciar-se sobre a Nanotecnologia a até mesmo prevendo a Nanomedicina quando relatou a um dos seus colegas “...seria interessante numa cirurgia se fosse possível engolir o cirurgião...”, numa clara analogia sobre o corpo humano em relação aos sistemas nanoparticulados.³⁰ Por sua vez, o termo “Nanotecnologia” apenas foi definido em 1974 pelo Professor *Norio Taniguchi* da Universidade de Tóquio.¹³

No início do século XXI, a Nanotecnologia adquiriu mais espaço em distintas áreas científicas.^{13,31} Nos últimos anos, temos assistido a um desenvolvimento exponencial da Nanotecnologia e atualmente esta área tecnológica está envolvida numa grande variedade de aplicações. Por exemplo, tem sido usada comercialmente em produtos de fitness, cosméticos, vestuário, cuidados pessoais, proteção solar, entre muitos outros produtos. Além das várias áreas onde tem aplicação, as NPs estão previstas para serem aplicadas no campo médico do diagnóstico, imagiologia e administração de fármacos, onde têm prestado um valioso contributo.³²

Nanotecnologia e Nanomedicina

A Nanotecnologia é definida como o estudo da matéria em escala atómica ou molecular e a sua maior aplicação é nas Ciências Biomédicas.^{1,2,33} Esta área da ciência tem acelerado consideravelmente o crescimento da medicina nos últimos anos e a Nanotecnologia é claramente o futuro.^{8, 13,34} A Nanotecnologia desenha ferramentas e dispositivos do tamanho de 1-1000 nm, com funções únicas a nível celular, atómico e molecular.^{1,32,29,35} (1nm = 10⁻⁹ metros, ou 1 bilionésimo do metro).³⁶ A Nanotecnologia oferece a oportunidade das partículas em nanoescala serem entregues em locais alvo,

deste modo, reduz-se a toxicidade ou efeitos colaterais e melhora-se a biodisponibilidade dos fármacos.^{37,38}

As NPs são pequenas estruturas que se comportam e reagem como uma unidade total.^{13,39} Podem ser divididas em estruturas orgânicas e inorgânicas ou classificadas de acordo com a sua forma, tamanho, superfície e propriedades físico-químicas.^{13,40,41} As NPs apresentam a capacidade de fazer o transporte seletivo de um fármaco, ou seja, direcionam seletivamente um fármaco para um local pré-determinado.²⁸

A Nanomedicina representa a aplicação da Nanotecnologia à medicina.^{3,29} A administração de fármacos é um dos seus principais objetivos.^{2, 8,42} Na Nanomedicina são utilizadas ferramentas à escala nano para possibilitar a prevenção, diagnóstico e o tratamento de doenças tal como descreve a Tabela 1.³ São abrangidas várias áreas de ação, tais como, o transporte de fármacos e diagnóstico *in vivo*.^{3,43}

Tabela 1 – Áreas promissoras na investigação de nanodermatologia, tabela adaptada de trabalho anterior.¹³

Áreas de desenvolvimento	Potenciais aplicações
<u>Produtos de higiene corporal e outros</u>	Protetor solar, antimicrobianos, compostos voláteis de libertação lenta como por exemplo perfumes e repelentes.
<u>Equipamento de diagnóstico</u>	Visualização de tumores em tempo real, diagnóstico de infeções e biópsias menos invasivas.
<u>Agentes terapêuticos</u>	Antimicrobianos, fármacos peptídicos, anestésias e vacinas cutâneas.

A implementação da Nanomedicina na rotina da prática clínica defronta-se com vários desafios. Com a devida diligência e colaboração, a Nanomedicina vai acelerar uma variedade de formas de melhorar a saúde humana de uma forma mais eficiente do que se poderia fazer individualmente.⁴⁴⁻⁴⁶ Os progressos no domínio da Nanomedicina têm sido dificultados pela falta de infraestruturas de gestão do conhecimento, bem como a falta de padrões para descrever a complexidade de NPs e a sua natureza altamente diversificada.⁴⁷⁻⁵⁰

Vantagens dos sistemas de veiculação baseados em NPs

A utilização de NPs pode trazer-nos várias vantagens que podem englobar vários aspetos da ciência e medicina mas também aspetos do dia-a-dia.² Algumas destas vantagens são a maximização do efeito do fármaco através do transporte deste para o seu alvo, mantendo a sua forma concentrada de modo a que ocorra endocitose celular com o fármaco no seu efeito máximo; proteção do fármaco, para que este não seja degradado pelos fluidos corporais e aumentando o tempo de circulação ou de retenção no corpo; veiculação de fármacos, aumentando assim a solubilidade de alguns fármacos hidrófobos devido à grande área de superfície das NPs e transporte de moléculas alvo para alcançar o objetivo de entrega específica através da modificação da superfície das NPs.^{2,51}

As NPs utilizadas como sistemas de libertação de fármacos têm tamanhos de partícula na gama de 10-1000 nm. Dependendo dos métodos e matérias-primas utilizadas para a preparação, diferentes estruturas podem ser obtidas. Estes sistemas têm várias vantagens incluindo a libertação controlada e sustentada do fármaco, levando a um tratamento mais eficaz e menos tóxico do quando se utilizam outras opções convencionais.^{18,52} Quanto à utilização na pele, estas NPs podem atuar como um reservatório para fármacos lipofílicos, modulando a sua penetração/permeação através da pele, controlando o contato das substâncias com o SC.¹⁸

Desvantagens dos sistemas de veiculação baseados em NPs

Embora as contribuições da Nanotecnologia sejam vantajosas para diversas áreas medicinais, é essencial destacar algumas desvantagens.⁴ Existem alguns têm mencionado alguns fatores negativos, tais como o alto custo de fabrico, dificuldade de implementação dos processos por parte da indústria. De uma forma geral, as desvantagens prendem-se com o facto de alguns aspetos inerentes a esta tecnologia inovadora ainda não terem sido investigados com a profundidade e especificidade necessárias. Só com o evoluir das pesquisas e com o avançar das investigações se chegarão a desvantagens mais singulares.⁴

Principais métodos de preparação de NPs

As NPs podem ser obtidas através de diversas técnicas que são muito distintas das técnicas utilizadas para se obter materiais macroscópicos de acordo com duas perspectivas diferentes, o método de baixo para cima, Bottom-up, e o método de cima para baixo, Top-down.^{16, 53}

Método *Bottom-up*

Esta abordagem consiste basicamente em construir estruturas átomo a átomo ou molécula a molécula. Aplica-se no desenvolvimento de estruturas orgânicas, inorgânicas ou mesmo híbridas, a partir de reações químicas, utilizando-se precursores moleculares ou atômicos para obtenção das nanoestruturas desejadas. Sendo assim, neste método as NPs são ordenadas a partir da dimensão molecular até uma estrutura organizada.^{36,54}

Uma das vantagens da abordagem Bottom-up é a flexibilidade quase infinita para criar qualquer substância, objeto, dispositivo ou material através de um átomo ou molécula por construção de átomos ou moléculas, como está ilustrado na figura 8.^{36,54}

É o processo mais utilizado, por ser o mais simples e eficaz e possibilitar um maior controlo sobre o processo.⁵⁴

Método *Top-down*

Na abordagem Top-down, a utilização de métodos físicos reduz partículas de maiores dimensões até sistemas nanométricos como, por exemplo, niossomas e lipossomas, efetuando-se desta forma uma decomposição estrutural até à construção da nanoestrutura desejada.^{1,16, 53} A miniaturização de dispositivos pela técnica Top-down é uma das alternativas na evolução dos materiais. Tipicamente produz partículas em solução que não são tão estáveis ou reproduzíveis como as produzidas a partir da abordagem Bottom-up.^{52,55,56}

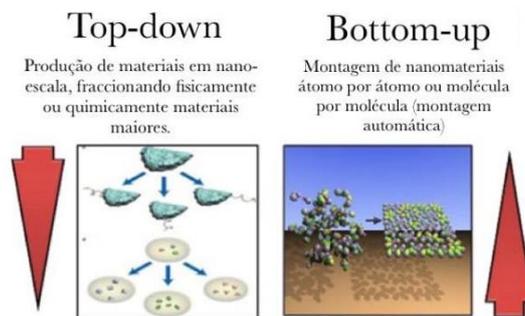


Figura 8 - Ilustração do método físico *Top-down* e do método químico *Bottom-up* na síntese de nanoestruturas.⁵⁷

Tipos de sistemas de veiculação baseados em NPs

1) NPs poliméricas, em especial, as nanocápsulas

As NPs poliméricas são definidas como dispersões sólidas sendo partículas com tamanhos que variam de 1 a 1000 nm. A organização estrutural de um nanossistema baseia-se na sua composição. A presença de compartimentos dentro das nanocápsulas origina núcleos oleosos ou aquosos rodeados por membranas finas de polímero, como podemos visualizar na Figura 9.⁵⁸

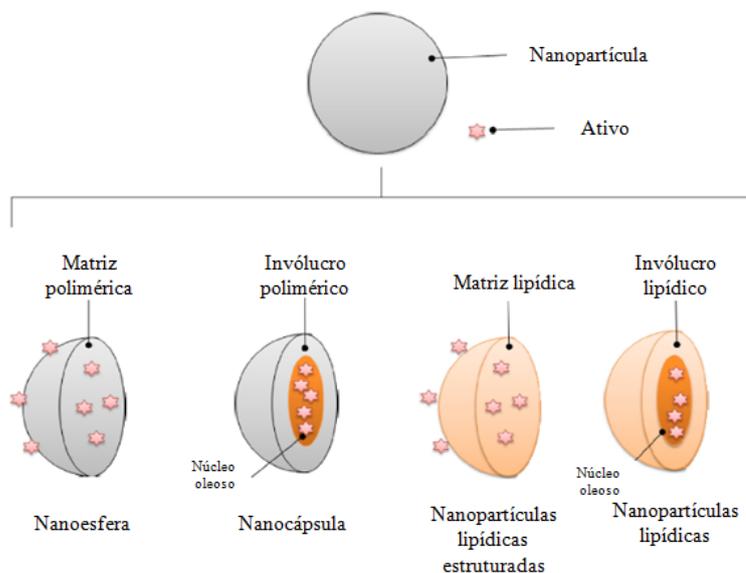


Figura 9 – Esquema representativo das diferenças entre as nanoesferas, nanocápsulas, NPs lipídicas nanoestruturadas (NLC) e NPs lipídicas.⁵⁸

Existem dois tipos de NPs poliméricas: as nanoesferas e as nanocápsulas. Nas nanoesferas, que são sistemas do tipo matriz, o fármaco dispersa-se uniformemente ou não, enquanto nas nanocápsulas, que são sistemas do tipo reservatório, o ativo está localizado no núcleo rodeado por uma membrana de polímero.^{3,59} O constituinte ativo pode ser adsorvido à membrana polimérica e/ou dissolvido no núcleo. Comparando com formulações convencionais, as NPs poliméricas podem aumentar a solubilidade dos componentes, reduzindo a dose terapêutica e melhorando a absorção dos componentes ativos.⁴ Também possuem a capacidade de controlar a libertação do fármaco ou ativo, quer pela difusão através da matriz de polímero quer pela sua degradação. Os fármacos ou ativos são fisicamente aprisionados dentro das NPs, quimicamente conjugados ou adsorvidos com os polímeros constitutivos das NPs.³

Os sistemas de veiculação de NPs poliméricas para aplicação tópica no tratamento de doenças de pele apresentam variadas vantagens, tais como, conduzem à melhoria da permeação da pele aos agentes terapêuticos, especialmente os fármacos lipofílicos fracamente solúveis em água, através do aumento do gradiente de concentração através da pele; melhorar a estabilidade do fármaco ou ativo; diminuir os efeitos secundários, tais como, a irritação da pele; administrar os fármacos diretamente para o local da doença, minimizando assim a exposição sistémica.^{7,60}

Como exemplos de cosméticos constituídos por nanocápsulas temos Promordiale Intensive[®], Lancôme (anti-envelhecimento); Hydra Flash Bronze[®], Lancôme (hidratante); Hydrazen[®] (Lancôme).^{61,62,63}

Os métodos de preparação de NPs poliméricas podem ser classificados em duas categorias, tais como, as NPs que são preparadas diretamente através da reação de polimerização de monómeros e as NPs que são preparadas através de polímeros, sintéticos ou naturais, pré-formados.⁴

O método de polimerização de monómeros, geralmente, requer a realização de processos adicionais de purificação do material coloidal obtido de forma a eliminar moléculas residuais do meio de polimerização, que podem ser eventualmente tóxicas, tais como, monómeros, oligómeros ou surfatantes. Este método engloba a polimerização

interfacial, polimerização por meio de emulsões (aquosas ou orgânicas) e policondensation interfacial.⁶⁴ Na polimerização interfacial (poli(alquilcianoacrilato)), as nanocápsulas formam-se de uma forma espontânea, por polimerização do cianoacrilato após contacto com íões presentes na água. As principais vantagens deste método são a possibilidade de encapsulamento de fármacos de alta eficiência e a formação do polímero *in situ*, possibilitando desta forma que a membrana do polímero siga os contornos da fase interna de uma emulsão óleo/água ou água/óleo. Como desvantagem apresenta um tempo e procedimento moroso na lavagem de solventes. A polimerização por meio de emulsões é classificada em duas categorias com base no uso de uma fase contínua orgânica, que compreende a dispersão de um monómero numa emulsão inversa, ou num material em que o monómero não é solúvel, e com base numa fase contínua aquosa em que o monómero é dissolvido numa fase contínua que geralmente é uma solução aquosa. Existe outro método em que as NPs podem ser preparadas, como a policondensation interfacial do monómero lipofílicos, como por exemplo, cloreto de flato, e monómero hidrofílico, como por exemplo, a dietilenotriamina, na presença ou ausência de surfactante.⁶⁵

No tipo de metodologia utilizada pelo segundo método, as NPs formam-se por precipitação dos polímeros sintéticos ou pela desnaturação e/ou solidificação de módulos naturais (proteínas ou lípidos). Como exemplo temos, método de emulsificação/evaporação do solvente, método de deslocamento de solventes e método de deposição interfacial, emulsificação/difusão do solvente *e salting-out*. O método dos polímeros pré-formados apresenta uma vantagem importante relativamente ao primeiro método pois não requer a realização de processos adicionais de purificação.^{64,66} O método de emulsificação/evaporação do solvente envolve duas etapas, em que na primeira ocorre a emulsificação da solução de polímero numa fase aquosa e na segunda, ocorre a evaporação do polímero, induzindo precipitação do polímero como nanoesfera. Este método só pode ser aplicado em fármacos lipossolúveis e como limitação apresenta o facto de apresentar altos requisitos energéticos em homogeneização. O método de deslocamento de solventes e o método de deposição interfacial são semelhantes e baseiam-se numa emulsificação espontânea da fase interna orgânica contendo o polímero dissolvido na fase externa aquosa. Porém, o método de deslocamento do solvente forma nanoesferas ou nanocápsulas, enquanto que o outro método forma apenas nanocápsulas. O método de emulsificação/difusão do solvente baseia-se no uso

de solventes orgânicos. O polímero encapsulante é dissolvido numa solução parcialmente solúvel em água, como por exemplo, o carbonato de propileno, saturado com água para garantir o equilíbrio termodinâmico inicial de ambos os líquidos. Como vantagem apresenta a alta eficiência de encapsulamento e boa reprodutibilidade. E como desvantagem, a reduzida eficiência de encapsulamento. O método de *salting-out* com polímeros sintéticos baseia-se na separação de um solvente miscível com água, da solução aquosa. O polímero e o fármaco são inicialmente dissolvidos num solvente como por exemplo a acetona, que posteriormente é emulsionada numa solução aquosa em gel contendo o agente de *salting-out*, como por exemplo, cloreto de magnésio, e um estabilizador coloidal tal como o polivinilpirrolidona. É uma técnica utilizada na preparação de PLA, poliácridometacrílico. Apresenta como vantagem a minimização de stress da proteína encapsulante. Como desvantagem apresenta a aplicação exclusiva a fármacos lipofílicos e os extensos passos de lavagem das NPs.⁶⁵

2) Lipossomas e micelas

Os lipossomas baseiam-se em lípidos concêntricos organizados em bicamadas únicas ou múltiplas, onde os ativos ou fármacos são encapsulados num compartimento aquoso.⁶⁷ Podem ser preenchidos com fármacos e utilizados para distribuir fármacos para várias zonas do corpo.⁶⁸ Os lipossomas têm uma membrana de dupla camada, semelhante à das membranas biológicas e também uma fase aquosa interna.³⁵ São classificados de acordo com o tamanho e o número de camadas em multi-, oligo- ou unilamelares. Os lipossomas apresentam excelentes propriedades de circulação, penetração e de difusão.^{35,69} A possibilidade de ligar a superfície de lipossomas com ligandos e/ou polímeros aumenta significativamente a especificidade de distribuição de fármacos.³⁵

Por sua vez, as micelas são constituídas por uma camada de lípido em que a seção apolar se direciona para o interior e as cabeças polares interagem como meio ambiente. Esta organização diferente significa que o espaço nas micelas é muito mais limitado do que o que está disponível em lipossomas.⁶⁷ Na Figura 10 estão representados micelas, lipossomas e bicamadas lipídicas.⁶⁷

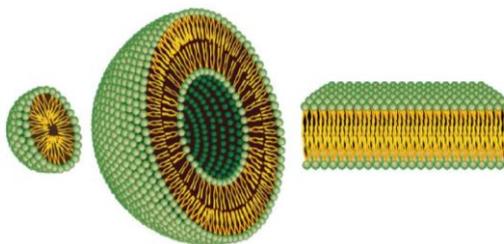


Figura 10 – Representação da organização esférica de uma micela (esquerda), um lipossoma (centro) e uma bicamada lipídica (direita).⁶⁷

Os lipossomas podem ser administrados por várias vias, tais como, via oral, intravenosa, transdérmica, intravítrea e pulmonar.⁶⁷ No caso da pele, várias estratégias têm sido utilizadas a fim de ultrapassar o SC. Uma vez aplicados os lipossomas na superfície da pele, apesar da sua natureza instável, apenas permanecem na camada superior do SC, funcionando como reservatório.⁷⁰

Existem muitos métodos diferentes para a preparação de lipossomas.⁶⁷ A escolha do método apropriado depende de vários fatores: 1) as características físico-químicas dos componentes do lipossoma e os dos ativos ou fármacos a ser encapsulado, 2) a toxicidade e a concentração do encapsulado, 3) o tipo de meio no qual os lipossomas são dispersos, 4) os processos adicionais durante a aplicação/entrega de lipossomas, 5) o tamanho e a semi-vida desejada para a aplicação bem sucedida, 6) os custos, reprodutibilidade e aplicabilidade em relação à produção em larga escala para fins clínicos e boa fabricação.^{67,71} Um dos métodos mais utilizados para a preparação de lipossomas é o método Bangham. Resumidamente, este método envolve a dissolução do lípido num solvente orgânico, evaporação do solvente e a dispersão do lípido obtido no meio aquoso.^{67,71}

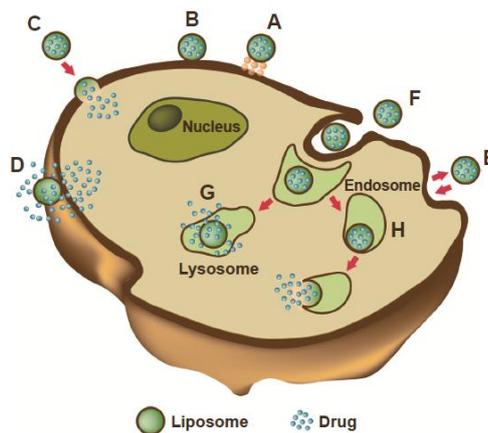


Figura 11 – Interação célula-lipossoma. ⁶⁷

Segundo a Figura 11, os lipossomas com o fármaco ou ativo interagem com a célula, ligando-se à sua superfície através de receptores celulares (A) ou por interações electrostáticas (B). A entrega do encapsulado no citoplasma da célula pode ter lugar por diferentes modos: os lípidos nanotransportadores fundem-se com a membrana plasmática e libertam os fármacos ou ativos no interior da célula (C). Após a interação com a célula, a estrutura da bicamada de lipossomas pode ser afetada e a carga é libertada (D). Troca de componentes transportadores - lípido com a membrana celular pode também ocorrer (E). Os lipossomas internalizados por endocitose (F) podem ter diferentes destinos, dependendo das características físico-químicas. Os endossomas fundem-se com os lisossomos (G). Neste caso, o pH baixo induz à degradação da membrana do lipossoma e o fármaco ou ativo é libertado. Os endossomas seguem outra rota (H): lipossomas libertam o seu conteúdo após a fusão ou a desestabilização da vesícula endocítica. ⁶⁷

No mercado existem vários produtos cosméticos à base de lipossomas, como por exemplo: Précision Hydramax Active Nutrition[®] da Chanel (hidratante), Advanced Night Repair Protective[®] da Estée Lauder (reparador cutâneo), Capture[®] da Dior (anti-envelhecimento para o rosto), Eryfotona[®] da ISDIN (fotoprotector) Revitalift[®] e Revitalift Double Lifting[®] da L'Óreal (anti-envelhecimento para o rosto); Advanced nightrepair protective[®], Estée Lauder. ^{72,73}

3) Niossomas

Os niossomas são formados por auto-montagem de agentes tensioativos não iônicos numa dispersão aquosa que são flexíveis e mais estáveis do que os lipossomas.⁵⁸ Os niossomas são construções lamelares de tensioativo não iônico de categoria éter poliglicerol alquilo e dialquilo com colesterol. Apresentam um comportamento semelhante aos lipossomas *in vivo* e podem ser utilizados como uma alternativa eficaz. O tipo de agente tensioativo, a natureza do fármaco ou ativo encapsulado, a temperatura de armazenamento, os detergentes e o uso de lípidos de membrana podem afetar a estabilidade dos niossomas. Os niossomas também apresentam a característica de melhorar os índices terapêuticos de fármacos, restringindo a sua ação sobre as células alvo e melhoram a biodisponibilidade oral de fármacos mal absorvidos para projetar o novo sistema de libertação de fármacos e aumentar a penetração dos fármacos na pele.⁷⁴ De uma forma geral, os niossomas apresentam algumas vantagens relativamente aos lipossomas tradicionais, tais como, melhor estabilidade, maior pureza dos materiais, menos custos relacionados com a preparação e não permitem a absorção sistémica dos ingredientes ativos encapsulados.^{75,76}

Como exemplo de cosméticos contendo niossomas temos Niosome[®], Lâncome.^{77,78}

4) Nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) e Nanopartículas sólidas nanoestruturadas (NLC)

A primeira geração de nanopartículas lipídicas foram as nanopartículas sólidas lipídicas (SLN) e a segunda geração são as nanopartículas sólidas nanoestruturadas (NLC). Idênticas aos lipossomas, as SLN apareceram como produtos em primeiro lugar no mercado cosmético.^{29,79} As SLNs foram introduzidas no início da década de 90 como um sistema de distribuição alternativo aos lipossomas, emulsão e NPs poliméricas.^{35,79}

As SLN e NLC apresentam uma grande vantagem relativamente às restantes vesículas lipídicas, tais como, uma elevada estabilidade, pois geralmente criam uma nanocamada lipídica por cima da pele, evitando assim a evaporação da água e desta forma aumentar a hidratação da pele (efeito oclusivo da pele).¹ São tipicamente esféricas, com diâmetros médios entre 10 e 1000 nm, quando dispersas em água. Possuem uma matriz do núcleo sólido lipídico que pode solubilizar moléculas lipofílicas. Os benefícios cosméticos destas NPs lipídicas incluem uma melhoria da estabilidade química dos ingredientes ativos, formulação de película, hidratação da pele, biodisponibilidade aumentada da pele e estabilidade física das NPs lipídicas como nas formulações tópicas.²⁹

As SLNs apresentam uma alta estabilidade física, ou seja, elas podem proteger os fármacos contra a degradação e permitem um fácil controlo de libertação de fármacos. A sua preparação não requer o uso de solventes orgânicos. As SLN são biodegradáveis e biocompatíveis e têm baixa toxicidade. Além disso, a preparação e esterilização em grande escala são bastante fáceis.^{35,16} Por sua vez, as NLCs promovem um contato mais íntimo com a camada córnea, que aumenta a quantidade dos ativos incorporados, alcançando o local de ação.^{13,16} A penetração cutânea também é otimizada devido à baixa tensão superficial em todo o sistema.¹³ Devido ao seu núcleo lipídico, as SLNs são mais adequadas para a distribuição de fármacos altamente lipofílicos, embora a veiculação de fármacos hidrófilos, como a isoniazida, foi igualmente conseguida com sucesso e demonstrada *in vivo*.¹⁰ O destino *in vivo* das SLNs é determinado por vários fatores, incluindo a estabilidade inerente e propriedades físico-químicas das SLNs, o meio biológico e enzimático do meio de administração e o processo de distribuição do local de administração.¹⁰ Uma outra vantagem da utilização de SLNs é o fato das formulações serem consideradas seguras e facilmente eliminadas do corpo.¹⁰

Na preparação de SLNs não é requerido a utilização de solventes orgânicos, e os lípidos normalmente utilizados são geralmente biodegradáveis, reduzindo assim o risco de toxicidade associada à acumulação de SLNs. Esta degradação proporciona benefícios adicionais, como o tamanho e escolha de lípidos influencia a taxa de eliminação de SLNs, com lípidos mais longos geralmente superando lípidos menores e as ceras duram mais que os triglicéridos, permitindo a libertação controlada de fármaco. Devido ao

estado sólido de SLNs, a eliminação é geralmente mais lenta do que as nanoformulações lipídicas de base líquida.¹⁰

As NLC melhoram a eficiência de encapsulação e minimizam a perda de ativo durante a encapsulação. Neste momento estão a tornar-se importantes como veículos alternativos. Estes sistemas contêm uma mistura de lípidos e de fases sólidas que formam uma matriz de lípido líquido desorganizado. Podem ser utilizadas para as vias de administração oral, pulmonar, intravenosa e por via dérmica. A via dérmica é vantajosa porque os filmes formam oclusões, existindo um filme de libertação controlada, e a formulação é biodegradável e não tóxica. Além disso, o pequeno tamanho das partículas assegura o contato com o SC, facilitando o aumento da penetração do fármaco na pele.⁴

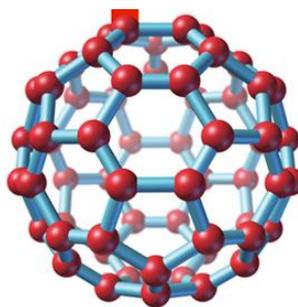
Existem vários métodos utilizados para produzir SLNs e NLCs, incluindo homogeneização de alta pressão, emulsificação, microemulsão e técnicas de emulsão – evaporação do solvente. Para a homogeneização de alta pressão a quente (HPH), o lípido é fundido e o fármaco é dissolvido homogeneamente no lípido fundido.⁴

São vários os produtos cosméticos constituídos por nanopartículas lipídicas, tais como, Cutanova Cream NanoRepair Q10[®], Dr Rimpler (anti-envelhecimento); IOPE Cream Super Vital[®], Amore Pacific (anti-envelhecimento); Allure[®], Chanel (perfume); Creme Regenerador Intensivo[®], Dr. Scholl (reparador da pele dos pés).^{80,81}

5) Fullerenos

Os fulerenos foram descobertos em 1985 e baseiam-se em anéis fechados de átomos de carbono apresentando uma forma esférica, tal como evidencia a Figura 12. As características mais importantes são o facto de apresentarem um interior oco e de terem características hidrofóbicas o que os torna potenciais agentes terapêuticos.^{68,82} Os fulerenos têm a capacidade de alterar o carácter hidrofóbico para hidrofílico. Estas são algumas das suas vantagens, enquanto como desvantagens têm o facto de serem solúveis, o que causa uma bioacumulação e possibilidade de efeitos tóxicos.^{68, 82}

Como exemplos de cosméticos contendo fulerenos temos Lineless[®] (Dr. Brandt).⁴³

Figura 12 – Estrutura do fullereno.⁸³

6) Transferossomas

Os transferossomas são nanovesículas elásticas essencialmente feitas de fosfolípidos, conforme ilustra a Figura 13. Este tipo de sistemas utiliza um mecanismo sinérgico entre as propriedades de suporte e a capacidade de aumento da permeação para que exista uma boa permeação e penetração destas vesículas.⁷⁰ Este tipo de estrutura pode atravessar as camadas da pele através de mecanismos que vão depender da sua composição, em que estas vesículas mantêm a sua estrutura intacta ou fundem-se e misturam-se com os lípidos da pele.^{23,70} Os transferossoma podem transportar fármacos com alto ou baixo peso molecular. Estas estruturas conduzem a uma proteção adequada da substância, evitando a sua degradação.⁸² Uma das suas principais desvantagens dos transferossomas corresponde à dificuldade de transportar fármacos hidrofóbicos sem comprometer a sua deformabilidade e propriedades elásticas.⁷⁰

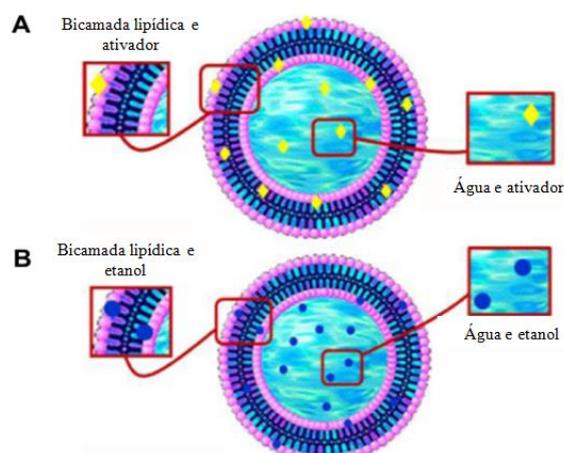


Figura 13 – Representação esquemática de transferossoma (A) e Etossoma (B).⁷⁰

7) Etossomas

Os etossomas são nanovesículas elásticas de tamanho aproximadamente 150-200nm. A sua característica elástica deve-se à alta deformabilidade que este sistema de veiculação apresenta. Os etossomas são vesículas que são compostos essencialmente em fosfolípidos, água e uma elevada quantidade de etanol (até 45%).⁷⁰ Os etossomas são um tipo especial de transferossomas e conseguem atravessar o SC devido principalmente ao efeito fluidificante do álcool sobre os lípidos da pele. Os principais mecanismos de penetração dos etossomas na pele são através da libertação do etanol e fluidificação dos lípidos da pele, libertação dos lípidos dos etossomas e/ou interação dos etossomas com os lípidos da pele e deformação dos sistemas através da camada lipídica, facilitando a sua penetração na pele. Estes três mecanismos aumentam a penetração dos fármacos na pele.⁸⁴

Os etossomas estão presentes em alguns cosméticos, tais como, Lipoduction Body Perfecting Complex[®] (Osmotics), anticelulítico.⁸⁵

A Tabela seguinte resume os tipos de nanossistemas e as suas principais características.

Tabela 2 - Tabela geral sobre tipos de nanossistemas e as suas principais características.

Tipo	Métodos de preparação	Vantagens	Desvantagens	Exemplos de cosmético	Referência
NPs poliméricas (nanocápsulas)	Polimerização de monómeros e polimerização de polímeros pré-formados	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento da solubilidade dos componentes, reduzindo a dose terapêutica e melhorando a absorção dos componentes ativos. - Controlo da libertação do fármaco. - Melhoria da permeação da pele aos agentes terapêuticos. - Melhoria da estabilidade do fármaco. - Diminuição dos efeitos secundários. - Administração dos fármacos diretamente para o local da doença. 	- Citotoxicidade de alguns polímeros.	<ul style="list-style-type: none"> - Hydra Zen® (Lancôme) - Hydra Flash Bronze® (Lancôme) - Promordiale Intensive® (Lancôme) 	7,60,61,86
Lipossomas e micelas	Método Bangham	<ul style="list-style-type: none"> - Baixa citotoxicidade. - Biocompatibilidade. - Encapsulação de substâncias ativas hidrofílicas e hidrofóbicas. - Não imunogénicos. 	- Baixa estabilidade	<ul style="list-style-type: none"> - Advanced nightrepair protective® (Estée Lauder) - Capture® (Dior) 	72,73
Niossomas	Auto-montagem de	- Elevada estabilidade.	-	Niosome®	77,78

	agentes tensioativos não iónicos	- Baixo custo.	Susceptibilidade à hidrólise. - Pode ocorrer a libertação de fármacos.	(Lâncome)	
SLN	Homogeneização de alta pressão,	- Permitem libertação controlada de fármaco.	- Baixa eficácia de encapsulação.	Nanobase® (Skin Capital)	80
NLC	emulsificação, microemulsão e técnicas de emulsão – evaporação do solvente	- A substância ativa é direcionada para o local alvo da terapêutica. - Aumentam a estabilidade dos fármacos encapsulados. - Diminuem a toxicidade dos fármacos.		Nanorepair Q10® (Dr.Rimpler)	81
Fulerenos	Método de Krätschmer	- Capacidade de alterar o carácter hidrofóbico para hidrofílico. - Bem tolerados topicamente. - Efeito antioxidante.	- Não são biodegradáveis. - Tamanho pequeno. - Efeitos toxicológicos imprevisíveis.	Lineless® (Dr. Brandt)	43,87
Transferossomas	Mecanismo sinérgico	- Elevada eficácia de encapsulação. - Possibilidade de serem veículos para fármacos com alto e baixo peso molecular. - Alta deformabilidade que proporciona uma melhor penetração. - Biocompatíveis. - Biodegradáveis.	- Quimicamente instáveis. -Custo muito elevado.	Instant anti-wrinkle & UV protecting day cream® (Dr.Elena Eris)	88

Etossomas	Penetração dos etossomas na pele	<ul style="list-style-type: none"> - Maior eficiência do que os lipossomas. - Segurança. - Possibilidade de serem incorporados em géis e cremes. - Melhor estabilidade e solubilidade do que outras vesículas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Eficácia de encapsulação muito baixa. - Elevado custo. 	Lipoduction Body Perfecting Complex® (Osmotics)	85
-----------	----------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------	----

Capítulo IV. Aplicações da Nanotecnologia aos produtos cosméticos

Nanocosméticos

Os cosméticos apresentam a função de manter a boa aparência da pele e corrigir odores corporais, mantendo ao mesmo tempo a pele em boas condições.¹ A indústria cosmética tem progredido bastante nos últimos anos sempre reconhecendo e acompanhando a evolução nos produtos de cuidado da pele. Por sua vez, a Nanotecnologia tem colaborado com a comunidade científica para encontrar cosméticos mais inovadores e eficazes promovendo assim a boa saúde. É necessário também que seja profundamente estudada a eficácia e segurança.¹ Na área da cosmética e antienvhecimento, a Nanotecnologia tem tido um papel de grande relevo na veiculação de princípios ativos à pele como, por exemplo, nas aplicações de libertação prolongada.²⁹

Hoje em dia é bastante usual que as formulações cosméticas possuam estruturas nanométricas. Os nanocosméticos são bastante utilizados em certos produtos cosméticos tais como condicionadores e loções, também alguns protetores solares e cosméticos modernos apresentam componentes nanométricos.²⁹

As nanoemulsões são transparentes e apresentam propriedades táteis e de textura que são únicas. As formulações de nanocápsulas, nanossomas e lipossomas contêm pequenas vesículas (alcance de 50-5000nm) consistindo em materiais cosméticos tradicionais que protegem os ativos fotossensíveis ou oxidáveis.²⁹

A Nanotecnologia aplicada à cosmética refere-se à utilização de pequenas partículas contendo ativos que são capazes de penetrar nas camadas mais profundas da pele, potencializando os efeitos do produto. Atualmente existem técnicas distintas para a produção e avaliação das NPs, bem como uma grande variedade de polímeros e biopolímeros que são utilizados como matéria-prima para o seu desenvolvimento.⁸⁹

A produção de nanocosméticos, especificamente falando, está mundialmente inserida na indústria de cosméticos convencionais, constituindo-se numa linha de

produtos diferenciados de base nanotecnológica, sendo geralmente classificado como um setor específico da indústria química juntamente com os produtos de higiene pessoal e perfumaria. A empresa pioneira a introduzir um cosmético de base nanotecnológica, no âmbito internacional, foi a Lancôme, divisão de luxo da L'Oréal, que em 1995 lançou um creme para o rosto constituído por nanocápsulas de vitamina E pura, para combater o envelhecimento da pele.⁸⁹ A Nanotecnologia voltada para a cosmética tem como foco, sobretudo, os produtos destinados à aplicação na pele do rosto e do corpo, com ação anti-envelhecimento e de fotoproteção, capazes de penetrar nas camadas mais profundas da pele, potencializando os efeitos do produto.⁸⁹

No setor cosmético, os nanomateriais, como as NPs, estão presentes em champôs, condicionadores, pasta de dentes, cremes anti-rugas, cremes anti-celulite, hidratantes, loções pós-barba, desodorizantes, sabonetes, maquiagem, perfumes e vernizes.⁸⁹

Quando se pretende um maior grau de penetração podem ser utilizados certos ativos para atender a esta finalidade. É neste âmbito que se aplicam as NPs. Os primeiros produtos que prometiam combater as rugas eram limitados a esfoliar a área mais superficial da pele, a camada córnea. Na década de 70, surgiram cremes cujas formulações continham substâncias que conseguiam penetrar na pele, porém, apenas na camada córnea. Já nos anos 80, surgiram os alfa-hidroácidos, com uma capacidade de penetração mais extensa. Em 1990, surgiram os lipossomas, minúsculas partículas compostas por água e gordura, que chegam ainda mais longe mas não à camada basal.⁸⁹

As vantagens do uso da nanobiotecnologia na produção de nanocosméticos e formulações dermatológicas advêm da proteção dos ingredientes quanto à degradação química e enzimática, do controlo da sua libertação, principalmente, no caso de irritantes em altas doses, e do prolongamento do tempo de resistência dos ativos cosméticos ou fármacos na camada córnea.⁸⁹

Nas nanoemulsões, por sua vez, as minúsculas dimensões das gotículas reduzem muito a força da gravidade, evitando que haja a criação de sedimentos durante o armazenamento do produto, tal como descreve a Tabela 3. O pequeno tamanho das gotículas também evita a floculação. Evitando a floculação, o sistema mantém-se disperso, sem separação. As gotículas também evitam a coalescência por não serem deformáveis e não apresentarem alterações da superfície.⁸⁹

Tabela 3 – Vantagens das nanoemulsões em relação às emulsões tradicionais. adaptado de estudo anterior.⁸⁹

Penetração na pele	Devido às suas dimensões reduzidas, as nanoemulsões podem penetrar na superfície da pele, melhorando a penetração de ingredientes ativos.
Estética	A transparência do sistema, sua fluidez (em concentrações razoáveis de óleo), bem como a ausência de espessante conferem às nanoemulsões ótimo aspecto estético e sensação agradável a nível sensorial.
Uso de menos tensioativo	Ao contrário das microemulsões, que exigem concentração de tensioativos, normalmente na faixa de 20% ou mais, as nanoemulsões podem ser preparadas usando concentrações mais baixas.
Libertação de fragrância	As nanoemulsões podem ser usadas para libertar fragrâncias incorporadas nos produtos cosméticos. Além disso, matérias primas de fragrâncias, como ésteres, aldeídos e cetonas, que não contêm álcool, podem ser usadas nas formulações de nanoemulsões.
Substituição de lipossomas	As nanoemulsões podem ser aplicadas como substitutas de lipossomas e vesículas, sendo possível, em certos casos, formar fases cristalinas lamelares de líquido em redor das gotículas da nanoemulsão.

A evolução da Nanotecnologia proporcionará oportunidades para a dermatologia e desenvolvimento de novas terapias biocompatíveis e biodegradáveis e compostos mais ativos. Os cosméticos têm como principal função manter uma boa aparência, corrigir o aparecimento de odores corporais mantendo a pele e os seus arredores em boas condições. Assim a dermatologia cosmética, reconhecendo as novas realidades dos produtos de cuidados de pele, tem de enfatizar os aspetos funcionais dos cosméticos através da compreensão da sua eficácia e segurança na promoção da boa saúde.^{1,90}

Legislação aplicada aos cosméticos e nanocosméticos

A legislação que é aplicada aos cosméticos e nanocosméticos em Portugal rege-se pelo Regulamento CE n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009.⁴³ A Diretiva 76/768/CEE do Conselho, de 27 de julho de 1976, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos cosméticos foi por várias vezes alterada de modo substancial. Dado que se impôs novas alterações à referida diretiva, neste caso particular deverá proceder-se à sua reformulação num texto único, por razões de clareza.⁴³

As preocupações ambientais que as substâncias utilizadas nos produtos cosméticos podem levantar são consideradas através da aplicação do Regulamento CE n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (REACH), que cria a Agência Europeia das Substâncias Químicas, que permite a avaliação da segurança ambiental de uma forma intersectorial.⁴³ O presente regulamento visa apenas os produtos cosméticos e não os medicamentos, os dispositivos médicos ou os produtos biocidas. A delimitação resulta nomeadamente da definição pormenorizada de produtos cosméticos, que se refere tanto às áreas de aplicação destes produtos como aos fins a que se destinam.⁴³

A apresentação de um produto cosmético, em especial a sua forma, odor, cor, aparência, embalagem, rotulagem, volume ou dimensões, não poderá pôr em risco a saúde e a segurança dos consumidores devido a confusão com géneros alimentícios, nos termos da Diretiva n.º 87/357/CEE do Conselho, de 25 de junho de 1987, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos produtos que, não possuindo a aparência do que são, comprometem a saúde ou a segurança dos consumidores.⁴³

O desenvolvimento da tecnologia pode levar a uma maior utilização de nanomateriais nos produtos cosméticos. A fim de garantir um elevado nível de proteção dos consumidores, a livre circulação de mercadorias e a segurança jurídica dos fabricantes, é necessário elaborar uma definição uniforme dos nanomateriais a nível internacional. A Comunidade deverá procurar chegar a acordo sobre uma definição nos fóruns internacionais relevantes. Caso tal acordo seja obtido, a definição de

nanomateriais constante do presente regulamento deverá ser adaptada em conformidade.⁴³

Cabe à Unidade de Inspeção verificar a conformidade dos produtos cosméticos colocados no mercado, em colaboração com a Direção de Produtos de Saúde, monitorizar a rotulagem e a distribuição indevida de produtos cosméticos contendo alegações ou reivindicações terapêuticas, em colaboração com a Direção de Produtos de Saúde, detetar a existência, no mercado nacional, de produtos cosméticos enquadráveis como imitações perigosas (possível confusão com géneros alimentícios), em colaboração com a Direção de Produtos de Saúde e a Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE) e inspecionar as entidades que desenvolvam atividades de fabrico e atividades de importação e as entidades que se assumam como pessoa responsável, no âmbito dos produtos cosméticos, em colaboração com a Direção de Produtos de Saúde, Inspecionar e controlar as entidades que desenvolvam atividades de distribuição, quer seja na forma de distribuição por grosso, retalho, consumo, utilização e qualquer disponibilização de produtos cosméticos, Cooperar na execução do plano de colheita de amostras de produtos cosméticos para comprovação da sua qualidade, em colaboração com a Direção de Comprovação da Qualidade, averiguar o pagamento da taxa de comercialização de produtos cosméticos, em colaboração com a Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais.⁹¹

Nanocosméticos comercializados

Verificou-se que existem várias empresas do setor cosmético investindo em pesquisas para identificar quais os benefícios que as NPs podem oferecer.⁹² Empresas do ramo, em todo o mundo, estão a demonstrar interesse em desenvolver formulações contendo este recurso, colocando à disposição do consumidor linhas de cosméticos em que destacam as vantagens das nanocápsulas como o diferencial do produto (Tabela 4). Tudo isso parece indicar que os estudos independentes realizados por estas empresas sustentam um resultado positivo quanto aos efeitos que as nanocápsulas podem proporcionar.⁹² Laboratórios, como L’Oreal Paris e Lancôme, disponibilizam diversos produtos oferecendo as vantagens da nova tecnologia. Nas preparações cosméticas mais

variadas, como creme, gel, gel-creme, loções e até sprays, encontram-se ativos como as vitaminas A e E, triceramidas, retinol e beta-caroteno contidos em nanocápsulas.⁹²

Tabela 3 – Exemplos de nanocápsulas existentes no mercado de cosméticos adaptado de um estudo desenvolvido por C. Schmaltz *et al.*⁹².

EMPRESA	ATIVOS	FORMAS COSMÉTICAS
L'Oreal Paris	Vitaminas A e E, retinol, beta-caroteno	Creme, loção
Lancôme	Vitaminas A e E, retinol, beta-caroteno, ceramidas, licopeno	Creme, gel, gel-creme, loção, spray
Vichy	Vitamina A	Creme
Ziaja Cosmetics	Retinol	Creme
Matis	Complexo de despigmentação	Creme

Exemplos de substâncias farmacológica e cosmetologicamente ativas e nanomateriais

Coenzima Q10

A coenzima Q10 é um ingrediente ativo comum de cosméticos que possui um carácter lipídico e encontra-se envolvido em processos mitocondriais que têm como função inibir a formação de espécies reativas de oxigénio (ROS) prevenindo, desta forma, o envelhecimento.⁹³ O stress oxidativo gerado pelos ROS (por exemplo causado pela incidência de radiação UV) afecta os mecanismos fisiológicos dos fibroblastos constituintes da derme. A ubiquinona (coenzima Q10) representa um antioxidante lipossolúvel sintetizado endogenamente que é crucial para a produção de energia celular, mas vai diminuindo com a idade e sob a influência de fatores de stress externos da pele humana. O tratamento tópico com Q10 é benéfico no que diz respeito à reposição de Q10 eficaz, ao aumento do metabolismo da energia celular e aos efeitos antioxidantes. A aplicação de fórmulas contendo este ingrediente ativo aumentou significativamente os níveis de quinona na superfície da pele em estudo anteriores.⁹⁴

Nas camadas mais profundas da epiderme, o nível de coenzima Q10 foi significativamente aumentando, indicando suplementação eficaz. A elevação concomitante dos níveis de ubiquinol sugeriu a transformação metabólica da coenzima Q10 resultante do aumento do metabolismo energético. Os resultados demonstram que a pele stressada beneficia do tratamento tópico de Q10 por redução de radicais livres e um aumento na capacidade antioxidante.⁹⁴

Alguns estudos indicam que existe aumento da estabilidade química de compostos cosméticos lábeis utilizando nanopartículas lipofílicas, como é o caso da Coenzima Q10.^{75,93}

Existem vários estudos relativos ao fornecimento de Coenzima Q10 na pele. Um desses estudos avalia a influência de dois nanossistemas baseados em lípidos, lipossomas e SLN, na efetiva veiculação de Coenzima Q10 na pele. A distribuição de Coenzima Q10 nas camadas mais profundas da pele nem sempre é facilitada devido à baixa solubilidade aquosa de Coenzima Q10. Neste estudo foi possível concluir-se que a veiculação da coenzima Q10 através de lipossomas revelou-se mais eficaz, pois este tipo de nanossistema favoreceu a proliferação celular e impediu a acumulação de ROS e, sendo assim, foi obtido um maior efeito antioxidante. Pelo contrário, as SLN não mostraram efeitos protetores contra a acumulação de ROS.⁹⁵

Existe uma vasta gama de produtos cosméticos no mercado contendo Coenzima Q10, tais como, Q10 PLUS[®] reafirmante loção corporal da Nivea e Q10 ACTIVE[®] creme de noite anti-rugas da Eucerin.^{96,97}

Ácido Hialurónico

O envelhecimento da pele é um processo multifatorial que consiste em dois mecanismos distintos e independentes: envelhecimento intrínseco e extrínseco. A pele jovem conserva a sua turgência, resiliência e flexibilidade, entre outros, devido ao seu alto teor de água. As lesões externas diárias, além do processo normal de envelhecimento, provocam a perda de humidade. Uma das moléculas chave envolvida na humidade da pele é o ácido hialurónico (AH) que tem capacidade única na retenção de água. Existem vários locais para o controlo da síntese de AH, deposição, associação

e degradação de células e proteínas, refletindo a complexidade do metabolismo do AH.⁹⁸ As funções da AH incluem: hidratação, capacidade de enchimento do espaço e estrutura através da qual as células migram. A alteração histoquímica mais dramática observada na pele senescente é o acentuado desaparecimento da AH epidérmica, enquanto a AH ainda está presente na derme. As razões para esta alteração na homeostase da AH com o envelhecimento são desconhecidas. Todos os fenómenos relacionados à idade acima mencionados contribuem para a aparente desidratação, atrofia e perda de elasticidade que caracteriza a pele envelhecida.⁹⁸ O AH desempenha um papel vital na síntese de moléculas de matriz extracelular e de células epidérmicas.⁹⁹

Sendo o AH uma molécula tão importante no processo do antienvhecimento, o seu estudo também tem sido extenso, especialmente as nanopartículas de AH, pois desta forma é facilitada a sua absorção tópica e penetração cutânea.^{100,101,102}

Dióxido de titânio (TiO₂) e Óxido de zinco (ZnO)

O TiO₂ e ZnO pertencem a um grupo de nanomateriais bastante utilizado em cosmética e são totalmente insolúveis em água e óleo. São considerados filtros solares químicos. São utilizados em partículas de 60 a 200 nm para se obter uma emulsão transparente, aumentando assim a sua conformidade cosmética, pois o nível de transparência depende do tamanho da partícula.^{1,103} Especificamente, o TiO₂ e o ZnO são considerados bloqueadores UV de amplo espectro, pois quando estão na sua forma micronizada tornam-se invisíveis após a aplicação na pele, como ilustra a Figura 8.^{104,103}

Como forma de melhorar o seu estado de dispersão, fotoestabilidade e eficácia, eliminando o contato direto com a pele e aumentando a margem de segurança, a superfície destes minerais pode ser revestida com um material neutro, tal como, a sílica, compostos de polissiloxano, vidro ou óxido de alumínio. O TiO₂ é um filtro de UVB extremamente eficiente, pois é um dos protetores solares mais eficientes.¹

As NPs de ZnO e TiO₂ (20-30nm) têm sido usadas em vários produtos de cuidado de pele, tais como, os protetores solares.^{29,33} Os protetores solares modernos contêm NPs de TiO₂ insolúvel e ZnO, que são transparentes e que refletem a luz UV mais eficientemente do que partículas maiores.^{29,105} Os nanomateriais tais como as vesículas

nanométricas ou NPs de TiO₂ e ZnO, que são correntemente utilizados em preparações cosméticas ou protetores solares.²⁹ Existe um aumento na utilização de NPs de dióxido de titânio (TiO₂) e de óxido de zinco (ZnO) em produtos fotoprotetores.¹³ Estas NPs promovem um maior clareamento da pele do que protetores solares de composição inorgânica, gerando produtos mais eficazes em relação à capacidade de dispersar, absorver e refletir a radiação UV, bem como sendo esteticamente mais elegantes, como evidencia a Figura 14.¹³



Figura 14 – Aplicação de dois protetores solares: ZnO *standard* (nano) no lado esquerdo e ZnO micronizado no lado direito.¹

No entanto, tornou-se necessário compreender as propriedades dos nanomateriais TiO₂ e ZnO em relação ao tamanho da partícula, principalmente no que diz respeito à segurança na penetração da pele e o seu potencial de fototoxicidade.^{13,103}

Os estudos de penetração na pele têm mostrado que as NPs de TiO₂ e ZnO são seguros quando em contato com a pele intacta. No entanto, mais testes são necessários quando à integridade da pele é comprometida. É ainda desconhecido se a pele lesada permite maior penetração. No entanto, sabe-se que, em alguns casos, tais como, na psoríase hiperqueratótica, em que ocorre um espessamento da camada córnea pode reduzir a penetração.¹³ Quanto à fototoxicidade, durante a exposição à radiação UV, os radicais livres e espécies reativas de oxigénio são formadas por estas NPs.¹³ As espécies reativas de oxigénio têm o potencial para danificar o ADN celular e pode gerar mutações. Eles também podem ter um efeito prejudicial sobre proteínas e lípidos, causando danos celulares irreversíveis.¹³

Nos protetores solares, as gotículas são pigmentos de um branco brilhante que refletem luz de todos os comprimentos de onda. Porém, NPs de TiO₂ não refletem a luz

visível por serem transparentes, porém ainda bloqueiam a luz UV. Assim, partículas de TiO₂ em nanoescala proporcionam excelente proteção UV nas aplicações de filtro solar. Portanto, na forma de NPs, além da maior eficiência, não há o aspeto esbranquiçado típico provocado pela luz espalhada após a aplicação do protetor, o que denota uma vantagem estética bastante importante e inovadora.⁸⁹ Existem vários exemplos de cosméticos constituídos por TiO₂ e ZnO, tais como, Spray Protetor Solar[®] Cara e Corpo SPF50 Alga Maris, Jenne[®] protetor diário SPF 50+ da Sofina e protetor solar Heliocare advanced 50[®].^{106,107}

Rotulagem de cosméticos e nanocosméticos

Legislação obriga a identificação de:

- Nome e endereço do fabricante ou distribuidor:

Para o produto ser colocado no mercado é necessário que seja designada uma pessoa física ou jurídica.

Uma pessoa física ou jurídica pode ser:

- Fabricante dentro da UE;
- Pessoa designada por um fabricante fora da UE;
- Distribuidor que modifica um produto já no mercado de forma a cumprir o regulamento europeu;
- Importador (de acordo com o artigo 4 e 5);
- Um terceiro com mandato do fabricante ou importador.¹⁰⁸

Conteúdo nominal

As quantidades nominais são expressas em unidades de peso ou volume (quilograma, grama, litros, centilitros e mililitros), exceto em casos específicos.

As regras referentes ao conteúdo nominal podem ser vistas em:

- Diretiva n.º 76/211/EEC de janeiro de 1976;

- Diretiva n.º 78/891/EEC;
- Diretiva n.º 2007/45/EC.

Se a pré-embalagem requerer à Diretiva n.º 76/211/EEC um pequeno (e) de pelo menos 3 mm tem de ser colocado junto à quantidade normal.¹⁰⁸

DOMD (data de duração mínima) e PAO (período após abertura)

Quando o produto final apresenta uma durabilidade mínima de menos ou igual a 30 meses. Neste caso a data de durabilidade mínima deve constar na embalagem com a menção: ‘usar antes do fim de ...’ ou pelo símbolo .

Quando o produto final tem uma durabilidade mínima de mais de 30 meses. A data de durabilidade mínima não é requerida, mas é necessário indicar o período de tempo após abertura, em que o produto é seguro. Deve ser rotulado com o símbolo , este símbolo deve vir acompanhado pela indicação do período de tempo em meses ou anos.¹⁰⁸

Precauções/avisos

Existem algumas recomendações legais que têm de constar no rótulo. Outras precauções devem constar, tais como, algumas questões de segurança ou recomendações.

Deve constar no recipiente e embalagem em forma de fita.

Deve vir acompanhada pelo símbolo .¹⁰⁸

Número de lote

O número de lote é uma combinação de letras e/ou números.

O objetivo de um rótulo conter um número de lote é o de assegurar a identificação de um determinado lote de um produto cosmético específico.

Tem de constar na embalagem e recipiente. Pode ser suprimido no caso da embalagem ser pequena demais.¹⁰⁸

Função do produto:

Tem de constar de uma forma clara na embalagem e recipiente.¹⁰⁸

Lista de ingredientes:

Consta para dar transparência ao consumidor, dando uma informação adequada sobre o produto aos quais seja alérgico.

No caso dos nanocosméticos existem algumas especificações inerentes, que constam no artigo 2.1.

O sufixo `nano´ tem de constar depois do nome do ingrediente.

Desta forma todos os ingredientes na forma de nanocosméticos têm de ser claramente indicados na lista de ingredientes. Ex: titanium dioxide (nano).¹⁰⁸

Exemplo de um rótulo de um nanocosmético



Capítulo V. Discussão

Questões Ambientais

Os rápidos avanços das novas tecnologias têm sido acompanhados por crescentes preocupações sobre a saúde humana e riscos ambientais, preocupações que são exacerbadas pelas incertezas inerentes a este domínio ainda emergente. A percepção de risco foi estudada numa série de domínios, incluindo os organismos geneticamente modificados, produtos químicos e tóxicos e riscos ecológicos.¹⁰⁹

O potencial e a promessa da Nanotecnologia dependem em grande parte da capacidade de sistemas reguladores para avaliarem e gerenciar os seus riscos e benefícios. No entanto, uma considerável incerteza persiste em relação à saúde e implicações ambientais dos nanomateriais, portanto, a capacidade para a regulamentação existente para responder a este desafio tem sido amplamente questionada.¹¹⁰

O ambiente também está em risco devido à exposição de nanomateriais através da liberação para a água, ar e solo, durante o fabrico, utilização ou eliminação destes materiais. Esses nanomateriais, se forem de natureza antibacteriana e se libertados em quantidades suficientes, poderiam interferir com bactérias benéficas em estações de tratamento de esgoto e de tratamento de águas residuais e também poderiam contaminar água destinada a reutilização, de acordo com alguns dos estudos nos EUA. Por exemplo, num estudo realizado pela Universidade de Toledo, os investigadores descobriram que o dióxido de nano-titânio usado em produtos de cuidados pessoais reduziu o número de bactérias após menos de uma hora de exposição. Essas descobertas sugerem que essas partículas, que acabam em estações de tratamento de esgotos municipais, poderiam eliminar microrganismos que desempenham papéis vitais nos ecossistemas e ajudam a tratar as águas residuais. O Centro de Nanotecnologia Biológica e Ambiental da Universidade de Rice avançou ainda com a ideia que as NPs se liguem a substâncias contaminantes já presentes no ambiente, como o cádmio. Essa tendência tornaria as NPs um mecanismo potencial para o transporte de poluentes de longo alcance e generalizado na água subterrânea.⁷¹

Questões Éticas

É importante abordar proactivamente os aspetos éticos, sociais e regulamentares da Nanomedicina para minimizar os seus impactos adversos no ambiente e na saúde e para evitar uma reação pública. Educar os membros da sociedade sobre os benefícios e riscos da Nanomedicina é importante para ganhar e manter o apoio público. No futuro a Nanomedicina é suscetível de levantar questões de realce físico, justiça social e acesso aos cuidados de saúde.¹¹¹

Antes dos produtos de Nanomedicina poderem ser utilizados no diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças, eles devem primeiro passar por testes pré-clínicos e testes clínicos extensivos. Os investigadores têm apenas que começar a explorar as propriedades toxicológicas, farmacológicas e imunológicas dos diferentes nanomateriais.¹¹¹

Um conjunto diferente de questões emerge cada vez que um produto de Nanomedicina passa da fase R&D e entra no mercado. Um novo produto médico é frequentemente muito caro quando vai para o mercado porque as patentes do fabricante dão-lhe um monopólio temporário. O preço do novo produto começa a diminuir quando outras empresas desenvolvem produtos e as patentes dos fabricantes expiram. O preço continua a declinar com o medicamento genérico e outros produtos a entrar no mercado e as economias a melhorar a eficiência da produção. Embora possa levar muito tempo para o preço dos produtos de Nanomedicina diminuir, devido à sua complexidade e singularidade, a Nanomedicina também deve tornar-se menos dispendiosa. A longo prazo o sistema de propriedade intelectual promove a saúde humana e reduz as desigualdades na saúde incentivando o investimento em pesquisa e desenvolvimento biomédico. A curto prazo, a propriedade intelectual pode exacerbar as desigualdades na saúde de pessoas economicamente desfavorecidas e podem não ser capazes de suportar novas inovações. Para promover a justiça nacional e internacional no que se refere ao acesso à Nanomedicina, asseguram que as leis e políticas de propriedade intelectual não dão aos fabricantes controlo excessivo sobre o mercado, desenvolvem sistemas de financiamento de assistência à saúde e participam em esforços internacionais para ajudar as nações em desenvolvimento a obterem acesso à Nanomedicina, negociar acordos de comércio justo e incentivar as empresas a

institucionalizar programas de preços estratificados ou outras políticas que tornem a Nanomedicina acessível. Há várias razões pelas quais algumas pessoas acham o aprimoramento moralmente preocupante. Em primeiro lugar, o aperfeiçoamento pode produzir concorrência desleal. Uma pessoa com um corpo ou mente aprimorada tem uma vantagem injusta sobre alguém com um corpo normal ou mente. Os aprimoramentos podem ajudar as pessoas a adquirir uma vantagem competitiva no atletismo, na escola, no mercado de trabalho e outros aspetos da vida. Segundo, o aprimoramento também pode exacerbar desigualdades sócio-económicas se somente os ricos puderem pagar melhorias e capaz de transmitir suas vantagens para a próxima geração. Os ricos ficarão mais ricos. Terceiro, pode levar a discriminação ou preconceito contra pessoas e à desigualdade social. Embora existam boas razões para a sociedade antecipar e responder ao uso de Nanomedicina para fins de aprimoramento, isso pode não ser fácil de fazer. Em primeiro lugar, a distinção entre o aprimoramento e a terapia não é clara e bem definida, porque ambos os conceitos dependem do conceito difuso de ‘normalidade’. As intervenções terapêuticas tentam restaurar as pessoas para um funcionamento normal, enquanto as melhorias tentam tornar as pessoas ‘melhores’ do que o “normal”.¹¹¹

Toda a inovação científica e tecnológica envolve aspetos éticos, principalmente quanto à sua utilização e consequências para a sociedade. Por isso, essa questão não deve ser dissociada da responsabilidade e dos valores humanos intrínsecos, na tomada de decisão sobre o uso ou destino. Assim, a postura científica é fundamental, de modo que ao longo do processo contínuo de evolução do conhecimento, cada novo problema possa ser pesquisado e equacionado, balizando os preceitos da ética.¹¹²

Questões de Segurança

O Parlamento Europeu tem dado espaço à discussão sobre a segurança dos nanomateriais na cosmética, esclarecendo que os seus riscos são inevitáveis, apesar de as metodologias toxicológicas convencionais não serem satisfatórios para fazer a avaliação da sua segurança.¹

Recentemente, foi dada a conhecer a resolução sobre o aspeto regulatório dos nanomateriais, considerando esta classe de materiais como necessários para os cidadãos europeus, se realizados e distribuídos de forma responsável.¹

O Parlamento Europeu salientou a necessidade de ser implementada uma legislação que inclua a Nanotecnologia em conjunto com uma clara atribuição de responsabilidades dos produtores e entidades patronais, bem como, todo o processo que decorre da utilização de nanomateriais, através de todas as vias de exposição, tais como a inalatória e a pele.¹

A Comissão da Nanociência providenciou um código de conduta para todos os indivíduos e organizações da sociedade civil envolvidos ou interessados na pesquisa em Nanociência e Nanotecnologias (N&N)”¹

As NPs são cada vez mais utilizadas em sistemas de distribuição de medicamentos, produtos alimentares, roupas e cosméticos. Devido ao conhecimento limitado e restrito sobre os efeitos nocivos destas NPs, os riscos de exposição aos pacientes, profissionais de saúde, investigadores e do público em geral continuam a ser um motivo de preocupação. Estudos mais rigorosos e controlados são necessários para confirmar a segurança das NPs.⁸

A Nanotecnologia é um ramo relativamente novo da engenharia e medicina e está fazendo incursões rápidas na área da saúde. Como a Nanotecnologia se aplica a propriedades materiais únicas em escala manométrica, há um risco potencial para a volatilidade química significativa, que trás consigo um risco aumentado de dano em células e tecidos.¹³

De momento existem lacunas na compreensão dos riscos ambientais e humanos oferecidos pelas NPs, exigindo uma enorme necessidade de avaliar os impactos ambientais e na saúde, bem como o ciclo de vida das NPs, rotas de exposição humana e o comportamento destas partículas no corpo.³⁶

A engenharia dos materiais em nanoescala apresenta um desafio difícil para os avaliadores de risco e reguladores. A contínua incerteza sobre os materiais em nanoescala significa que a opinião dos especialistas irá desempenhar um papel importante na conceção de políticas destinadas a minimizar implicações nocivas ao apoiar a inovação.¹⁰⁹

Existe a necessidade de novas ferramentas e métodos para permitir a avaliação dos riscos dos nanomateriais e renovação da confiança na regulamentação e capacidade das agências para supervisionar a sua crescente utilização e aplicação na sociedade.¹¹⁰

Os cientistas, engenheiros e reguladores estão preparados para gerir os riscos dos nanomateriais em nanoescala mas a investigação nem sempre é tão rápida quanto o esperado. Algumas incertezas científicas relacionadas com a toxicidade e exposição desses materiais permanecem.¹¹⁰

De uma forma geral, a segurança é uma das maiores preocupações em relação às NPs. Enquanto as propriedades físico-químicas únicas das NPs as tornarem atraentes para terapia e diagnóstico, potenciais preocupações de neurotoxicidade e toxicidade sistémica estão relacionados com a implementação destas partículas em pacientes reais.¹¹³

Apesar das numerosas discussões, workshops, avaliações e relatórios sobre o desenvolvimento responsável das Nanotecnologias, estão em falta informações sobre o risco ambiental e de segurança de NPs ou nanomateriais artificiais, e assim, insuficiente para completar a avaliação rigorosa do risco da sua utilização. No entanto, desde as avaliações científicas preliminares é indicado que existem suspeitas razoáveis de que as atividades que envolvem os nanomateriais podem ter efeitos prejudiciais na saúde humana. O princípio da precaução deve ser aplicado em instituições públicas e privadas, bem como as indústrias têm o dever de adotar medidas de prevenção e proteção proporcionais à intensidade do risco e o nível desejado de proteção.¹¹⁴

Um perigo profissional é uma fonte potencial de danos, lesões ou efeitos nocivos em relação a uma coisa ou pessoa em determinadas condições do local de trabalho. Um perigo é uma característica de algo (ferramenta, máquina, produto, mas também instituição, atividade, organização, etc.) que pode afetar negativamente a integridade de uma pessoa ou coisa.¹¹⁴

Examinar a percepção dos riscos e benefícios utilizados na formação de atitudes e opiniões sobre tecnologias emergentes como a Nanotecnologia pode ser útil tanto para a indústria e decisores políticos envolvidos no seu desenvolvimento, implementação e regulamentação.¹¹⁵

A aceitação pelos consumidores de diferentes aplicações da Nanotecnologia é suscetível de ser uma chave determinante que influencia o seu futuro desenvolvimento, trajetória e implementação. Os potenciais benefícios económicos e sociais da Nanotecnologia não podem ser realizados se respostas sociais à sua aplicação não são tratadas de forma adequada no início do processo de desenvolvimento da aplicação. Foi estabelecida há muito tempo que as respostas sociais para as tecnologias emergentes resultam de uma gama diversificada de considerações, muitas das quais não só a técnica, mas em vez disso têm suas origens em questões morais, éticas ou de valor agregado. As últimas investigações têm-se centrado sobre as atitudes públicas associadas com a Nanotecnologia, o que sugere que tanto o risco como a percepção do benefício representa um determinante importante de aceitação da Nanotecnologia. O resultado de vários estudos sugere que, em geral, a atitude do público em relação às Nanotecnologias tende a ser razoavelmente positiva e os benefícios tendem a superar os riscos percebidos. No entanto, a pesquisa foca-se na percepção de risco-benefício e pode excluir considerações de questões éticas mais amplas potencialmente relevantes para a tomada de decisão do consumidor.¹¹⁵

Questões Regulamentares

Depois de aprender sobre os potenciais riscos associados com vários nanomateriais específicos, têm sido levantadas preocupações sobre a adequação da regulamentação existente na Europa e o que deve ser feito para resolver eventuais lacunas legais relacionadas com os nanomateriais. Compreender as limitações do atual regulamento no que diz respeito aos nanomateriais é um ponto de um processo democrático e transparente começando no sentido de se adaptar as leis existentes e facilitar uma discussão informada sobre qual o tipo de opções regulatórias e limitações identificadas.¹¹⁶

A comissão da comunidade europeia adotou uma abordagem que incide sobre a adaptação da legislação existente para regular Nanotecnologias e alterá-las, a fim de lidar com nanomateriais. Compreender as limitações do atual regulamento no que diz respeito aos nanomateriais é um ponto de partida de forma democrático e transparente no sentido de adaptar as leis existentes e facilitar a discussão informada sobre qual o tipo de opções regulatórias melhor satisfaz as limitações identificadas.¹¹⁶

Uma das peças chave da legislação de nanomateriais que afeta os europeus é o Regulamento n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho da União Europeia chamado Registo, Avaliação e Autorização de Substâncias Químicas (REACH). O REACH entrou em vigor em meados de 2007. Em suma, o REACH consiste em quatro elementos:

- Recolha de registo: dados sobre o uso de produtos químicos e toxicidade.
- Avaliação de exame pelos governos da necessidade de adicionar testes e regulamentação de produtos químicos.
- Autorização de produtos químicos: requisitos para as empresas a pedir autorização de como usar produtos químicos de grande preocupação.
- Restrições ou proibição total de determinados produtos químicos que não podem ser utilizados com segurança.¹¹⁶

Produtos de saúde humana e animal descritos como contendo NPs na forma de lipossomas, conjugados de proteína polimérica, substâncias poliméricas ou suspensões

foi dada autorização de comercialização na EU no âmbito do quadro regulamentar existente, por exemplo, Regulamento n.º 726/2004 sobre autorização e fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário, a Diretiva n.º 2001/83/CE relativa aos medicamentos para uso humano, Diretiva n.º 93/42/CEE do Conselho relativa aos dispositivos médicos, a Diretiva n.º 90/385/CEE do Conselho relativa aos dispositivos médicos implantáveis ativos e Diretiva n.º 98/79/CE relativa aos dispositivos médicos de diagnóstico.¹¹⁶

Não há nenhuma menção específica da Nanomedicina na legislação da EU sobre os produtos e dispositivos medicinais, engenharia de tecidos e outras terapias avançadas. Nenhum destes regulamentos ou diretivas foi escrito com aplicações nanomedicinais em mente.¹¹⁶

No entanto, foram levantadas dúvidas de que a avaliação de riscos, segurança e requisitos de qualidade para a medicina foram realizados pela conformidade de sistemas de qualidade estabelecidos e produtos standard publicados que podem não ter sido concebidos adequadamente para abordar vários aspetos relacionados com a Nanomedicina.¹¹⁶

De acordo com a EMA isso pode ser especialmente relevante quando se trata de novas aplicações das Nanotecnologias tais como nanoestruturas para substituição de tecidos, nanoestruturas que permitem o transporte através de barreiras biológicas, controlo remoto de nanosondas, sistemas nanoelectrónicos sensoriais implantáveis.¹¹⁶

A CE encomendou uma investigação das partes interessadas sobre:

- Como os requisitos de informação REACH sobre as propriedades intrínsecas de nanomateriais podem ser cumpridas.
- A adequação dos métodos de ensaio relevantes para nanomateriais.
- As estratégias de testes específicos possíveis, caso se justifique.
- As informações necessárias para a avaliação de segurança e gestão de risco de nanomateriais (especialmente, informações além da informação atual dos requisitos do REACH.).

Como fazer a avaliação da exposição aos nanomateriais, perigo e risco para os nanomateriais.¹¹⁶

Na Europa, os dados exigidos para o perigo, caracterização e exposição de produtos químicos são definidos de acordo com o regulamento REACH e sua orientação sobre requisitos de informação e avaliação de segurança química Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de Dezembro de 2006, relativa ao registo, avaliação, autorização e restrição de substâncias químicas (REACH).¹¹⁷

Desde de Dezembro de 2010, a respetiva rotulagem é com base nas regras do regulamento (CE) n.º 1272/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 2008, relativa à classificação, rotulagem e embalagem de substâncias e misturas, que altera e revoga as Diretivas n.º 67/548/CEE e n.º 1999/45/CE e que altera o Regulamento (CE) n.º 1907/2006.¹¹⁷

O novo ‘Regulamento cosmético’ europeu foi adotado (1223/2009) em 2009 e tornou-se operacional a 11 de Julho de 2013. O artigo 2 do presente regulamento prevê a primeira definição oficial de nanomateriais dentro da estrutura legislativa europeia. Neste contexto, nanomaterial é definido como um material insolúvel ou biopersistente e material fabricado intencionalmente com uma ou mais dimensões externas ou de uma estrutura interna na escala de 1 a 100 nm.¹¹⁷

Capítulo VI. Conclusão e perspectivas

Perspetivas futuras

Os leigos são os beneficiários finais do avanço da tecnologia, e a sua perceção do benefício-risco pode ser influenciada por eventos adversos, cobertura negativa dos meios de comunicação social e o debate político desajustado. A opinião pública negativa pode prejudicar seriamente o progresso tecnológico. A este respeito, os investigadores têm vindo a registar e analisar as respostas psicológicas de leigos na sequência de catástrofes tecnológicas e de saúde (como os associados à energia nuclear e aos organismos geneticamente modificados) para recolher informações sobre os processos mentais de condução da perceção de risco-benefício da sociedade em relação às novas tecnologias. Através de tais esforços políticos, os investigadores estão preparados para lidar com as respostas públicas do advento de novos cenários catastróficos.¹¹⁸

Como a Nanotecnologia tem vindo a desenvolver-se, os cientistas têm tido um interesse crescente e sem precedentes em compreender a perceção do público em relação ao risco-benefício da Nanotecnologia. Porque é uma ciência relativamente nova, com aplicações principalmente na fase exploratória e largamente confinados a laboratórios académicos, as ofertas da Nanotecnologia é uma oportunidade única para compreender a perceção política antes que se torne parte da vida quotidiana e sem a consequência de qualquer desastre.¹¹⁸

Até à data, vários estudos têm sido realizados em muitos países para investigar as atitudes do público em relação à Nanotecnologia. Estas investigações tomaram a forma de estudos puramente descritivos ou modelos teóricos e concentraram-se na compreensão de fatores de predisposição que impulsionam a perceção do risco-benefício do público em relação à Nanotecnologia. Estes fatores de predisposição podem ser agrupados em heurísticos, demográficos, atitudes ou informativo e podem tentar moldar a perceção do risco-benefício dos leigos através de ambos os processos, internos e externos.¹¹⁸

A percepção dos benefícios e riscos da Nanotecnologia é influenciada por fatores pessoais predisponentes (idade, sexo, escolaridade, familiaridade, etc.) diretamente através de processos internos (afetos) e indiretamente através de processos externos (conjunto de informações dos meios de comunicação social relacionados com a Nanotecnologia). A relação afeto-comunicação social é bidirecional. O afeto pode influenciar o comportamento de busca de informação de pessoas mas, em troca, informações, especialmente a partir de uma comunicação social destinada para criar sentimentos, pode moldar os nossos processos afetivos.¹¹⁸

Conclusão

No domínio da medicina, a Nanotecnologia está a gerar um considerável entusiasmo em muitos investigadores como um tratamento promissor para doenças graves como cancro devido à sua especificidade, capacidade de penetração nos tecidos e a possibilidade de diagnóstico precoce, entre outros. Em dermatologia, ganhou principal destaque em relação aos restantes produtos.

No setor cosmético, a Nanotecnologia vem fazendo uso desta tecnologia devido às diversas vantagens da sua aplicação, principalmente no que concerne a uma maior capacidade de penetração dos ativos nas camadas da pele. Porém, apenas num futuro próximo, com um maior e mais efetivo desenvolvimento desta tecnologia, é que se poderá ver com mais clareza seus reais benefícios e a segurança dos produtos oferecidos com este apelo. Os possíveis riscos na aplicação de NPs incluem uma possível toxicidade e uma possível ausência de biocompatibilidade dos materiais utilizados. Não menos importante é considerar os impactos ambientais que também podem vir a ocasionar, caso este aspeto não seja alvo de estudos.

A Nanotecnologia está sendo um dos principais recursos para o desenvolvimento e inovação na área cosmética. As empresas do ramo destinam recursos para pesquisar esta nova opção tecnológica, sinalizando uma opção importante no combate à depreciação celular cutânea. Com base no que foi relatado nas pesquisas científicas pesquisadas, as NPs são capazes de melhorar a distribuição dos ativos na pele. Os estudos confirmam propriedades atribuídas às NPs pelas empresas que as comercializam em seus produtos: um aumento no tempo de retenção dos ativos, proporcionando um

contato mais prolongado do ativo com a pele; um controlo efetivo da libertação, fazendo com que haja uma distribuição gradual da substância, e uma maior proteção do ativo contra possíveis degradações provenientes do meio. Por todos os dados descritos, as NPs apresentam-se como um novo e eficiente sistema de libertação de ativos na pele.

Assim, sob o ponto de vista evolutivo, é importante não dissociar a ciência da consciência humana. Tal compasso colocará em risco a sobrevivência da humanidade. Essa linha de pensamento não é nova e tem preocupado muitos cientistas e humanistas desde o início do século passado.

Os próximos 50 anos serão decisivos para o futuro da humanidade, diante da previsão de esgotamento dos recursos naturais não-renováveis e da expansão populacional. A manutenção e elevação da qualidade de vida só serão possíveis com o aparecimento de tecnologias que utilizem matérias-primas e fontes de energia renováveis e que sejam ambientalmente corretas. Nesse sentido, a Nanotecnologia tem muito a contribuir por meio do desenvolvimento de processos inspirados na natureza, e do ganho em potencial possibilitado pelos nanomateriais, nanomáquinas, nanodispositivos e nanoeletrónica. Contudo, tal ganho de poder precisará ser bem administrado e conduzido, para evitar suas consequências perversas, valorizando-se os princípios éticos, a educação, a consciência e o humanismo acima de tudo.

Referências bibliográficas

1. Morganti P. Use and potential of nanotechnology in cosmetic dermatology. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2010;3:5-13. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3047942&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 6, 2015.
2. Xiao Y. Nanotechnology in the targeted drug delivery for bone diseases and bone regeneration. *Int J Nanomedicine.* 2013;8:2305. doi:10.2147/IJN.S44393.
3. Pepic I, Hafner A, Lovric J, Perina Lakos G. Nanotherapeutics in the EU: an overview on current state and future directions. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:1005. doi:10.2147/IJN.S55359.
4. Bonifácio BV, Silva PB da, Ramos MADS, Negri KMS, Bauab TM, Chorilli M. Nanotechnology-based drug delivery systems and herbal medicines: a review. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:1-15. doi:10.2147/IJN.S52634.
5. De F, Nunes F, Reis CP, Rosado C, Rodrigues LM. Design and transdermal delivery of indomethacin nanosystem. http://www.researchgate.net/publication/267987245_Design_and_transdermal_delivery_of_indomethacin_nanosystem. Accessed October 6, 2015.
6. Srinivas PR, Philbert M, Vu TQ, et al. Nanotechnology research: applications in nutritional sciences. *J Nutr.* 2010;140(1):119-124. doi:10.3945/jn.109.115048.
7. Zhang Z, Tsai P-C, Ramezanli T, Michniak-Kohn BB. Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.* 5(3):205-218. doi:10.1002/wnan.1211.
8. Chaudhury K, Kumar V, Kandasamy J, RoyChoudhury S. Regenerative nanomedicine: current perspectives and future directions. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:4153-4167. doi:10.2147/IJN.S45332.

9. Kong B, Seog JH, Graham LM, Lee SB. Experimental considerations on the cytotoxicity of nanoparticles. *Nanomedicine (Lond)*. 2011;6(5):929-941. doi:10.2217/nnm.11.77.
10. Moss DM, Siccardi M. Optimizing nanomedicine pharmacokinetics using physiologically based pharmacokinetics modelling. *Br J Pharmacol*. 2014;171(17):3963-3979. doi:10.1111/bph.12604.
11. Smith PJ, Giroud M, Wiggins HL, et al. Cellular entry of nanoparticles via serum sensitive clathrin-mediated endocytosis, and plasma membrane permeabilization. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:2045-2055. doi:10.2147/IJN.S29334.
12. George S, Ho SS, Wong ESP, et al. The multi-facets of sustainable nanotechnology - Lessons from a nanosafety symposium. *Nanotoxicology*. 2015;9(3):404-406. doi:10.3109/17435390.2015.1027315.
13. Antonio JR, Antônio CR, Cardeal ILS, Ballavenuto JMA, Oliveira JR. Nanotechnology in dermatology. *An Bras Dermatol*. 89(1):126-136. doi:10.1590/abd1806-4841.20142228.
14. Bhushan B, Chen S, Ge S. Friction and durability of virgin and damaged skin with and without skin cream treatment using atomic force microscopy. *Beilstein J Nanotechnol*. 2012;3:731-746. doi:10.3762/bjnano.3.83.
15. Barua S, Mitragotri S. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: A review of current status and future prospects. *Nano Today*. 2014;9(2):223-243. doi:10.1016/j.nantod.2014.04.008.
16. Elnaggar YSR, El-Massik MA, Abdallah OY. Fabrication, appraisal, and transdermal permeation of sildenafil citrate-loaded nanostructured lipid carriers versus solid lipid nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:3195-3205. doi:10.2147/IJN.S25825.
17. Braakhuis HM, Kloet SK, Kezic S, et al. Progress and future of in vitro models to study translocation of nanoparticles. *Arch Toxicol*. 2015;89(9):1469-1495. doi:10.1007/s00204-015-1518-5.
18. Contri R V, Frank LA, Kaiser M, Pohlmann AR, Guterres SS. The use of

- nanoencapsulation to decrease human skin irritation caused by capsaicinoids. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:951-962. doi:10.2147/IJN.S56579.
19. Shi J, Votrubá AR, Farokhzad OC, Langer R. Nanotechnology in drug delivery and tissue engineering: from discovery to applications. *Nano Lett*. 2010;10(9):3223-3230. doi:10.1021/nl102184c.
 20. Walsh L, Ryu J, Bock S, et al. Nanotopography facilitates in vivo transdermal delivery of high molecular weight therapeutics through an integrin-dependent mechanism. *Nano Lett*. 2015;15(4):2434-2441. doi:10.1021/nl504829f.
 21. Ghosh I, Michniak-Kohn B. Influence of critical parameters of nanosuspension formulation on the permeability of a poorly soluble drug through the skin--a case study. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14(3):1108-1117. doi:10.1208/s12249-013-9995-4.
 22. Sistemas Terapêuticos Transdérmicos. file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/18985-85062-1-PB (1).pdf. Accessed October 29, 2017.
 23. DeLouise LA. Applications of Nanotechnology in Dermatology. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3):964-975. doi:10.1038/jid.2011.425.
 24. Mohamed A, Xing MM. Nanomaterials and nanotechnology for skin tissue engineering. *Int J Burns Trauma*. 2012;2(1):29-41. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3415966&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 25. Da Silva JA, Apolinário AC, Souza MSR, Damasceno BPGL, Medeiros ACD. Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Rev Ciencias Farm Basica e Apl*. 2010;31(3). doi:10.1002/app.
 26. Promotores da permeação cutânea - Negócio Estética. <http://negocioestetica.com.br/site/promotores-da-permeacao-cutanea/>. Accessed October 23, 2017.
 27. COATED MICRONEEDLES AND MICRODERMABRASION FOR

TRANSDERMAL DELIVERY.

file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/gill_harvinder_s_200708_phd.pdf.

Accessed October 23, 2017.

28. Rancan F, Vogt A. Getting under the skin: what is the potential of the transfollicular route in drug delivery? *Ther Deliv.* 2014;5(8):875-877. doi:10.4155/tde.14.56.
29. Basavaraj K. Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: Present concepts. *Indian J Dermatol.* 2012;57(3):169. doi:10.4103/0019-5154.96186.
30. Gobbo OL, Sjaastad K, Radomski MW, Volkov Y, Prina-Mello A. Magnetic Nanoparticles in Cancer Theranostics. *Theranostics.* 2015;5(11):1249-1263. doi:10.7150/thno.11544.
31. Salehahmadi Z, Hajiliasgari F. Nanotechnology tolls the bell for plastic surgeons. *World J Plast Surg.* 2013;2(2):71-80. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4238342&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 19, 2015.
32. An SSA, Kim Y-R, Lee EJ, et al. Interactive survey of consumer awareness of nanotechnologies and nanoparticles in consumer products in South Korea. *Int J Nanomedicine.* 2014;9 Suppl 2:11. doi:10.2147/IJN.S57919.
33. Suh WH, Suslick KS, Stucky GD, Suh YH. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience. *Prog Neurobiol.* 2009;87(3):133-170.
34. Van Tassel PR. Nanotechnology in medicine: nanofilm biomaterials. *Yale J Biol Med.* 2013;86(4):527-536. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3848108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 19, 2015.
35. Dianza C, Zara GP, Maina G, et al. Drug delivery nanoparticles in skin cancers. *Biomed Res Int.* 2014;2014:895986. doi:10.1155/2014/895986.
36. Abu-Salah KM, Ansari AA, Alrokayan SA. DNA-based applications in nanobiotechnology. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:715295. doi:10.1155/2010/715295.

37. Westendorf AM. Applications of nanoparticles for treating cutaneous infection. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1133-1135. doi:10.1038/jid.2012.412.
38. Ezema IC, Ogbobe PO, Omah AD. Initiatives and strategies for development of nanotechnology in nations: a lesson for Africa and other least developed countries. *Nanoscale Res Lett*. 2014;9(1):133. doi:10.1186/1556-276X-9-133.
39. Satalkar P, Elger BS, Shaw DM. Defining Nano, Nanotechnology and Nanomedicine: Why Should It Matter? *Sci Eng Ethics*. 2015. doi:10.1007/s11948-015-9705-6.
40. An SSA, Kim Y-R, Lee S-Y, et al. Toxicity of colloidal silica nanoparticles administered orally for 90 days in rats. *Int J Nanomedicine*. 2014;9 Suppl 2:67. doi:10.2147/IJN.S57925.
41. Alili L, Chapiro S, Marten GU, Schmidt AM, Zanger K, Brenneisen P. Effect of Fe₃O₄ Nanoparticles on Skin Tumor Cells and Dermal Fibroblasts. *Biomed Res Int*. 2015;2015:1-11. doi:10.1155/2015/530957.
42. Vance ME, Kuiken T, Vejerano EP, et al. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein J Nanotechnol*. 2015;6:1769-1780. doi:10.3762/bjnano.6.181.
43. full-text.
44. Brenner S. Nanomedicine: promises and challenges for the future of public health. *Int J Nanomedicine*. 2010;5:803. doi:10.2147/IJN.S13816.
45. Wong IY, Bhatia SN, Toner M. Nanotechnology: emerging tools for biology and medicine. *Genes Dev*. 2013;27(22):2397-2408. doi:10.1101/gad.226837.113.
46. van de Ven AL, Shann MH, Sridhar S. ESSENTIAL COMPONENTS OF A SUCCESSFUL DOCTORAL PROGRAM IN NANOMEDICINE. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:23-30. doi:10.2147/IJN.S69144.
47. Gaheen S, Hinkal GW, Morris SA, Lijowski M, Heiskanen M, Klemm JD. caNanoLab: data sharing to expedite the use of nanotechnology in biomedicine. *Comput Sci Discov*. 2013;6(1):014010. doi:10.1088/1749-4699/6/1/014010.

48. Chaurasia SS, Lim RR, Lakshminarayanan R, Mohan RR. Nanomedicine approaches for corneal diseases. *J Funct Biomater*. 2015;6(2):277-298. doi:10.3390/jfb6020277.
49. Taki A, Smooker P. Small Wonders-The Use of Nanoparticles for Delivering Antigen. *Vaccines*. 2015;3(3):638-661. doi:10.3390/vaccines3030638.
50. Roy K, Kanwar RK, Kanwar JR. Molecular targets in arthritis and recent trends in nanotherapy. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:5407-5420. doi:10.2147/IJN.S89156.
51. Zhang X-Q, Xu X, Bertrand N, Pridgen E, Swami A, Farokhzad OC. Interactions of nanomaterials and biological systems: Implications to personalized nanomedicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2012;64(13):1363-1384. doi:10.1016/j.addr.2012.08.005.
52. Uskoković V. Entering the era of nanoscience: time to be so small. *J Biomed Nanotechnol*. 2013;9(9):1441-1470. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3768021&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 6, 2015.
53. 01.jpg (575×266). <http://www.ital.sp.gov.br/cerealchocotec/news/13/img/01.jpg>. Accessed December 16, 2016.
54. nanotechnology-7-728.jpg (728×546). <https://image.slidesharecdn.com/nanotechnology-120210093800-phpapp02/95/nanotechnology-7-728.jpg?cb=1328867497>. Accessed October 29, 2017.
55. Israelsen ND, Hanson C, Vargis E. Nanoparticle Properties and Synthesis Effects on Surface-Enhanced Raman Scattering Enhancement Factor: An Introduction. *Sci World J*. 2015;2015:1-12. doi:10.1155/2015/124582.
56. Lifson MA, Basu Roy D, Miller BL. Enhancing the detection limit of nanoscale biosensors via topographically selective functionalization. *Anal Chem*. 2014;86(2):1016-1022. doi:10.1021/ac401523e.
57. nanotechnology-basic-introduction-to-the-nanotechnology-5-638.jpg (638×479).

- <https://image.slidesharecdn.com/nanotechnology-131126231436-phpapp02/95/nanotechnology-basic-introduction-to-the-nanotechnology-5-638.jpg?cb=1385507809>. Accessed October 29, 2017.
58. Fonseca-Santos B, Chorilli M, Palmira Daflon Gremião M. Nanotechnology-based drug delivery systems for the treatment of Alzheimer's disease. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:4981. doi:10.2147/IJN.S87148.
 59. Sanna V, Pala N, Sechi M. Targeted therapy using nanotechnology: focus on cancer. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:467-483. doi:10.2147/IJN.S36654.
 60. Zahid M, Kim B, Hussain R, Amin R, Park SH. DNA nanotechnology: a future perspective. *Nanoscale Res Lett*. 2013;8(1):119. doi:10.1186/1556-276X-8-119.
 61. Nanomaterials in Daily Life: Compounds, Synthesis, Processing and ... - Zhyrgul Abdullaeva - Google Livros. https://books.google.pt/books?id=T_4nDwAAQBAJ&pg=PA49&lpg=PA49&dq=hydra+zen+lancome+nano&source=bl&ots=-ztlRin0a9&sig=LslfbnAfFtJM7ysm905ITZlYg4k&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwi8tN_yJ7XAhUBOBoKHTaWD5cQ6AEITzAK#v=onepage&q=hydra zen lancome nano&f=false. Accessed November 1, 2017.
 62. The Nanotechnology Challenge: Creating Legal Institutions for Uncertain Risks - Google Livros. https://books.google.pt/books?id=7-goU_bI2FAC&pg=PA301&dq=Primordiale+Intense+lancome+nano&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwjSkLbvyZ7XAhXMXBoKHRTsAJEQ6AEIKTAA#v=onepage&q=Primordiale Intense lancome nano&f=false. Accessed November 1, 2017.
 63. Nanomedicine in Drug Delivery - Google Livros. <https://books.google.pt/books?id=JzfSBQAAQBAJ&pg=PA110&dq=hydra+flash+bronze+lancome+nano&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwjNkpGXyp7XAhXGPBoKHZh0AqwQ6AEIPjAD#v=onepage&q=hydra flash bronze lancome nano&f=false>. Accessed November 1, 2017.
 64. Rajput N. METHODS OF PREPARATION OF NANOPARTICLES – A

- REVIEW. *Int J Adv Eng Technol*. 2015;7(4):1806-1811. <http://www.e-ijaet.org/media/23I24-IJAET0723754-v7-iss6-1806-1811.pdf>. Accessed November 2, 2017.
65. Reis CP, Neufeld RJ, Nio A, Ribeiro J, Veiga F. Nanoencapsulation I. Methods for preparation of drug-loaded polymeric nanoparticles. doi:10.1016/j.nano.2005.12.003.
66. Preparation of Nanoparticles. Preparation of Nanoparticles. file:///C:/Users/Utilizador/Downloads/Nano2.pdf. Accessed November 2, 2017.
67. Bozzuto G, Molinari A. Liposomes as nanomedical devices. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:975-999. doi:10.2147/IJN.S68861.
68. Huang Y-Y, Sharma SK, Dai T, et al. Can nanotechnology potentiate photodynamic therapy? *Nanotechnol Rev*. 2012;1(2):111-146. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4562697&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 19, 2015.
69. Riehemann K, Schneider SW, Luger TA, Godin B, Ferrari M, Fuchs H. Nanomedicine--challenge and perspectives. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2009;48(5):872-897. doi:10.1002/anie.200802585.
70. Ascenso A, Batista C, Cardoso P, et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:5837. doi:10.2147/IJN.S86186.
71. Raj S, Jose S, Sumod US, Sabitha M. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(3):186-193. doi:10.4103/0975-7406.99016.
72. Nanocosmetics and Nanomedicines: New Approaches for Skin Care - Google Livros. [https://books.google.pt/books?id=CnGTVL5r3VMC&pg=PA217&dq=Advanced+nightrepair+protective+%C2%AE++\(Est%C3%A9+Lauder\)+nano&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwiP7euVy57XAhVDcBoKHc2uCpYQ6AEIKDAA#v=](https://books.google.pt/books?id=CnGTVL5r3VMC&pg=PA217&dq=Advanced+nightrepair+protective+%C2%AE++(Est%C3%A9+Lauder)+nano&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwiP7euVy57XAhVDcBoKHc2uCpYQ6AEIKDAA#v=)

- onepage&q=Advanced nightrepair protective %C2%AE (Est%C3%A9. Accessed November 2, 2017.
73. Grumezescu AM. *Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials*. William Andrew; 2016. https://books.google.pt/books?id=N-TQCQAAQBAJ&pg=PA152&dq=capture+dior+nano&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwjM_bm9y57XAhUDfxoKHewiCXkQ6AEIJjAA#v=onepage&q=capture+dior+nano&f=false. Accessed November 2, 2017.
74. Ghalandarlaki N, Alizadeh AM, Ashkani-Esfahani S. Nanotechnology-applied curcumin for different diseases therapy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:394264. doi:10.1155/2014/394264.
75. Lohani A, Verma A, Joshi H, Yadav N, Karki N. Nanotechnology-based cosmeceuticals. *ISRN Dermatol*. 2014;2014:843687. doi:10.1155/2014/843687.
76. Nvs M. INTERNATIONAL JOURNAL OF RESEARCH IN PHARMACY AND CHEMISTRY NIOSOMES: A NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM. *IJRPC*. 2011;1(3). <http://www.ijrpc.com/files/00035.pdf>. Accessed May 11, 2017.
77. Bionanotechnology II: Global Prospects - Google Livros. https://books.google.pt/books?id=K_Wy4Fq-QcMC&pg=PA237&dq=niosome+lancome+nano&hl=pt-PT&sa=X&ved=0ahUKEwjg3eu2zZ7XAhUMPRoKHcc2AY0Q6AEIJjAA#v=onepage&q=niosome+lancome+nano&f=false. Accessed November 2, 2017.
78. Kazi KM, Mandal AS, Biswas N, et al. Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *J Adv Pharm Technol Res*. 2010;1(4):374-380. doi:10.4103/0110-5558.76435.
79. Watkins R, Wu L, Zhang C, Davis RM, Xu B. Natural product-based nanomedicine: recent advances and issues. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:6055-6074. doi:10.2147/IJN.S92162.
80. Rita Antunes Marçalo A, Ana Grenha D. Nanotecnologia na Dermocosmética:

- Aplicação a formulações antienvhecimento. 2013. [https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/6015/1/Nanotecnologia na dermocosm%C3%A9tica%20Aplica%C3%A7%C3%A3o a formula%C3%A7%C3%B5es anti-envelhecimento.pdf](https://sapientia.ualg.pt/bitstream/10400.1/6015/1/Nanotecnologia%20na%20dermocosm%C3%A9tica%20Aplica%C3%A7%C3%A3o%20a%20formula%C3%A7%C3%B5es%20anti-envelhecimento.pdf). Accessed November 2, 2017.
81. Patrícia D, Da Silva P, Pessoa UF. Nanopartículas lipídicas: aplicações cosméticas. http://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4484/1/PPG_24019.pdf. Accessed November 2, 2017.
82. Antunes AF, Pereira P, Reis C, Rijo P, Reis C. Nanosystems for Skin Delivery : From Drugs to Cosmetics. 2017. doi:10.2174/13892002186661703061031.
83.  (280×276). <http://www2.uol.com.br/sciam/noticias/img/nanoesferaMat.jpg>. Accessed May 11, 2017.
84. RAJ KUMAR TIWARI NSCYHS. ETHOSOMES: A POTENTIAL CARRIES FOR TRANSDERMAL DRUGDELIVERY. *Int J Drug Dev Res*. <http://www.ijddr.in/drug-development/ethosomes-a-potential-carries-for-transdermal-drugdelivery.php?aid=5392>. Accessed May 11, 2017.
85. Lipoduction Body Perfecting Complex Review – Discontinued? | Womens Blog Talk. <http://www.womensblogtalk.com/lipoduction-body-perfecting-complex-review>. Accessed November 2, 2017.
86. Ferreira JM, Dissertação Apresentada D, Lima EM, Andrêa J, Amaral S. Preparação e caracterização de nanotransportadores (nanocápsulas, nanoesferas, lipossomas e transportadores lipídicos nanoestruturados) sem substância ativa. 2013. [https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/9219/1/Jorge Delgado.pdf](https://bibliotecadigital.ipb.pt/bitstream/10198/9219/1/Jorge%20Delgado.pdf). Accessed November 1, 2017.
87. Santos LJ dos, Rocha GP, Alves RB, Freitas RP de. Fulereño[C60]: química e aplicações. *Quim Nova*. 2010;33(3):680-693. doi:10.1590/S0100-40422010000300036.
88. Sachan R, Parashar T, Singh V, et al. DRUG CARRIER TRANSFERSOMES: A

- NOVEL TOOL FOR TRANSDERMAL DRUG DELIVERY SYSTEM. *Int J Res Dev Pharm L Sci Int J Res Dev Pharm Life Sci*. 2(2):309-316. <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.392.4501&rep=rep1&type=pdf>. Accessed November 2, 2017.
89. BARIL MB, FRANCO GF, VIANA RS, ZANIN SMW. NANOTECNOLOGIA APLICADA AOS COSMÉTICOS. *Visão Acadêmica*. 2012;13(1). doi:10.5380/acd.v13i1.30018.
90. de Mattos CB, Argenta DF, Melchiades G de L, et al. Nanoemulsions containing a synthetic chalcone as an alternative for treating cutaneous leishmaniasis: optimization using a full factorial design. *Int J Nanomedicine*. 2015;10:5529-5542. doi:10.2147/IJN.S83929.
91. Inspeção de Cosméticos - Infarmed, I.P. <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos/inspeccao-de-cosmeticos>.
92. Schmaltz C, Vieira Dos Santos J, Stanisquaski Guterres S. NANOCÁPSULAS COMO UMA TENDÊNCIA PROMISSORA NA ÁREA COSMÉTICA: A IMENSA POTENCIALIDADE DESTE PEQUENO GRANDE RECURSO. *Infarma*. 2005;16:13-14.
93. Žmitek K, Pogačnik T, Mervic L, Žmitek J, Pravst I. The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *BioFactors*. 2016. doi:10.1002/biof.1316.
94. Knott A, Achterberg V, Smuda C, et al. Topical treatment with coenzyme Q10-containing formulas improves skin's Q10 level and provides antioxidative effects. *Biofactors*. 2015;41(6):383-390. doi:10.1002/biof.1239.
95. Gokce EH, Korkmaz E, Tuncay-Tanrıverdi S, et al. A comparative evaluation of coenzyme Q10-loaded liposomes and solid lipid nanoparticles as dermal antioxidant carriers. *Int J Nanomedicine*. 2012;7:5109-5117. doi:10.2147/IJN.S34921.
96. Eucerin, o cuidado clínico da pele.

- https://www.eucerin.pt/?gclid=EAIaIQobChMI5Ji396Gv1wIVorDtCh0G5QbPEAYASAAEgIAB_D_BwE. Accessed November 8, 2017.
97. NIVEA.
https://www.nivea.pt/?gclid=EAIaIQobChMIjYXal6Kv1wIVbCrTCh39igqLEAAYASAAEgIMxPD_BwE. Accessed November 8, 2017.
98. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4(3):253-258. doi:10.4161/derm.21923.
99. Jegasothy SM, Zabolotniaia V, Bielfeldt S. Efficacy of a New Topical Nano-hyaluronic Acid in Humans. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7(3):27-29. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3970829&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>. Accessed October 19, 2015.
100. Investigations on skin permeation of hyaluronic acid based nanoemulsion as transdermal carrier. *Carbohydr Polym.* 2011;86(2):837-843. doi:10.1016/J.CARBPOL.2011.05.027.
101. Brown M, Jones S. OR IG INAL AR TICLE Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin. *JEADV.* 2005;19:308-318. doi:10.1111/j.1468-3083.2004.01180.x.
102. Jegasothy SM, Zabolotniaia V, Bielfeldt S. Efficacy of a new topical nano-hyaluronic acid in humans. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014.
103. Ryu HJ, Seo MY, Jung SK, et al. Zinc oxide nanoparticles: a 90-day repeated-dose dermal toxicity study in rats. *Int J Nanomedicine.* 2014;9 Suppl 2:137-144. doi:10.2147/IJN.S57930.
104. Suh WH, Suslick KS, Stucky GD, Suh Y-H. Nanotechnology, nanotoxicology, and neuroscience. *Prog Neurobiol.* 2009;87(3):133-170. doi:10.1016/j.pneurobio.2008.09.009.
105. Wright C, Iyer AK V, Wang L, et al. Effects of titanium dioxide nanoparticles on human keratinocytes. *Drug Chem Toxicol.* 2017;40(1):90-100. doi:10.1080/01480545.2016.1185111.

106. Spray Protetor Solar Cara e Corpo SPF50 Alga Maris 125 ml - Protetor Solar | bebitus.pt. https://www.bebitus.pt/111148-spray-protetor-solar-cara-e-corpo-spf50-alga-maris-125-ml-3760211480431.html?gclid=EAIAIQobChMIj7a6l8O51wIVDGcbCh0I8wj8EAQYASABEGIdpPD_BwE&wt_mc=google.945622292.48690449644..&ef_id=VZ6Z@gAAADLtKVeg:20171112171307:s. Accessed November 12, 2017.
107. DESNUDANDO| Protector solar Heliocare gel 50 • Cosméticos al desnudo. <http://www.cosmeticosaldesnudo.com/2014/08/desnudando-protector-solar-heliocare.html>. Accessed November 12, 2017.
108. COLIPA GUIDELINES ON COSMETIC PRODUCT LABELLING, 2011 COMPLIANCE WITH REGULATION 1223/2009 ON COSMETIC PRODUCTS COLIPA GUIDELINES ON COSMETIC PRODUCT LABELLING. 2011. http://www.dweckdata.com/PIP/COLIPA_Labelling_Guidance_Dec_2011.pdf. Accessed October 4, 2017.
109. Beaudrie CEH, Satterfield T, Kandlikar M, Harthorn BH. Scientists versus regulators: precaution, novelty & regulatory oversight as predictors of perceived risks of engineered nanomaterials. *PLoS One*. 2014;9(9):e106365. doi:10.1371/journal.pone.0106365.
110. Beaudrie CEH, Satterfield T, Kandlikar M, Harthorn BH. Expert Views on Regulatory Preparedness for Managing the Risks of Nanotechnologies. Johnson SJ, ed. *PLoS One*. 2013;8(11):e80250. doi:10.1371/journal.pone.0080250.
111. Resnik DB, Tinkle SS. Ethics in nanomedicine. *Nanomedicine*. 2007;2(3):345-350. doi:10.2217/17435889.2.3.345.
112. Toma HE. Ética e humanismo em nanotecnologia. *Parcerias Estratégicas*. 9(18):87-98. http://seer.cgee.org.br/index.php/parcerias_estrategicas/article/view/135. Accessed October 6, 2015.
113. Cheng Y, Morshed RA, Auffinger B, Tobias AL, Lesniak MS. Multifunctional nanoparticles for brain tumor imaging and therapy. *Adv Drug Deliv Rev*.

- 2014;66:42-57. doi:10.1016/j.addr.2013.09.006.
114. Groso A, Petri-Fink A, Magrez A, Riediker M, Meyer T. Management of nanomaterials safety in research environment. *Part Fibre Toxicol.* 2010;7(1):40. doi:10.1186/1743-8977-7-40.
 115. Gupta N, Fischer ARH, Frewer LJ. Ethics, Risk and Benefits Associated with Different Applications of Nanotechnology: a Comparison of Expert and Consumer Perceptions of Drivers of Societal Acceptance. *Nanoethics.* 2015;9(2):93-108. doi:10.1007/s11569-015-0222-5.
 116. Hansen SF, Baun A. European regulation affecting nanomaterials - review of limitations and future recommendations. *Dose Response.* 2012;10(3):364-383. doi:10.2203/dose-response.10-029.Hansen.
 117. Henkler F, Tralau T, Tentschert J, et al. Risk assessment of nanomaterials in cosmetics: a European union perspective. *Arch Toxicol.* 2012;86(11):1641-1646. doi:10.1007/s00204-012-0944-x.
 118. Bottini M, Gloria F, Adanti S, Corradino N, Bergamaschi A, Magrini A. Public optimism towards nanomedicine. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:3473. doi:10.2147/IJN.S26340.