



Dalila Oliveira Café

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cosmética Molecular no Envelhecimento da Pele” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva e da Dra. Maria de Fátima Oliveira Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Março 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Dalila Oliveira Café

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Cosmética Molecular no Envelhecimento da Pele” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Professora Doutora Maria Manuel Cruz Silva e da Dra. Maria de Fátima Oliveira Alves, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Março 2017



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Dalila Oliveira Café, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2012152170, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio e da Monografia apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais, declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão por mim utilizada está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de março de 2017.

---

(Dalila Oliveira Café)

«O voo até à lua não é tão longe.  
As distâncias maiores que devemos percorrer estão dentro de nós mesmos.»

Charles de Gaulle

## **DEDICATÓRIA E AGRADECIMENTOS**

À Doutora Fátima, pela paciência, confiança, compreensão e conhecimentos transmitidos ao longo de todo o estágio.

A toda a equipa da Farmácia Central, pelo companheirismo e boa disposição, cooperação e disponibilidade para ensinar.

À minha orientadora de monografia, a Professora Maria Manuel, que sempre me ajudou ao longo da elaboração da monografia e da organização deste documento e esteve sempre disponível para todas as minhas dúvidas.

Ao corpo docente da Faculdade de Farmácia, que me forneceu os conhecimentos base para aplicar na realização do estágio curricular.

Aos amigos, de Coimbra e não só, com quem passei momentos muito felizes ao longo desta jornada, e que sempre estiveram lá nos bons e maus momentos.

À minha família mais próxima, pelo apoio incondicional.

Ao João Pedro, a minha outra metade, com quem tenho crescido tanto nestes últimos anos.

À minha mãe, Dalila Ramos, a quem agradeço e dedico, pois sem ela todo o meu percurso académico e pessoal não teria sido possível.

## ÍNDICE

ESTÁGIO CURRICULAR REALIZADO NA FARMÁCIA CENTRAL DE MIRA DE AIRE ENTRE 21 DE SETEMBRO DE 2016 E 16 DE FEVEREIRO DE 2017.....	8
Lista de siglas e abreviaturas .....	9
I. Introdução.....	10
II. Análise SWOT.....	10
III. Pontos fortes ( <i>strengths</i> ) .....	11
III.1. Características pessoais .....	11
III.2. Realização prévia de estágios extracurriculares .....	11
III.3. Auxílio dos membros da equipa da farmácia.....	11
III.4. Formação prévia em rastreios cardiovasculares e os serviços farmacêuticos.....	12
III.5. Serviços prestados na farmácia.....	12
III.6. <i>Software</i> .....	12
III.7. Organização e funcionamento da Farmácia Central.....	13
III.7.1. Encomendas e armazenamento .....	13
III.7.2. Controlo de prazos de validade e devoluções .....	14
III.7.3. Revisão do receituário e faturação.....	14
III.8. Entregas diárias de encomendas.....	15
III.9. Prescrição eletrónica .....	16
III.10. Dispensa de medicação para o Abrigo Familiar Casa S. José .....	16
III.11. Relação de proximidade utente/farmacêutico e fidelização à farmácia.....	16
III.12. Atendimento e aplicação de conhecimentos .....	17
IV. Pontos fracos ( <i>weaknesses</i> ) .....	23
IV.1. Características pessoais.....	23
IV.2. MICF e casos práticos de atendimento.....	23
IV.3. Pouca dinamização de dermocosmética .....	23
IV.4. Medicamentos manipulados.....	24

V.	Oportunidades ( <i>opportunities</i> ).....	24
V.1.	Formação.....	24
V.2.	Relação de proximidade com os utentes e evolução constante .....	24
V.3.	Cartão Saúde e fidelização às farmácias .....	25
V.4.	Situação económica do país, homogeneidade de utentes e outros serviços.....	25
VI.	Ameaças ( <i>threats</i> ) .....	26
VI.1.	Situação económica do país.....	26
VI.2.	Sentimento de desconfiança por parte dos utentes.....	26
VI.3.	Solicitação de fármacos ansiolíticos e hipnóticos, antibióticos e antidepressivos sem receita médica .....	26
VI.4.	Medicamentos esgotados nos fornecedores.....	27
VI.5.	Os <i>media</i> .....	27
VI.6.	Alteração de preço dos medicamentos .....	27
VI.7.	Receitas manuais .....	28
VII.	Conclusão .....	29
VIII.	Referências bibliográficas.....	30
	COSMÉTICA MOLECULAR NO ENVELHECIMENTO DA PELE.....	32
	Resumo .....	33
	Abstract .....	34
	Lista de siglas e abreviaturas .....	35
IX.	Introdução.....	37
X.	A pele e a dermocosmética .....	38
X.1.	Epiderme.....	38
X.2.	Derme .....	39
X.3.	Hipoderme .....	39
XI.	Mecanismos moleculares do envelhecimento da pele .....	40
XI.1.	Envelhecimento intrínseco.....	41
XI.2.	Envelhecimento extrínseco .....	41

XI.3. Tipo de pele.....	42
XI.4. Alterações fisiológicas e histológicas.....	43
XI.5. Mecanismos de envelhecimento cutâneo.....	44
XI.5.1. Encurtamento dos telômeros .....	45
XI.5.2. Produção de espécies oxidantes .....	46
XI.5.3. Teoria mitocondrial do envelhecimento .....	47
XI.5.4. Ativação de MMPs .....	47
XI.5.5. Ativação de processos inflamatórios.....	48
XI.5.6. Vitamina D .....	48
XII. Cosmética molecular .....	49
XII.1. Conceito e objetivos .....	49
XII.2. Modelação molecular .....	50
XIII. Compostos bioativos na cosmética molecular .....	50
XIII.1. Ácido 18β-glicirrético.....	50
XIII.2. Ácidos alfa-hidroxiados (AHAs).....	51
XIII.3. Citocinas e matriquinas.....	51
XIII.4. Coenzima Q10 (CoQ10).....	51
XIII.5. Derivados da ceramida.....	52
XIII.6. D-ribose.....	52
XIII.7. Esqualeno .....	53
XIII.8. Extratos botânicos .....	53
XIII.8.1. Película prateada do grão de café (CSE) .....	53
XIII.8.2. Equol .....	54
XIII.8.3. Pogostone .....	55
XIII.9. Melatonina.....	55
XIII.10. Péptidos.....	57
XIII.11. BDDI .....	57
XIII.12. TH10 – dipéptido inibidor da tirosinase .....	58

---

XIII.13. Vitamina A e retinóides .....	59
XIII.14. Vitaminas B <sub>3</sub> , C, e E .....	60
XIV. Formulações em cosmética molecular .....	61
XIV.1. Nanobiomateriais e nanopartículas poliméricas .....	61
XIV.2. Ação sinérgica de compostos bioativos.....	63
XIV.3. Sistema contendo ácidos alfa-hidroxiados e vitaminas.....	63
XIV.4. Produtos cosméticos contendo fatores de crescimento, citocinas e matriquinas....	64
XIV.4.1. Produtos cosméticos contendo fatores de crescimento e citocinas .....	64
XIV.4.2. Produtos cosméticos contendo matriquinas .....	64
XIV.5. Impacto da poluição ambiental na absorção cutânea.....	65
XV. Discussão .....	66
XVI. Referências bibliográficas.....	67

**ESTÁGIO CURRICULAR REALIZADO NA FARMÁCIA CENTRAL  
DE MIRA DE AIRE ENTRE 21 DE SETEMBRO DE 2016 E 16 DE  
FEVEREIRO DE 2017**

## **LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS**

INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

OTC – Sigla do termo inglês *Over-The-Counter*: produto farmacêutico de venda livre

SWOT – Do inglês: *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

## I. INTRODUÇÃO

O presente relatório foi redigido no âmbito da disciplina Estágio Curricular do 5º ano do curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), a qual é provida de grande importância, uma vez que permite a aplicação e consolidação dos conhecimentos técnicos e científicos adquiridos ao longo dos ciclos de estudos e, também, a aquisição de muitas outras competências essenciais ao exercício da profissão Farmacêutica.

O estágio foi realizado na Farmácia Central, localizada na vila de Mira de Aire, pertencente ao concelho de Porto de Mós e distrito de Leiria. A equipa da farmácia é composta pela Diretora Técnica e Farmacêutica, Dra. Maria de Fátima Alves, pela Farmacêutica Adjunta, Sandrina Felizardo, e pelos Técnicos de Farmácia, Carlos Silva e Henrique Carvalho.

A farmácia dispõe de uma área de atendimento ampla, com três balcões de atendimento e um quarto balcão para realização de medições de pressão arterial e de testes de determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol, triglicéridos e ácido úrico), um gabinete para a realização de consultas de nutrição e outro para administração de vacinas e injetáveis. Dispõe ainda de uma balança com medidor de altura, que indica o valor do Índice de Massa Corporal.

O relatório seguirá o modelo de análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*), de acordo com os requisitos predefinidos.

## II. ANÁLISE SWOT

A análise SWOT foi criada por Edmund P. Learned, C. Roland Christensen, Kenneth Andrews e William D. Guth nos anos 60. Inicialmente, foi idealizada como uma ferramenta de negócio, destinada a ser utilizada a nível empresarial. Conhecendo os pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*) de uma empresa ou projeto, seria mais fácil identificar quais as oportunidades (*Opportunities*) para melhorar, bem como quais as ameaças (*Threats*) exteriores das quais se deveria defender, apostando, para isso, nos pontos fortes e minimizando/eliminando os seus pontos fracos. No entanto, verificou-se que a análise SWOT é igualmente útil quando utilizada em diferentes contextos e até mesmo a nível pessoal, promovendo o autoconhecimento que, por sua vez, contribui para o crescimento e evolução pessoais.<sup>1</sup>

A análise SWOT contida neste relatório é pessoal e relativa ao estágio curricular. De forma a realizar uma análise SWOT neste contexto é necessário identificar os pontos fortes, que se traduzem em características positivas do mesmo; os pontos fracos, que podem

dificultar o crescimento pessoal e necessitam ser melhorados; oportunidades, que avaliam os fatores externos de forma a transformar os pontos fortes em novas potencialidades; e, por último, as ameaças, que podem afetar a concretização de objetivos.

### **III. PONTOS FORTES (STRENGTHS)**

#### **III.1. CARACTERÍSTICAS PESSOAIS**

Senti que existiram características fundamentais que me ajudaram durante este período de aprendizagem e evolução. Foram elas a capacidade de organização, curiosidade e interesse, empenho, responsabilidade, capacidade de escutar, empatia, a facilidade de utilização de ferramentas informáticas e, também, os conhecimentos da língua inglesa. Procurei interiorizar sempre as várias tarefas e conhecimentos transmitidos, de forma a poder ser mais autónoma.

Ao longo do estágio desenvolvi a minha capacidade de comunicação e empatia, conseguindo adaptar o meu modo de comunicação ao tipo de utente, tendo em conta fatores como a classe social, faixa etária, nível de educação e personalidade.

#### **III.2. REALIZAÇÃO PRÉVIA DE ESTÁGIOS EXTRACURRICULARES**

Ao longo do curso, realizei vários estágios extracurriculares organizados pelo Gabinete de Saídas Profissionais da Universidade de Coimbra. Cada estágio teve a duração média de um mês e concretização durante os meses das férias de Verão. Estes estágios permitiram-me experimentar várias saídas profissionais do MICEF, nomeadamente a Farmácia Hospitalar, Análises Clínicas e Farmácia Comunitária. Assim, estando já familiarizada com o funcionamento e com a equipa da Farmácia Central, senti-me muito bem-vinda e à vontade, desde o início.

#### **III.3. AUXÍLIO DOS MEMBROS DA EQUIPA DA FARMÁCIA**

Pelo facto de os profissionais da equipa deterem muitos anos de experiência na área, o seu auxílio foi fundamental ao longo deste processo de aprendizagem. Estiveram sempre disponíveis para esclarecer as minhas dúvidas, quer de funcionamento e organização, quer acerca de medicamentos e produtos *Over-The-Counter* (OTC) e, inclusive, durante o atendimento, transmitindo-me conhecimentos essenciais em várias situações.

Sem dúvida que o sentido de entreatajuda, confiança e colaboração entre todos os membros de uma equipa são a base para o bom funcionamento de qualquer farmácia.

### III.4. FORMAÇÃO PRÉVIA EM RASTREIOS CARDIOVASCULARES E OS SERVIÇOS FARMACÊUTICOS

Uma vez que na Farmácia Central são realizados, diariamente, testes de determinação de parâmetros bioquímicos e avaliações de pressão arterial como serviços farmacêuticos, considero uma mais valia o facto de ter efetuado uma formação neste âmbito com componente prática. Posto isto, consegui realizar os testes de forma cuidadosa e correta, indicar se os valores obtidos estavam de acordo com as *guidelines* e, também, conversar com os utentes acerca do seu estilo de vida e medicação, aconselhando medidas não farmacológicas ou algum suplemento alimentar, quando fosse pertinente. Registava, ainda, os valores no cartão do utente onde estavam anotados todos os valores dos parâmetros obtidos anteriormente.

A realização destes serviços farmacêuticos é muito importante tanto no controlo de patologias já existentes, bem como na determinação de fatores de risco para patologias, principalmente as patologias cardiovasculares e diabetes *mellitus*.

### III.5. SERVIÇOS PRESTADOS NA FARMÁCIA

Como referido anteriormente, a Farmácia Central realiza testes de determinação de parâmetros bioquímicos e avaliação da pressão arterial. Para além deste serviço farmacêutico, a farmácia realiza ainda a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e de injetáveis. Dispõe também de consultas de nutrição, que contam com a ida à farmácia de uma nutricionista da empresa *Super Premium Diet*, quinzenalmente. Tudo isto contribui para a fidelização dos utentes à farmácia.

### III.6. SOFTWARE

O *software* utilizado pela Farmácia Central é o Sifarma2000®, criado pela Glintt. Previamente à realização do estágio, tinha já possuído algum contacto com o programa e algumas das suas funcionalidades, quer nos estágios realizados anteriormente, quer numa formação realizada na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) no ano letivo anterior.

Este *software* é fundamental na gestão da farmácia pois permite executar diversas funções e serve de suporte às mais variadas tarefas: atendimento, faturação, gestão e realização de encomendas para vários fornecedores e processamento da sua receção, gestão de produtos

e de *stocks*, organização e gestão de receituário. É bastante intuitivo, e por essa razão tive facilidade na sua utilização.

Para além de tudo isto, o Sifarma2000® é também um suporte de informação científica para os profissionais, pois contém informação sobre praticamente todos os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e OTC, permitindo aceder às indicações terapêuticas, informação posológica, composição qualitativa e quantitativa, interações medicamentosas e a sua classificação em graves, moderadas e leves, contraindicações, precauções a ter e, também, os possíveis efeitos secundários. Durante o estágio recorri bastante a esta informação científica de forma a prestar um cuidado personalizado, indicar a posologia mais adequada aos utentes e verificar possíveis contraindicações e interações medicamentosas. Como este software tem uma base de dados dos utentes, durante o atendimento é também possível a consulta da medicação que tomam, sendo, portanto, um grande apoio.

### III.7. ORGANIZAÇÃO E FUNCIONAMENTO DA FARMÁCIA CENTRAL

Verifiquei que um bom funcionamento do *BackOffice* é extremamente importante para a organização, gestão e sustentabilidade de uma farmácia. A receção de encomendas, armazenamento, devolução de produtos, controlo de prazos de validade, revisão de receituário e faturação são tarefas que fazem parte do *BackOffice*, sendo a maior parte tarefas diárias.

#### III.7.1. Encomendas e armazenamento

As encomendas são feitas de várias formas: por pedido direto aos fornecedores através do Sifarma2000®, através de chamada telefónica ou do terminal em que se está a realizar o atendimento, no caso de pedidos mais urgentes, e através de pedido direto aos laboratórios (sendo estas encomendas realizadas com menor frequência). Os principais aspetos a ter em conta na realização de encomendas são o histórico de vendas e a sazonalidade dos produtos.

Ao iniciar o estágio, comecei por realizar a receção de encomendas, cujo processo de entrada é feito através do Sifarma2000®. Estas vinham sempre acompanhadas da respetiva fatura, normalmente em duplicado, e permitiam conferir se os produtos faturados correspondiam aos recebidos. Ao rececionar os produtos, tinha que verificar as quantidades, prazos de validade, e o preço faturado comparativamente ao inscrito na embalagem (no caso de MSRM). As matérias-primas vinham também acompanhadas de um boletim de análise. Após esta tarefa, procedia à arrumação dos produtos nos locais devidos, o que me possibilitou uma

maior familiarização com o nome dos medicamentos e a sua localização na farmácia, que por sua vez facilitou e tornou mais rápido o atendimento. Na Farmácia Central os medicamentos de marca estão organizados por ordem alfabética e dosagem num local, os medicamentos genéricos também, mas num local diferente e, na área de atendimento ao público, os OTC encontram-se dispostos nos lineares por categorias e, também, por ordem alfabética. É muito importante a disposição segundo a regra do *first in/first out*, que permite a cedência dos produtos de menor prazo de validade em primeiro lugar.

### III.7.2. Controlo de prazos de validade e devoluções

O controlo dos prazos de validade dos medicamentos era realizado regularmente, com o objetivo de devolver os produtos ao fornecedor cujo prazo de validade fosse inferior a 2 meses. No entanto, os fornecedores não aceitam devoluções de grande parte dos OTC, que, por isso, tinham que ser dados como quebras. A Farmácia Central dispõe de uma lista, que vai sendo atualizada conforme a receção de encomendas, com a identificação dos produtos com prazo de validade curto, lista essa que tive oportunidade de atualizar aquando da revisão dos prazos de todos os produtos da farmácia, feita em janeiro. Este processo é de extrema importância para a segurança dos utentes.

Para além do prazo de validade curto, existem outras razões que conduzem à realização de devoluções. São elas: envio de um produto que não foi encomendado, o facto de a embalagem estar seriamente danificada, e devolução devido à receção de uma circular do INFARMED, I.P (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde). Juntamente com o produto em questão são enviados a nota de devolução original e o duplicado, ambos carimbados e rubricados, sendo que o triplicado fica na farmácia, assinado pelo funcionário da empresa de distribuição.

### III.7.3. Revisão do receituário e faturação

Ao longo do estágio, a maior parte das receitas eram já eletrónicas desmaterializadas, o que eliminava a tarefa de revisão do receituário. No entanto, quando me deparava com receitas eletrónicas materializadas, tinha que ter atenção vários aspetos, nomeadamente: número da receita e identificação do médico prescriptor e do local de prescrição; dados do utente como sejam o nome, número de utente do SNS e de beneficiário da entidade financeira responsável, se aplicável; identificação do medicamento, que inclui prescrição por DCI, dosagem, forma farmacêutica e Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), e caso fosse prescrição por marca deveria conter nome comercial

e número de registo do medicamento; posologia e duração do tratamento; comparticipações especiais, identificáveis pela letra "O" e pelo despacho junto ao nome do medicamento; número de embalagens, cujo máximo corresponde a 4 por receita, e máximo de 2 de cada medicamento; data de prescrição, que permite auferir a validade, e nas receitas normais corresponde a 30 dias, enquanto que nas renováveis, a 6 meses; e por fim, a assinatura do médico prescriptor.<sup>2</sup>

No caso de receitas manuais, era necessário verificar: a existência de identificação do prescriptor e local de prescrição, os dados do utente, e a exceção legal deveria estar assinalada; a identificação do medicamento teria que ser por DCI e incluir dosagem, forma farmacêutica e dimensão da embalagem; tinha ainda que verificar a existência de comparticipações especiais; e por fim, a assinatura do médico prescriptor e a data da prescrição, pois as receitas manuais têm apenas validade de 30 dias. É importante mencionar que as receitas não poderiam estar rasuradas ou com caligrafias diferentes.<sup>2</sup>

Na impressão feita no verso das receitas ficam registadas diversas informações, nomeadamente a identificação da farmácia, data de dispensa de medicamentos, preço total de cada medicamento e valor total dos medicamentos dispensados, encargos para o utente e valores de comparticipação e, ainda, o número de registo dos medicamentos acompanhado de código de barras.<sup>2</sup>

As receitas iam sendo separadas, ao longo do mês, conforme as entidades que as comparticipam. Na revisão verificava-se se o regime de comparticipação tinha sido corretamente aplicado, a presença da rubrica do membro da farmácia que efetuou a dispensa, a data, e colocava-se, por fim, o carimbo da farmácia.

No fim do mês, as receitas organizavam-se em lotes de 30, procedendo-se ao seu encerramento, à emissão dos respetivos verbetes e relação resumo de lotes. A cada conjunto de lotes era anexada a fatura mensal de medicamentos contendo as suas quantidades, número de receitas, valores totais, encargos para o utente e valores a pagar pela entidade responsável pela comparticipação.

### III.8. ENTREGAS DIÁRIAS DE ENCOMENDAS

Nos dias úteis, a farmácia dispõe de entregas de encomendas, pelo menos, quatro vezes por dia. Isto torna desnecessária a existência de stocks muito elevados de certos medicamentos, especialmente os que são dispensados com menos frequência. Como os utentes que visitam a farmácia têm residência ou emprego na zona da farmácia, por vezes efetuava-se a encomenda da quantidade de medicamentos solicitados e procedia-se à sua

reserva no armazém, podendo o utente proceder ao seu levantamento quando lhe fosse mais cómodo.

### III.9. PRESCRIÇÃO ELETRÓNICA

A prescrição eletrónica trouxe diversas vantagens. Uma delas prende-se com a maior dificuldade em cometer erros de dispensa de medicamentos, já que o Sifarma2000® possui um ecrã final de verificação com leitura de códigos de barras que alerta o utilizador, através de sinais sonoros e cores, no caso de estar a dispensar um medicamento incorreto ou em maior ou menor quantidade. Outra vantagem, no caso das receitas desmaterializadas, é o facto de não ser necessário conferir e enviar o receituário para as entidades competentes, restando mais tempo para realizar outras tarefas igualmente importantes.

Para o utente, a receita eletrónica sem papel constitui uma vantagem, uma vez que este apenas avia os medicamentos na quantidade desejada na altura da visita à farmácia.

### III.10. DISPENSA DE MEDICAÇÃO PARA O ABRIGO FAMILIAR CASA S. JOSÉ

A Farmácia Central realiza a dispensa de medicação para uma Instituição Particular de Solidariedade Social, o Abrigo Familiar Casa S. José. Tive oportunidade de realizar a dispensa, bem como de efetuar a regularização de vendas suspensas. Este processo é vantajoso para a Associação, uma vez que desta forma consegue obter os medicamentos rapidamente e a crédito, mesmo quando as receitas ainda não foram prescritas pelo médico.

### III.11. RELAÇÃO DE PROXIMIDADE UTENTE/FARMACÊUTICO E FIDELIZAÇÃO À FARMÁCIA

A população envolvente da Farmácia Central é essencialmente idosa, e a maioria dos utentes estão fidelizados desde há muitos anos, uma vez que é uma farmácia bastante antiga e prestigiosa na vila de Mira de Aire.

A relação entre o utente e o farmacêutico tem por base vários princípios e condutas éticas que se encontram estabelecidas no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos<sup>3</sup>. Durante o estágio verifiquei que muitas vezes os utentes se dirigiam à farmácia para esclarecimento de dúvidas sobre a sua condição e tratamento, e mesmo alguns problemas que não conversaram com o médico, por receio. Tentei sempre esclarecê-los de forma simples

e adequada. Por vezes foi desafiante, uma vez que os utentes nem sempre são compreensivos, mas penso ter conseguido lidar com todas as situações, por vezes solicitando ajuda, atenuando assim o seu descontentamento ou desconfiança.

A fidelização dos utentes traz diversas vantagens, nomeadamente o acesso ao histórico da medicação de cada um, permitindo que sejam dispensados sempre os medicamentos da mesma marca ou laboratório, conseguindo facilmente detetar alterações na medicação ou dosagem e também possíveis erros de prescrição, através de conversa com o utente. Estes erros deviam-se muitas vezes ao facto de os utentes não irem presencialmente a consulta médica e apenas deixarem o nome dos medicamentos por escrito no centro de saúde (levando a erros de transcrição), para o médico prescrever posteriormente. Este fácil acesso ao histórico de medicação também é útil no caso em que o utente necessita que se efetue a venda suspensa de um medicamento, mas não se recorda do nome, ou mesmo quando pretende levar um Medicamento Não Sujeito a Receita Médica (MNSRM) e é necessário ter a certeza do que o doente toma, de forma a evitar interações medicamentosas e efeitos secundários indesejáveis. Assim, o atendimento é muito mais personalizado e o farmacêutico consegue atuar de forma mais segura.

Muitos utentes da Farmácia Central são reformados da Indústria de Lanifícios, tendo total reembolso do valor dos medicamentos prescritos com receita médica. Como tal, o respetivo recibo da compra tinha que ser agrafado à guia de tratamento, para os utentes efetuarem o envio à entidade, a fim de serem reembolsados. No Sifarma2000<sup>®</sup> é possível saber imediatamente se o utente pertence aos Lanifícios, pois ao introduzir-se o seu nome, aparece uma nota com essa informação que terá sido inserida previamente por algum membro da equipa da farmácia. A partir de dia 1 de janeiro, as novas receitas dos utentes pertencentes a esta entidade já continham a Portaria n.º 287/2016 de 10 de novembro, fazendo automaticamente a comparticipação a 100% dos medicamentos prescritos.<sup>4</sup>

### III.12. ATENDIMENTO E APLICAÇÃO DE CONHECIMENTOS

O atendimento foi a parte mais desafiante e enriquecedora de todo o estágio, pois permitiu-me a integração, consolidação e aquisição de conhecimentos acerca de diversas matérias e respetivos tratamento e prevenção, nomeadamente patologias do foro respiratório, gastrointestinal, afeções oculares, cutâneas e das mucosas. Foi relevante, também, para o desenvolvimento de competências como a autonomia, a confiança nos meus conhecimentos, capacidade de comunicação e de interpretação para com os vários utentes. No caso de

qualquer dúvida que me surgisse, ou caso não tivesse a certeza de qual era o problema apresentado pelo utente, pedia auxílio a algum membro da equipa da Farmácia Central, até porque, pelo simples facto de conhecerem bem os utentes, por vezes tornava-se mais simples encontrar a solução mais adequada. No início senti alguma dificuldade e notei alguma lentidão no atendimento, mas o facto de ter já realizado dois estágios em farmácia comunitária tornou tudo um pouco mais fácil e consegui ir relembrando alguns procedimentos.

Uma grande parte da minha experiência de atendimento ao balcão deteve-se com a dispensa de medicamentos mediante a apresentação de receita médica. Neste caso, ao receber uma receita eletrónica sem papel, sob a forma de guia de tratamento, verificava as datas de validade, questionava ao utente quantas embalagens de cada medicamento desejava, caso estivessem prescritas mais do que uma, e, de seguida, caso se tratasse de medicação habitual, consultava o histórico de medicação de forma a dispensar os medicamentos do mesmo laboratório (caso dos genéricos); caso se tratasse de medicação nova ou para um problema pontual, inquiria acerca da preferência relativamente a medicamentos genéricos ou originais. Por fim, realizava a dispensa da medicação, indicando o número de embalagens restantes na receita, se existissem.

Se, porventura, recebesse uma receita manual ou eletrónica, tinha que proceder à sua análise e verificar todos os dados já referenciados no ponto III.7.3., e só depois proceder de igual forma às receitas eletrónicas sem papel, descrita no parágrafo anterior. Por fim, assegurava-me de que o utente sabia como tomar a medicação prescrita e, quando necessário, redigia nas embalagens do medicamento a sua finalidade, a posologia e duração do tratamento. Todo este procedimento é essencial para efetuar uma dispensa correta, assegurar a terapêutica, bem como fomentar o uso racional do medicamento.

Tive a oportunidade de realizar preparações extemporâneas de antibióticos, que são reconstituídos com água destilada na altura da dispensa, por vezes, com uma quantidade exata, como é o caso do Zithromax® (azitromicina), ou até ao traço indicado no rótulo, no caso do Clavamox ES® (amoxicilina + ácido clavulânico).

Aquando da dispensa, também me solicitavam a explicação do funcionamento de bombas constituídas por pó para inalação. A título de exemplo, a bomba Symbicort Turbohaler® tem um indicador do número de doses disponíveis, e deve rodar-se a base giratória da bomba para a direita e depois para a esquerda, de forma a ouvir um estalido, pois só nessa altura a dose está pronta a ser dispensada. Na primeira vez de utilização, tem que se repetir este procedimento 3 vezes. De seguida, o utente deve forçar uma expiração, depois colocar a bomba na boca, inspirar profundamente, sustar a respiração por 10 segundos e

expirar lentamente. É importante recomendar que, no fim, o utente deve bochechar com um pouco de água para eliminar os resíduos de fármaco da boca.

A outra parte do atendimento, e que considerei mais complicada, mas também a que me proporcionou um maior crescimento, foi o aconselhamento farmacêutico. Face à dificuldade e aos custos de receber cuidados de saúde que se verifica nos dias de hoje, muitas pessoas recorrem à farmácia. O farmacêutico possui as competências adequadas à avaliação dos sinais e sintomas apresentados, interpretando-os e tentando compreender a sua causa, adaptando os seus conhecimentos e modo de comunicação ao tipo de utente, procurando, assim, encontrar a melhor forma de lidar com a situação que este lhe apresenta. É relevante recolher informação acerca da idade, outros problemas de saúde, alergias, e medicação que toma habitualmente, bem como a duração e intensidade dos sintomas. Desta forma, é possível tomar a decisão mais adequada, e fazer as recomendações farmacológicas mais seguras e eficazes. No entanto, nem sempre a decisão mais adequada passa pela toma/aplicação de MNSRM, bastando recorrer a medidas não farmacológicas ou, caso pareça ser uma situação mais grave, é imperativo aconselhar e explicar ao utente que deve consultar um médico, indicando a especialidade médica mais indicada ao problema.<sup>5</sup> Antes de qualquer aconselhamento, é de extrema importância o conhecimento das situações passíveis de automedicação.<sup>6</sup>

A população de Mira de Aire tem sofrido bastante nos últimos tempos com a falta de médicos no Centro de Saúde, de maneira que muitos utentes se deslocavam à farmácia à procura de resolução para os seus problemas de saúde, queixando-se de que não tinham médico de família nem possibilidade de se deslocar ao serviço de urgências mais próximo, sempre que considerava importante a visita ao médico perante a situação apresentada. Nestas situações, era importante tentar aliviar os sintomas do utente, referenciando medidas não farmacológicas e cedendo MNSRM caso considerasse pertinente, sempre com indicação da posologia e reforçando a importância da ida ao médico caso não sentisse melhoras num determinado período de tempo. Deve ter-se sempre cuidado redobrado quando se trata de utentes polimedicados, doentes crónicos, mulheres grávidas ou a amamentar, e crianças, e foi também sempre nestes grupos de risco que me surgiram as maiores dúvidas aquando do aconselhamento farmacêutico, pois considero que foram temas pouco explorados ao longo do MICF.

Uma vez que realizei estágio curricular na época sazonal do Outono/Inverno, foram vastos os casos de constipações, gripes, e outras afeções respiratórias com que me deparei. Tive, portanto, oportunidade de recomendar, como forma de prevenção e atenuação de sintomas, suplementos vitamínicos à base de vitamina C, zinco ou equinácia para fortalecimento do sistema imunitário, como o Win-fit Imuno<sup>®</sup>, Becozym C Plus<sup>®</sup> ou Gripirinal Imuno<sup>®</sup>. Já como forma de tratamento, no caso de adultos e após análise do perfil de cada utente, recomendava essencialmente antigripais (conjugação de antipirético e anti-histamínico); por exemplo, se o utente me indicasse que sentia dores no corpo e febre mas não se sentia muito constipado, recomendava a toma de 2 comprimidos de Cêgripe<sup>®</sup> (paracetamol + clorofeniramina) 3 vezes por dia, mas caso a maior queixa fosse a constipação recomendava o Griponal<sup>®</sup> (paracetamol + maleato de clorofeniramina), 3 vezes por dia, que contém maior percentagem de anti-histamínico, ou simplesmente um anti-histamínico, como o Telfast<sup>®</sup> (fexofenadina), para tomar apenas uma vez ao dia. Se a queixa fosse congestão nasal e febre e o utente não fosse hipertenso, recomendava o Antigrippine Trieffect<sup>®</sup> (paracetamol + fenilefrina), na mesma posologia, que em vez de anti-histamínico tem na sua composição um descongestionante nasal. Caso a queixa maior se prendesse apenas com febre, recomendava um antipirético como por exemplo, 2 comprimidos de Ben-u-ron<sup>®</sup> a 500 mg (paracetamol) 3 vezes por dia, alternadamente com um anti-inflamatório como por exemplo o Spidifen<sup>®</sup> (ibuprofeno), se a febre ou as dores não diminuíssem apenas com o primeiro e o utente não fosse asmático, tomasse antiagregantes plaquetários ou anticoagulantes. Os casos de pais de crianças com este tipo de problemas e pedir aconselhamento foram raros, pois a maioria apresentava prescrição médica para os medicamentos.

Em casos de congestão nasal, existem diversos produtos sob a forma de gotas ou spray que ajudam a descongestionar. No entanto estes produtos podem aumentar a pressão sanguínea, pelo que evitava o seu aconselhamento a utentes hipertensos. Nestes casos optava por aconselhar uma água do mar hipertónica, como por exemplo Rhinomer Intense Eucaliptus<sup>®</sup> que é constituída por extratos de plantas e outros produtos naturais, para pulverizar uma vez em cada narina até 6 vezes por dia. Para crianças aconselhava gotas nasais de dosagem e posologia adequadas, como por exemplo o Nasorhinathiol<sup>®</sup> (cloridrato de oximetazolina) ou o Bisolviral<sup>®</sup> (cloreto de sódio + iota-carragenina). Importante era salientar que não se devem utilizar os descongestionantes por mais de 5 dias devido à possível ocorrência do efeito *rebound*.

Tive, também, oportunidade de aconselhar, em complementação a outras medidas ou isoladamente, antitússicos ou adjuvantes mucolíticos e expetorantes quer sob a forma de comprimidos, pastilhas ou xaropes (consoante o tipo de tosse apresentado ou indicado pelo utente), tanto a adultos como a crianças, tendo sempre em atenção a dosagem e a posologia mais indicada a cada caso. As pastilhas para a garganta eram muito procuradas pelos utentes, e aqui tinha que intervir de forma a compreender se haveria algum processo inflamatório a decorrer ou não, se se tratava apenas de rouquidão, de forma a indicar as que considerasse mais adequadas. É importante questionar se o utente é diabético, tanto no caso dos xaropes para a tosse como no caso das pastilhas, uma vez que estes não devem consumir açúcar, e optar assim por produtos que indicam no rótulo não conter açúcar ou sacarose.

Foram vários os casos de gastroenterites, em que pude recomendar medidas não farmacológicas como alimentar-se lentamente, com pouca quantidade e beber bastantes líquidos, e também recomendar o UL250<sup>®</sup> ou o Lacto-Levur<sup>®</sup> (suplementos de bactérias reguladoras do intestino) com a posologia de 3 vezes por dia antes das refeições, para restabelecimento da flora intestinal, e o Redrate<sup>®</sup> ou Dioralyte<sup>®</sup> (eletrólitos) para compensação da perda de eletrólitos através da diarreia e/ou vômitos. Por vezes, se a diarreia já persistisse há algum tempo e na ausência de febre, recomendava a toma de 2 comprimidos, seguidos de 1 após cada dejeção, de Imodium Rapid<sup>®</sup> (cloridrato de loperamida), que pode também ser tomado por crianças a partir dos 6 anos de idade em posologia mais reduzida, de forma a parar este desconforto.

Deparei-me, também, com alguns casos de obstipação infantil, em que, no caso de uma criança de 6 anos recomendava a toma de 1 colher de chá (5 mL) antes do pequeno almoço e outra antes do almoço de Laevolac<sup>®</sup> (lactulose) em xarope e uma dose de manutenção de apenas 1 colher de chá (5 mL) antes do pequeno almoço; para uma criança de 11 anos recomendava 2 colheres de chá (10 mL) antes do pequeno almoço e 1 antes do almoço, seguida de uma dose de manutenção de apenas 2 colheres de chá antes do pequeno almoço.

Devido ao frio intenso sentido neste Inverno, muitas pessoas tiveram tendência a desenvolver frieiras nas extremidades e, assim, tive oportunidade de aconselhar nesta área, indicando a aplicação de um gel ou creme antisséptico e hidratante, como por exemplo, o Friax<sup>®</sup>, e aplicação de Urgo Gretas Filmogel<sup>®</sup>, que forma uma camada protetora na pele lesada.

Muitos foram os utentes que procuraram produtos para a pediculose, queixando-se, inclusive, de que os produtos que costumam aplicar parecem não estar já a fazer efeito. A verdade é que também os piolhos estão a adquirir alguma resistência aos produtos químicos

que são utilizados para os eliminar, de maneira que os produtos à base de compostos naturais estão a verificar-se bastante eficazes.<sup>7</sup> Nestes casos, recomendava, por exemplo, o Paranix<sup>®</sup> (com óleo mineral) em spray ou em champô, referindo que a aplicação devia ser feita no cabelo seco, aguardar de 10 a 15 minutos, lavar, e depois passar o cabelo com o pente fino contido na embalagem para remover os piolhos e lêndeas mortos. Referia, ainda, que ao fim de cerca de uma semana o tratamento deveria ser repetido para evitar reinfestações, uma vez que esse é o tempo que as lêndeas demoram a desenvolver-se.

Sendo que grande parte dos utentes da Farmácia Central são idosos, muitas eram as solicitações de algo para alívio das dores. Sem apresentação de receita médica, e tendo em conta as complicações da idade que os idosos possuem, aconselhava a toma de 2 comprimidos de paracetamol 500 mg, 3 vezes ao dia e, por exemplo, um gel contendo anti-inflamatório para aplicar localmente 2 a 3 vezes ao dia, como o Reumon gel<sup>®</sup> (etofenamato) ou o Voltaren Emulgel<sup>®</sup> (diclofenac). Caso preferissem um emplastro, recomendava o Voltaren Plast<sup>®</sup> (diclofenac) ou o Transact<sup>®</sup> (flurbiprofeno), que ficam no local doloroso durante 12h, ou um emplastro ThermaCare<sup>®</sup> que apenas alivia a dor por efeito da temperatura e não deve estar colocado mais de 8h.

Houve um caso de uma utente idosa asmática que me informou de que tinha tomado comprimidos de ibuprofeno para as dores, e tive que intervir explicando-lhe que não devia tomá-los por poder assim piorar a sua condição, apresentando como alternativa o paracetamol, que a utente já tinha em casa, para alívio das dores. Quando me questionou em relação ao que tomar caso tivesse a garganta inflamada, referi que poderia tomar outro anti-inflamatório em substituição do ibuprofeno, como o Ananase<sup>®</sup> (bromelaína), 3 vezes ao dia, em conjugação com pastilhas para a garganta.

Outra situação em que prestei auxílio aos utentes foi explicando o funcionamento de aparelhos de medição da glicémia e dos dispositivos de punção, efetuando eu o procedimento de forma a uma melhor compreensão. Houve várias situações, nos dias mais frios, em que os utentes se dirigiam à farmácia, queixando-se de que o aparelho não estava a funcionar. Acontece que estes aparelhos são sensíveis à temperatura, e não funcionam se estiverem frios. Assim, explicava aos utentes que deveriam aquecê-los um pouco nas mãos ou colocá-los no bolso, algum tempo antes de efetuar a medição, e, ao demonstrar, verificava-se que já funcionavam.

Foram frequentes as solicitações de antiparasitários orais para animais de estimação, principalmente cães, e nestes casos recomendava o comprimido Drontal<sup>®</sup> (praziquantel + pamoato de pirantel + febantel), questionando sempre qual o peso do animal, uma vez que

cada comprimido ranhurado corresponde ao tratamento de 10 kg de massa corporal. Recomendava, também, a repetição da toma depois de 3 a 4 meses.

#### **IV. PONTOS FRACOS (WEAKNESSES)**

##### **IV.1. CARACTERÍSTICAS PESSOAIS**

Senti que algumas características pessoais poderiam ser pontos fracos na realização do estágio, como por exemplo o facto de ser uma pessoa reservada e de não conhecer os utentes. Como a Farmácia Central é uma farmácia com utentes fidelizados há já muitos anos, considero isso um fator importante. Evidentemente que, ao longo do tempo, acabei por ficar mais comunicativa e ir conhecendo os utentes, e assim o sentimento de desconfiança por parte destes também foi diminuindo.

##### **IV.2. MIF E CASOS PRÁTICOS DE ATENDIMENTO**

A existência de outros estágios curriculares ao longo do curso seria uma mais-valia para os estudantes do MIF, pois possibilitaria o contacto com a prática profissional e casos práticos reais desde mais cedo, conduzindo a uma integração mais sólida dos conhecimentos. Para além disso, considero que foram poucas as cadeiras direccionadas para o aconselhamento farmacoterapêutico que tive, especialmente para as áreas de dermofarmácia e cosmética, higiene oral, saúde materna e do bebé, medicamentos de uso veterinário, patologias oftálmicas, tratamento e cuidados com feridas, e produtos ortopédicos.

Ao início senti muita dificuldade em realizar aconselhamento, tendo em conta que possuía poucos conhecimentos nestas áreas, sendo assim difícil ir de encontro às necessidades do utente. São áreas em que o aconselhamento farmacêutico é fundamental e que podem ajudar a combater a preferência dos utentes pelas superfícies comerciais, pelo que deveriam ser mais exploradas no MIF. Ao longo do estágio, os membros da equipa da farmácia foram-me sempre fornecendo explicações acerca dos produtos, que fui interiorizando através da observação do atendimento.

##### **IV.3. POUCA DINAMIZAÇÃO DE DERMOCOSMÉTICA**

A área de dermocosmética, especialmente no que toca a produtos de aplicação no rosto, é pouco dinamizada na Farmácia Central, uma vez que a maioria dos utentes não procura este tipo de produtos, principalmente devido a carências económicas da população local. Assim, penso que é a área na qual os meus conhecimentos foram menos aprofundados.

#### IV.4. MEDICAMENTOS MANIPULADOS

Os medicamentos manipulados são fórmulas magistrais ou preparados oficinais preparados e dispensados sob a responsabilidade de um farmacêutico, cumprindo as boas práticas segundo a Portaria nº594/2004, de 2 de junho da Legislação Farmacêutica Compilada.<sup>8</sup> Ao longo do estágio não foram solicitados e, portanto, não foram elaborados medicamentos manipulados na Farmácia Central. Apesar de serem cada vez menos prescritos, é importante saber elaborá-los, bem como preencher a documentação associada e o cálculo do P.V.P..

### V. OPORTUNIDADES (OPPORTUNITIES)

#### V.1. FORMAÇÃO

Apostar na formação é sempre uma mais-valia em qualquer profissão. Durante o estágio tive oportunidade de receber formação da FDC® que é uma empresa de vitaminas e suplementos alimentares, o que me deu algumas bases para aconselhamento nesta área bem como para a realização de *cross-selling*. Participei, também, numa formação da companhia farmacêutica internacional Zambon Pharma, que contou com um *workshop* de “Gestão emocional em farmácia comunitária”.

Realizei ainda o curso de Suporte Básico de Vida para farmacêuticos organizado pela Ordem dos Farmacêuticos e divulgado pelo Núcleo de Estudantes da Faculdade de Farmácia. Aprendi a identificar os sinais de alarme (ansiedade, hipoglicemia, lipotimia, crise convulsiva, precordialgia, crise hipertensiva, taquicardia e dispneia), realizar suporte básico de vida, desobstrução via aérea e posição lateral de segurança e, também, a utilizar o desfibrilhador automático externo (DAE). Este curso é de importância indiscutível, em especial para profissionais de saúde. É útil em farmácia comunitária, uma vez que os utentes podem aí procurar ajuda quando se sentem mal, e também para, como farmacêutica, ficar habilitada a administrar vacinas e injetáveis pela Ordem dos Farmacêuticos.

Espero, ao longo da minha profissão, ter mais formações em diversas áreas, pois é fundamental estar familiarizado com os produtos e marcas existentes no mercado e na farmácia, de forma a poder prestar melhor aconselhamento e satisfazer as necessidades dos utentes.

#### V.2. RELAÇÃO DE PROXIMIDADE COM OS UTENTES E EVOLUÇÃO CONSTANTE

A Farmácia Central, como referido anteriormente, tem muitos utentes fidelizados, sendo uma grande parte idosos e pessoas polimedicadas que ali se dirigem diariamente com

receitas da sua medicação habitual, geralmente dos grupos farmacoterapêuticos de anti-hipertensores, anticoagulantes e antiagregantes plaquetares, insulinas e antidiabéticos orais, antidepressivos, ansiolíticos e antidislipidêmicos. Tive a oportunidade de prestar esclarecimento de dúvidas em relação à medicação e posologia, bem como de criar laços com os utentes, que muitas vezes partilhavam histórias de vida e os seus problemas.

No entanto, também foram muitos os utentes e de várias faixas etárias, a procurar aconselhamento, o que possibilitou a aplicação e desenvolvimento dos meus conhecimentos nas recomendações dadas e em relação aos OTC e, também, na adequação do discurso e forma de comunicação consoante o utente.

### V.3. CARTÃO SAÚDA E FIDELIZAÇÃO ÀS FARMÁCIAS

O cartão Saúde, criado pelas Farmácias Portuguesas, permite aos utentes acumularem pontos aquando das suas compras na farmácia, pontos estes que podem ser trocados por produtos existentes no catálogo de pontos Saúde (sendo todos eles OTC), ou mesmo convertidos em vales no valor correspondente em dinheiro, que podem ser descontados em qualquer compra na farmácia. Este cartão possibilita, ainda, que os vários membros da mesma família acumulem pontos para um mesmo cartão.

Há assim um incentivo ao consumo de produtos para toda a família nas farmácias, bem como à fidelização de utentes. O farmacêutico deve ser, portanto, ativo no que respeita à adesão dos utentes ao cartão Saúde, bem como ao rebate de pontos pelos mesmos, uma vez que o não reatamento dos mesmos conduz a prejuízos para a farmácia, que tem de pagar esse valor ao Programa das Farmácias Portuguesas no final de cada mês.

### V.4. SITUAÇÃO ECONÓMICA DO PAÍS, HOMOGENEIDADE DE UTENTES E OUTROS SERVIÇOS

A crise económica que se vive atualmente em Portugal tanto é uma ameaça como uma oportunidade para o setor farmacêutico. Tendo em conta a existência de taxas moderadoras em hospitais e centros de saúde, muitas vezes o primeiro local onde as pessoas procuram auxílio, é nas farmácias. O farmacêutico, como profissional de saúde e sendo possuidor de conhecimentos técnicos e científicos acerca de diversas patologias e respetivo alívio/tratamento, pode solucionar o problema do utente através da recomendação de medidas não farmacológicas, farmacológicas, ou mesmo aconselhamento de ida ao médico se efetivamente considerar que seja o mais indicado, como já referido anteriormente.

O facto de haver homogeneidade no público alvo e com dificuldades de deslocação às cidades para obtenção de cuidados de saúde, abre portas para a integração de diversos serviços de saúde na farmácia, nomeadamente consultas de nutrição, podologia, ortopedia, fitoterapia, assistência ao domicílio, realização de testes de determinação de parâmetros bioquímicos, tratamento de feridas e prestação de primeiros-socorros, administração de injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e, ainda, implementação de programas de acompanhamento farmacoterapêutico com doentes polimedicados.<sup>9</sup>

## **VI. AMEAÇAS (THREATS)**

### **VI.1. SITUAÇÃO ECONÓMICA DO PAÍS**

A crise atingiu todos os setores, e as farmácias não foram exceção. Com a diminuição do poder de compra dos utentes portugueses, a compra de OTC reduziu significativamente, uma vez que são produtos considerados dispensáveis. As margens de lucro dos medicamentos são, também, reduzidas. A situação económica do país constitui, assim, uma ameaça ao desenvolvimento profissional e também ao emprego neste setor, uma vez que as farmácias muitas vezes têm que reduzir o número de trabalhadores, nomeadamente os farmacêuticos, prejudicando os serviços prestados e a valorização do farmacêutico em farmácia comunitária.

### **VI.2. SENTIMENTO DE DESCONFIANÇA POR PARTE DOS UTENTES**

Por vezes, deparei-me com desconfiança por parte dos utentes, especialmente idosos. Quando se dirigiam à farmácia para aconselhamento ou mesmo para aviar receitas, pediam para ser atendidos por outro membro da equipa da farmácia. Esta situação acabou por ser uma ameaça à aprendizagem e à evolução, uma vez que até poderia saber solucionar e ajudar o utente, aplicando os meus conhecimentos, mas o utente não o permitia. No entanto, ao longo do estágio essa desconfiança foi atenuando.

### **VI.3. SOLICITAÇÃO DE FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS, ANTIBIÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS SEM RECEITA MÉDICA**

Várias foram as situações de solicitação destes medicamentos sem a respetiva receita médica. Sendo classes de fármacos causadores de dependência ou desenvolvimento de tolerância, a sua prescrição pelo médico deve ser sempre cuidadosa e ponderada. Dado que as receitas para os medicamentos ansiolíticos e hipnóticos têm validade de apenas um mês e os doentes que as utilizam nem sempre conseguem marcar consulta antes de chegar ao fim da

embalagem, muitas vezes necessitavam de os solicitar sem a respetiva receita. O mesmo acontecia no caso dos antidepressivos. A Dra. Maria de Fátima indicou-me que, nestas situações, deveria avaliar se o utente possuía ficha no Sifarma2000® e consultar a medicação habitual, e só depois realizar a venda suspensa do medicamento sendo que, no prazo máximo de um mês, o utente teria que apresentar a receita na farmácia.

No caso dos antibióticos, a dispensa só podia ser realizada com receita médica. Muitas vezes isto gerou descontentamento nos utentes, mas uma vez que a tolerância aos antibióticos é um problema de saúde pública, a sua utilização indiscriminada não deve ser incentivada de forma alguma. Nestes casos, insistia na ida ao médico e por vezes recomendava MNSRM para alívio dos sintomas.

#### VI.4. MEDICAMENTOS ESGOTADOS NOS FORNECEDORES

Durante o estágio, presenciei situações de descontentamento dos utentes devido à falta de medicamentos de que necessitavam, falta essa que é um risco para a sua saúde. Isto acontecia porque alguns medicamentos se encontravam frequentemente esgotados ou em pouca quantidade nas empresas de armazenamento e distribuição. Assim, foi necessário explicar várias vezes aos utentes a situação e até mesmo reencaminhá-los ao médico de forma a arranjar uma alternativa terapêutica.

#### VI.5. OS MEDIA

Frequentemente, os utentes dirigiam-se à farmácia com uma ideia predefinida do que queriam adquirir, devido à publicidade a determinado produto. O que acontece é que nem sempre é o produto mais adequado à sua situação e, desta forma, é necessário intervir de forma a perceber qual o problema do utente e, se for caso disso, realizar o aconselhamento de medidas não farmacológicas ou mesmo de outro(s) produto(s).

#### VI.6. ALTERAÇÃO DE PREÇO DOS MEDICAMENTOS

A alteração constante dos preços foi e é um problema, uma vez que os utentes, inconformados, costumam culpabilizar a farmácia pelos aumentos no preço tanto nos MSRM, como nos MNSRM. A variação nos preços pode dever-se a alterações de comparticipação dos medicamentos, no caso de MSRM. Por vezes, não é fácil fazer os utentes compreenderem que a farmácia não é responsável por essa alteração, mas sim o INFARMED, I.P..

## VI.7. RECEITAS MANUAIS

Apesar de cada vez mais estarem em desuso, as receitas manuais ainda são prescritas em caso de falência informática, inadaptação do prescritor, prescrição ao domicílio e no caso de o prescritor apresentar um volume de prescrição menor ou igual a 40 receitas por mês.<sup>2</sup> Verifiquei que a probabilidade de erros é muito maior com este tipo de receitas devido à inexistência de códigos para leitura e confirmação no Sifarma2000® e, por isso, algumas vezes necessitei recorrer à equipa da Farmácia Central para me auxiliar, de forma a fazer a dispensa correta dos medicamentos prescritos, bem como a indicação da posologia.

## VII. CONCLUSÃO

Ao longo dos cinco meses de estágio curricular, verifiquei o quão importante é o farmacêutico na sociedade, sendo, frequentemente, o profissional de saúde a quem a população recorre em primeiro lugar e com total confiança. A sua capacidade comunicativa, sentido de responsabilidade e formação profissional constante contribuem para uma eficaz interação com o utente, promovendo assim o uso racional do medicamento e a adesão à terapêutica.

O estágio foi uma experiência fundamental e muito positiva na minha formação, tanto a nível profissional como pessoal. Tive a oportunidade de contactar com numerosos utentes e com as mais variadas situações, as quais aprendi a solucionar com a ajuda de toda a equipa da Farmácia Central, e seguindo as Boas Práticas Farmacêuticas<sup>5</sup>. Além disso, sinto que consegui ultrapassar algumas barreiras pessoais, bem como desenvolver competências técnicas e científicas que serão essenciais no mercado de trabalho.

No entanto, certamente que a minha aprendizagem não ficará por aqui. Futuramente, como farmacêutica, face aos desafios do dia-a-dia, esforçar-me-ei sempre por salvaguardar o bom nome da profissão, comprometendo-me a cumprir os deveres para com a profissão, mencionados no Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos<sup>3</sup>, e colocando-me ao serviço do utente, defendendo os seus interesses e tentando responder às suas dúvidas, concedendo um aconselhamento com a maior qualidade possível.

## VIII. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MARCI MARTIN - **Personal SWOT Analysis** [Em linha] [Consult. 22 out. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.businessnewsdaily.com/5543-personal-swot-analysis.html>.
2. **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde** - [Em linha] [Consult. 15 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\_Dispenza\_20151029.pdf/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdfe790>.
3. **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos** - [Em linha] [Consult. 17 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\_pt/docs/Doc10740.pdf>.
4. Portaria n° 287/2016 de 10 de novembro: Regime excecional de comparticipação do Estado no preço dos medicamentos, aplicável aos pensionistas e aos futuros pensionistas que tenham descontado para o Fundo Especial da Indústria de Lanifícios - **Diário da República**, 1.ª série. 216:[s.d.] 4017.
5. **Boas Práticas Farmacêuticas: Norma específica sobre indicação farmacêutica** - [Em linha] [Consult. 22 out. 2016]. Disponível em WWW:<URL:http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\_pt/docs/articleFile1916.pdf>.
6. **Lista de situações passíveis de automedicação** - [Em linha] [Consult. 15 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Lista\_de\_situacoes.pdf/5b4d00e7-1496-4a9c-841f-0c53d7464adb>.
7. DENISE MANN - **Head Lice Grow Resistant to Treatments** [Em linha] [Consult. 17 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.webmd.com/children/news/20100726/head-lice-grow-resistant-treatments#1>.
8. **Portaria n° 594/2004, de 2 de junho: Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em Farmácia de Oficina e Hospitalar** - [Em linha]

[Consult. 17 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/1070327/portaria\_594-2004.pdf>.

9. **Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro: Serviços farmacêuticos que podem ser prestados nas Farmácias de Oficina** - [Em linha] [Consult. 17 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:http://www.infarmed.pt/documents/15786/1067254/023-A3\_Port\_1429\_2007.pdf>.

**COSMÉTICA MOLECULAR NO  
ENVELHECIMENTO DA PELE**

## RESUMO

Atualmente, existe cada vez maior preocupação com a aparência, bem-estar físico e social, e os primeiros sinais de envelhecimento, as rugas, surgem na pele do rosto. No entanto, por detrás deste longo processo de envelhecimento encontram-se mecanismos complexos, que ainda não são conhecidos na totalidade.

Nesta monografia, a temática do envelhecimento é abordada em associação à cosmética molecular, uma área emergente na ciência que tem como principal objetivo o estudo dos mecanismos base do envelhecimento com a finalidade de descobrir possíveis alvos de atuação. A cosmética molecular investiga, ainda, a bioatividade dos compostos e a viabilidade do seu uso em formulações de aplicação tópica.

Ao longo do trabalho, os processos de envelhecimento, o conceito de cosmética molecular, a forma de atuação de compostos com bioatividade ao nível do envelhecimento, bem como a eficácia de formulações já existentes no mercado e modos de otimização da ação dos compostos bioativos, serão aprofundados.

É legítimo afirmar que a cosmética molecular tem uma potencialidade indiscutível na área do envelhecimento da pele, e é imperativa a continuação da investigação neste campo que, sem dúvida, irá continuar a ser de grande utilidade, dada a importância socioeconómica desta área.

**Palavras-chave:** envelhecimento da pele; fotoenvelhecimento; cosmética molecular; dermocosmética; nanopartículas; nanomateriais; antioxidantes; stress oxidativo.

## ABSTRACT

Nowadays, there is a rising concern with appearance, physical and social well-being, and wrinkles emerge in facial skin as the first visible sign of ageing. However, behind this whole aging process, there are complex mechanisms that are not yet fully understood.

In this monography, the ageing thematic is approached in association to molecular cosmetics, an emergent area in science which has, as the main goal, the study of the basic mechanisms underlying the aging process, with the aim of discovering the possible acting targets. Molecular cosmetics investigates, moreover, the bioactivity of compounds and their use viability in topical application formulations.

Along this work, the aging processes, the molecular cosmetics concept, the way of acting of compounds which have anti-ageing activity and the efficacy of existing formulations in the market, as well as optimization processes to improve the performance of the bioactive compounds, will be deepened.

It is legitimate to say that molecular cosmetics has an unquestionable potential in skin aging area, and it is imperative to continue investigating this field which, undoubtedly, will continue to be extremely useful, due to its socioeconomic impact.

**Keywords:** skin aging; photoaging; molecular cosmetics; dermocosmetics; nanoparticles; nanomaterials; antioxidants; oxidative stress.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AHAs – Ácidos alfa-hidroxiados

AhR – Aryl hydrocarbon Receptor: receptor aril hidrocarboneto

A/O – Água/Óleo

AP-1 – Proteína Ativadora 1

ATP – Adenosina Trifosfato

BDDI – E/Z-2-benzilideno-5,6-dimetoxi-3,3-dimetilindano-1-na: antagonista AhR

CoQ10 – Coenzima Q10

COX-2 – Cicloxigenase-2

CSE – *Coffee Silverskin Extract*: extrato da película prateada do café

DNA – Ácido desoxirribonucleico (ADN)

EGF – *Epidermal Growth Factor*: fator de crescimento epidérmico

ETC – *Electronic Transporter Chain*: cadeia transportadora de elétrons

HaCat – Linha celular de queratinócitos imortais de células epidérmicas

HDF – *Primary Human Dermal Fibroblasts*: fibroblastos humanos dérmicos primários

ILs – Interleucinas

INF – Interferão

MAS – *Melatoninergic Antioxidative System*: sistema antioxidante melatoninérgico

MMPs – Metaloproteinases de matriz

mRNA – RNA mensageiro

mtDNA – DNA mitocondrial

NADPH – Fosfato de Dinucleótido de Nicotinamida e Adenina

NAS – N-acetilserotonina

NF- $\kappa$ B – Fator nuclear kappa B pro-inflamatório

NLCs – Nanostructured Lipid Carriers: transportadores de lípidos nanoestruturados

NMF – Fator de hidratação natural

OH – Grupo hidroxilo

*Omics* – Neologismo da língua inglesa que se refere aos termos da biologia terminados em “-omics” e sua interação: *genomics*, *proteomics* e *metabolomics*, respetivamente, genómica, proteómica e metabolómica.

OTC – Sigla do termo inglês *Over-The-Counter*: produto farmacêutico de venda livre.

O/A – Óleo/Água

PAHs – Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos

PARP – Poli-ADP-ribose polimerase

PoC – *Proof-of-Concept*: termo do inglês utilizado para denominar um modelo prático que possa confirmar um conceito teórico estabelecido por um artigo ou pesquisa científica

PM – Material particulado

RHE – *Reconstructed Human Epidermis*: modelo *in vitro* de epiderme humana reconstruída

ROS – *Reactive Oxygen Species*: espécies reativas de oxigênio

SLNs – *Solid Lipid Nanoparticles*: nanopartículas sólido-lípido

SPR – Ressonância plasmônica de superfície

TH10 – Péptido inibidor da tirosinase

TGF $\beta$  – *Transforming growth factor beta*: fator de transformação do crescimento beta

TPH1/TPH2 – Triptofano hidroxilases 1 e 2

UV – Ultravioleta; UVA: ultravioleta A; UVB: ultravioleta B; UVC: ultravioleta C

## IX. INTRODUÇÃO

Num passado recente, não existia uma conexão forte entre a indústria cosmética e a comunidade científica, essencialmente devido ao desinteresse e uma certa aversão por parte dos consumidores relativamente a este assunto. No entanto, com o surgimento da genómica, estes começaram a despertar e demonstrar maior interesse em obter conhecimento e, assim, as empresas de cosmética começaram também a investir em investigação científica na área do envelhecimento da pele, nomeadamente as suas causas ao nível molecular e genético.

O envelhecimento da pele é caracterizado por várias alterações que ocorrem neste órgão, como rugas, pigmentação irregular e perda de densidade e volume, associados a perda de firmeza. Isto acontece porque as células produtoras de colagénio localizadas na derme (camada intermédia da pele) vão perdendo a sua capacidade de síntese e o colagénio é fragmentado por parte das metaloproteinases (MMPs).

A primeira substância que demonstrou melhorar a aparência das rugas foi a tretinoína ou ácido retinóico (Fig. 1), um derivado oxidado da vitamina A, descoberto por James Fulton e Albert Kligman. O creme, inicialmente aprovado para tratar a acne em 1971, passou a ser prescrito *off-label* dada a sua popularidade crescente como antirrugas, o que veio a confirmar-se em ensaios clínicos apenas em 1988. Os investigadores descobriram que a aplicação tópica de tretinoína estimula os fibroblastos a produzir pro-colagénio (precursor do colagénio), ajudando a suportar a matriz extracelular da pele, contrariando alguns efeitos dos raios ultravioleta (UV). Desde então, a investigação na área tem vindo a crescer, focando-se na hipótese de que existem substâncias capazes de provocar alterações da expressão génica, o que poderá estar na base do combate ao envelhecimento.<sup>10</sup>

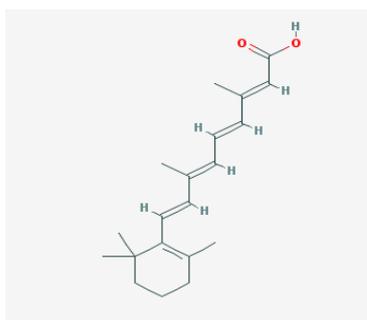


Figura 1 – Estrutura molecular do ácido retinóico.<sup>11</sup>

A indústria cosmética neste domínio tem vindo a criar produtos cada vez mais sofisticados a fim de ir ao encontro dos desejos dos consumidores, que estão, também, cada vez mais exigentes e informados. Devido aos avanços científicos e tecnológicos, há uma maior compreensão da fisiologia da pele e da forma como os cosméticos podem alterar a sua aparência através de modificações físicas e da atividade biológica.

Atualmente, já é possível avaliar os processos fisiológicos ao nível dos genes, proteínas e metabolitos (*Omics*), o que ajuda a perceber as respostas da pele ao envelhecimento, bem como os mecanismos através dos quais se poderá atuar, de forma a otimizar os resultados desejados.<sup>12</sup> E é aqui que surge o conceito de cosmética molecular.

## **X. A PELE E A DERMOCOSMÉTICA**

A pele e os seus anexos, que derivam da epiderme – folículos pilosos, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas, unhas e glândulas mamárias –, constituem o sistema tegumentar. Este sistema tem a função de proteger a integridade corporal e regular a sua temperatura, prevenir a perda de proteínas e fluidos e reparar lesões. A pele é o maior órgão que o ser humano possui, incorporando todos os sistemas de suporte do corpo e possui funções tão diversas e completas como resposta imunológica, reatividade psico-emocional e atividades endócrinas.<sup>13</sup> Por questões funcionais, apresenta diferenças a nível da cor, espessura e textura, em diferentes partes do corpo.

Histologicamente, a pele possui três camadas principais: a mais superficial é a epiderme, a média é a derme, e a mais profunda, a hipoderme. A epiderme corresponde a um epitélio estratificado escamoso e queratinizado. A derme, responsável pela espessura da pele, é o tecido conjuntivo que une a epiderme e a hipoderme, e tem na sua composição vários elementos fibrilares como o colagénio e a elastina, fibroblastos, veias, elementos do sistema nervoso e recetores sensoriais. O tecido subcutâneo, a hipoderme, contém várias camadas de tecido adiposo.<sup>14</sup>

### **X.I. EPIDERME**

Os queratinócitos são as células mais abundantes desta camada e, nos seus interstícios, encontram-se os melanócitos produtores de melanina (pigmento com função protetora química dos danos provocados pelos raios UV), células de Merkel (mecanorreceptores) e células de Langerhans apresentadoras de antigénios. A pele fina possui três camadas e a pele espessa possui cinco, com base na diferenciação contínua dos queratinócitos da camada basal para as camadas superficiais. São elas, por ordem ascendente: estrato basal, onde há germinação dos queratinócitos, bem como produção e acumulação de melanina; estrato espinhoso, que contém as células de Langerhans envolvidas nos mecanismos de defesa da pele; estrato granuloso, que contém uma substância lipídica que forma uma barreira permeável e nem sempre está presente na pele fina; estrato lúcido, ausente na pele fina, e, por último, o

estrato córneo. O estrato córneo é composto por 15-20 camadas de células pavimentosas altamente queratinizadas, os corneócitos, e com membranas muito espessas, contendo proteínas fibrilares e amorfas incorporadas numa matriz amorfa. As células mortas são continuamente eliminadas por esfoliação. A renovação da epiderme tem a duração de 15 a 30 dias e é influenciada pela idade, zona do corpo, entre outros fatores.<sup>14</sup>

## X.2. DERME

Esta é a camada que suporta e nutre as camadas da pele, contendo vascularização, proteínas e ácido hialurônico. Os músculos da expressão facial terminam na derme. Os feixes de colagénio e outros elementos conectivos da derme fundem-se com os da hipoderme, criando uma ligação pouco clara, em contraste com a clara junção dermo-epidérmica na lâmina basal. A derme tem duas camadas indistintas: a mais superficial é a camada papilar e a mais profunda, a camada reticular. A fina camada papilar localiza-se imediatamente abaixo da epiderme e cobre a papila dérmica (camada composta por numerosos fibroblastos especializados localizados na base do folículo piloso). A matriz de tecido conjuntivo acomoda células de tecido conjuntivo dispostas de forma aleatória, juntamente com colagénio principalmente do tipo III, e uma rede de fibras elásticas e capilares que nutrem as células avasculares da epiderme e regulam a temperatura corporal. Os corpúsculos de Meissner (mecanorreceptores) também se encontram nesta camada próximos da lâmina basal. A camada reticular é constituída por uma mistura de tecido conjuntivo denso contendo essencialmente fibras de colagénio tipo I e fibras elásticas irregulares. Esta camada contém também os corpúsculos de Ruffini e os corpúsculos de Pacini, mecanorreceptores sensíveis ao estiramento e à pressão, respetivamente.<sup>14</sup>

## X.3. HIPODERME

Corresponde ao tecido conjuntivo laxo subcutâneo localizado junto à camada reticular da derme, o qual é composto por uma extensa rede de capilares sanguíneos e linfáticos, contribuindo para o armazenamento de energia e calor, atuando, ainda, como amortecedor.<sup>14</sup> A figura 2 ilustra a estrutura histológica da pele.<sup>15</sup>

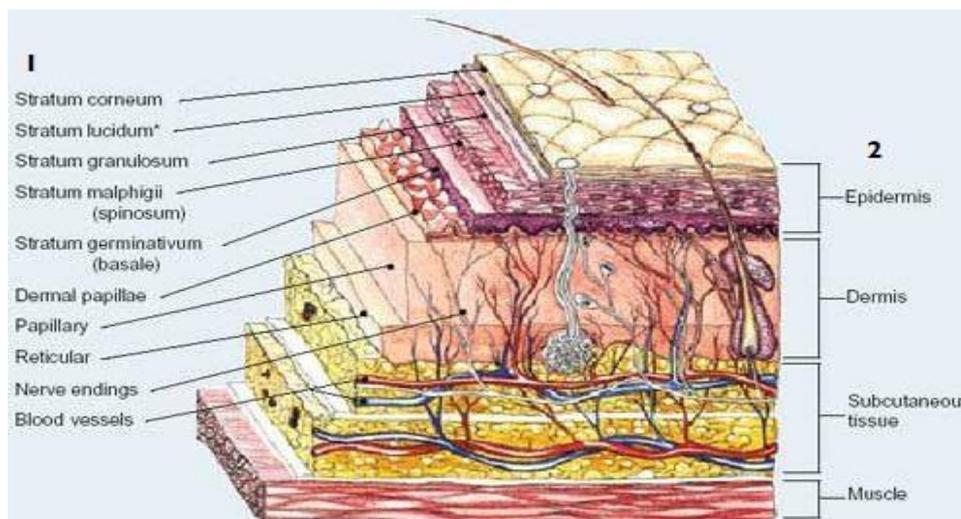


Figura 2 – Camadas histológicas da pele. 1 – Estrato córneo, estrato lúcido, estrato granuloso, estrato espinhoso, estrato basal, papila dérmica, camada papilar, camada reticular, terminações nervosas, veias. 2 – Epiderme, derme, tecido subcutâneo, músculo.<sup>15</sup>

A compreensão das funções da pele tem vindo a aumentar através do estudo dos mecanismos que estão por detrás dos problemas de pele. A dermocosmética corresponde a um ramo da dermatologia que utiliza a cosmética para resolver problemas de pele, nomeadamente a desidratação e envelhecimento da pele, doenças inflamatórias como acne, rosácea, dermatite atópica, psoríase e dermatite seborreica, bem como problemas no couro cabeludo e nas unhas. Como os produtos dermocosméticos são regulamentados de forma comparável à dos medicamentos, fazem já parte da prescrição por parte dos dermatologistas e, portanto, o conhecimento das suas propriedades é essencial para maximizar a sua segurança e eficácia. Estes produtos têm penetração e atuação ao nível das camadas mais internas da pele, especialmente a derme, não tendo ação exclusiva na epiderme. Por outro lado, a pele é o reflexo da nossa identidade e, por conseguinte, estes produtos têm um grande impacto na melhoria da qualidade de vida.<sup>12</sup>

## **XI. MECANISMOS MOLECULARES DO ENVELHECIMENTO DA PELE**

Devido à sua localização na interface entre o corpo e o meio exterior, a pele é sujeita ao envelhecimento cronológico intrínseco que geralmente está sob influência de fatores genéticos e hormonais, e envelhecimento extrínseco, que pode ser prematuro e é causado por fatores ambientais, em especial a radiação UV, fumo de tabaco, dieta, exposição a químicos e o clima.<sup>13</sup> Ao longo dos anos, as modificações ao nível do metabolismo dos sistemas reguladores fisiológicos da pele aliadas aos fatores externos que favorecem o envelhecimento, acentuam ainda mais os efeitos do envelhecimento intrínseco.

## XI.1. ENVELHECIMENTO INTRÍNSECO

É um processo lento e impercetível que apresenta grande variação entre populações, indivíduos da mesma etnia, e até mesmo em diferentes zonas do corpo do mesmo indivíduo. É caracterizado pelo aparecimento de rugas, perda de tonicidade e elasticidade, pele seca e alterações na pigmentação. Ocorrem, ainda, alterações subcutâneas que acentuam as linhas de expressão. A nível da derme, existe uma diminuição de mastócitos, da produção de colagénio e os fibroblastos perdem progressivamente as suas funções. Para além disto, há redução do aporte de nutrientes para as células avasculares da epiderme, o que provoca o achatamento da junção dermo-epidérmica. De um ponto de vista mecânico, o envelhecimento da epiderme é controlado por mecanismos que se desenvolvem de forma natural intrinsecamente e são exacerbados pelos danos oxidativos.<sup>13</sup>

## XI.2. ENVELHECIMENTO EXTRÍNSECO

A prevenção e tratamento das alterações na estrutura e aparência da pele que estão associadas a fatores externos estão a ser alvo de especial atenção, pela dificuldade em intervir no envelhecimento intrínseco. Contudo, não é possível separar totalmente estes dois processos, uma vez que os fatores exógenos têm impacto permanente na fisiologia da pele.

Uma importante fonte de envelhecimento extrínseco é a exposição solar repetida, crónica e sem uso de proteção. O fotoenvelhecimento é provocado pela luz solar, que na superfície da Terra consiste essencialmente em radiações com comprimentos de onda da gama dos infravermelhos (52-55%), visível (44%) e UV (3%). A grande maioria das radiações UV (400-10 nm) é bloqueada pela atmosfera da terra, de forma que a quantidade que chega à superfície terrestre é >95% UVA (400-315 nm) e ≈5% UVB (315-280 nm). Os raios UVA, ao penetrarem profundamente no tecido conjuntivo da derme provocam danos severos e aumentam o risco de cancro, tendo maior implicação no fotoenvelhecimento, enquanto os raios UVB penetram até à epiderme provocando queimaduras solares, bronzeamento, ou mesmo fotocarcinogénese, sendo os principais responsáveis pelos danos no DNA, indução da resposta inflamatória e imunossupressão. Uma pele fotoenvelhecida é caracterizada por rugas profundas, cor pálida ou amarelada, perda de firmeza, aumento de fragilidade, telangiectasia, alterações na pigmentação e dificuldades na cicatrização.<sup>13</sup> Os sinais de fotoenvelhecimento ocorrem com maior expressão na face, pescoço, ombros e braços.<sup>16</sup>

A poluição ambiental tem influência no processo de envelhecimento da pele, nomeadamente através do aparecimento de manchas de idade. O mecanismo não está esclarecido, pois cada poluente tem uma ação toxicológica diferente, mas calcula-se que a ação

será devida à sua penetração na epiderme, reação com componentes orgânicos, ou indiretamente através da inalação, com passagem para o sistema circulatório, provocando alterações fisiológicas na pele e geração de respostas inflamatórias. A título de exemplo, a molécula de ozônio ( $O_3$ ) oxida moléculas no estrato córneo, produzindo ROS, e estudos experimentais em animais demonstraram sinais de *stress* oxidativo após a exposição, incluindo depleção de vitaminas C e E, bem como indução de marcadores de resposta inflamatória, o que reforça o papel da poluição na disfunção da barreira cutânea.<sup>17</sup>

Quanto ao fumo de tabaco, um estudo recente utilizando um modelo *in vitro* de epiderme humana reconstituída (RHE), com tecido diferenciado da epiderme derivado de queratinócitos humanos, demonstrou a sua ação nociva. Após uma única exposição, houve desencadeamento de resposta inflamatória e *stress* oxidativo (observados pela produção de marcadores como MMP-1 e MMP-2, e citocinas IL-1 $\alpha$ , IL-8 e IL-18), resultando na perda da função barreira. Foi, também, observada a modificação da transcrição de genes estruturais da epiderme, com a sua supressão, e a diminuição da expressão de genes codificadores de substâncias antioxidantes.<sup>18</sup>

Os efeitos da dieta no *stress* oxidativo têm despertado interesse, uma vez que a dieta pode ser a fonte de uma grande variedade de antioxidantes. De facto, a dieta mediterrânea, por ser rica nestes compostos, está associada a níveis mais baixos de *stress* oxidativo e, em contraste, uma dieta rica em gorduras está associada com disfunção mitocondrial e níveis superiores de *stress* oxidativo.<sup>19</sup> Um estudo realizado por GREYER-BECK *et al.*<sup>20</sup> para determinar a influência dos antioxidantes betacaroteno e licopeno na fotoproteção, demonstrou que os níveis de antioxidantes na pele aumentam significativamente com o consumo de alimentos ricos em carotenoides.

### XI.3. TIPO DE PELE

Existem dois tipos de melanina, a eumelanina e a feomelanina, sendo que os níveis da primeira na pele ajudam na proteção contra os efeitos das radiações UV. Os fotótipos da pele, de acordo com a classificação de Fitzpatrick, são 6 e vão de “nunca bronzeia, queima sempre”, até “bronzeia sempre, nunca queima”. A aparência do fotoenvelhecimento difere entre os fotótipos I e II (cabelo ruivo, sardas, queima facilmente) e aqueles com tipo III e IV (pele um pouco mais escura, bronzeia facilmente), em que os primeiros apresentam alterações atróficas, mas menos rugas, e despigmentação focal. Em contraste, os segundos apresentam respostas hipertróficas como rugas mais profundas e pele mais áspera. Sabe-se, ainda, que o aparecimento de rugas surge mais tarde na pele asiática.<sup>13</sup>

A espessura da pele aumenta tanto no envelhecimento intrínseco como extrínseco, contudo, apesar das alterações de espessura em diferentes zonas do corpo, não há uma relação geral entre a espessura da pele e o envelhecimento. Apesar de a espessura da epiderme se manter praticamente constante com o envelhecimento, ocorrem alterações na forma e tamanho dos queratinócitos, ficando estes mais curtos e achatados.<sup>13</sup>

#### XI.4. ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS

O estrato córneo da epiderme corresponde à maior barreira corporal para com o ambiente e é essencial para manter a hidratação cutânea. A pele envelhecida dispõe de alteração na permeabilidade a substâncias químicas e uma redução no transporte de água transepidérmico, no entanto, a função barreira de base praticamente não é afetada e o sebo, suor e componentes do fator de hidratação natural da pele (NMF) não são afetados pela idade, etnia ou gênero. As interdigitações entre a epiderme e a derme diminuem, resultando numa menor resistência à tração, e ocorre perda de microfibrilhas ricas em fibrilina na junção dermo-epidérmica, o que é um marcador prematuro de fotoenvelhecimento.<sup>13</sup>

Os queratinócitos sofrem modificações morfológicas e fazem a regulação descendente da expressão de  $\beta$ 1-integrinas (proteínas de adesão), sugerindo que a proliferação e a adesão dos queratinócitos na pele envelhecida é anormal.<sup>13</sup>

O número de melanócitos funcionais decresce até 20% por cada década, na camada basal da epiderme, apesar do aumento do número de melanócitos na pele fotoenvelhecida. Um número reduzido de melanócitos funcionais e, por conseguinte, de produção de melanina, significa menor proteção contra os raios UV. Há um aumento de manchas de idade entre a maioria das etnias, com significativas alterações histológicas na camada basal da epiderme, aumento no tamanho dos melanócitos e alterações na organização dos melanosomas (corpúsculos que armazenam melanina).<sup>13</sup>

A derme, sendo constituída por tecido conjuntivo composto por fibras de colagénio e elásticas, fornece à pele a sua resistência à tração, elasticidade e suporte. Apesar de o mecanismo de formação de rugas não ser totalmente esclarecido, sabe-se que há uma atrofia geral da matriz extracelular, acompanhada por redução de número de fibroblastos e menor capacidade de síntese de colagénio e elastina. As fibras elásticas também sofrem alterações na sua organização, provocando a perda de elasticidade e resiliência.<sup>13</sup>

Os feixes de colagénio, bem organizados na pele dos jovens adultos, sofrem um aumento de densidade na pele envelhecida e perda da sua configuração extensível, tornando-se fragmentados, desorganizados e menos solúveis. Nas peles jovens, existe cerca de 80% do

colagénio tipo I e 15% do tipo III; com a idade, há diminuição da síntese do colagénio tipo I, resultando num aumento da relação tipo III/tipo I. O colagénio tipo IV (integrante na junção dermo-epidérmica) mantém a estabilidade molecular e também diminui com o envelhecimento. Foram detetados níveis baixos de colagénio tipo IV e VII na base das rugas, o que sugere que estão envolvidos na sua formação.<sup>13</sup>

Os corpúsculos de Meissner e Pacini sofrem uma redução progressiva até cerca de 1/3 da sua densidade inicial, indicando perda de sensibilidade ao toque e à pressão.<sup>16</sup> O nível de glicosaminoglicanos (como o ácido hialurónico) com função alterada, aumenta na pele fotoenvelhecida. A densidade de células de Langerhans apresentadoras de antígenos decresce significativamente com a idade, e há também a perda de capacidade de produzir algumas citocinas, o que revela uma diminuição da capacidade de efetuar respostas imunitárias.<sup>13</sup>

As junções celulares oclusivas também desempenham funções importantes como a manutenção das propriedades de barreira da pele, polaridade epitelial, e do gradiente de cálcio, bem como a regulação de componentes subcutâneos. A resposta inflamatória na pele desencadeia disfunção nas junções celulares, e a exposição à radiação UV, por alteração na expressão e localização de proteínas isoladas na estrutura das junções, diminui o seu número, bem como a função barreira. No entanto, elas apresentam elevada capacidade regenerativa, que também foi já testado e comprovado em estudos independentes, após exposição à radiação UV.<sup>21</sup>

A clearance de substâncias absorvidas através da epiderme diminui no envelhecimento, devido principalmente a alterações na matriz vascular e extracelular da derme.<sup>16</sup>

## XI.5. MECANISMOS DE ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Os mecanismos moleculares envolvidos no envelhecimento da pele compreendem um processo multifacetado, influenciado por vários fatores que afetam diferentes localizações corporais e a vários níveis, bem como pela produção de radicais livres que induzem processos causadores de danos celulares.<sup>16</sup> Entre os vários mecanismos estudados, os mais aceites são: o encurtamento dos telómeros, a produção em excesso de ROS, a teoria mitocondrial do envelhecimento, a produção de MMPs e a ativação de respostas inflamatórias. Estes mecanismos não ocorrem isoladamente, relacionam-se entre si e influenciam-se uns aos outros, tal como é demonstrado na figura 3.

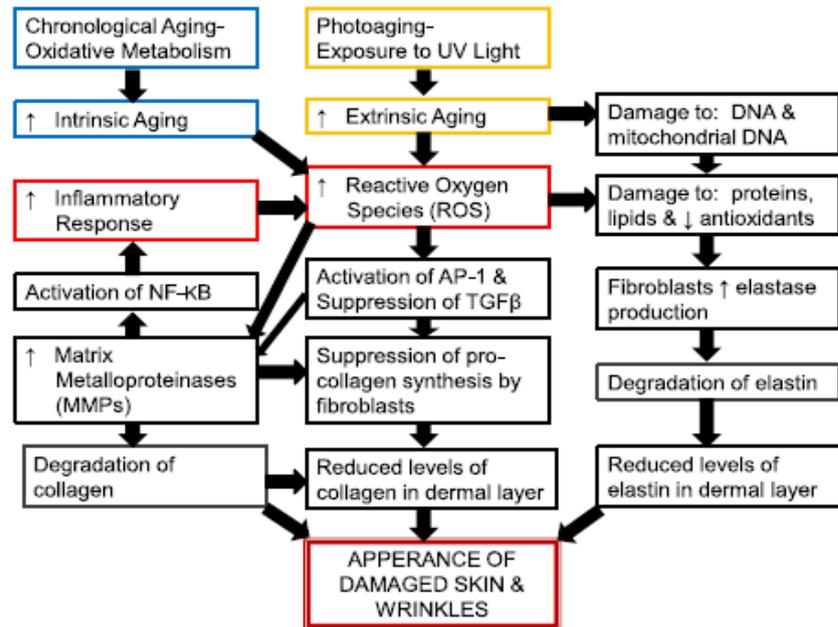


Figura 3 – Envelhecimento via metabolismo oxidativo e fotoenvelhecimento. A cascata de acontecimentos, incluindo o grande impacto do stress oxidativo através da geração de ROS, está relacionada com o aparecimento de pele danificada e enrugada como resultado de modificações nas proteínas estruturais da derme (colagénio e elastina). NF- κB: fator nuclear kappa B pro-inflamatório; AP- I: proteína de ativação I, fator de transcrição; TGFβ: fator de transformação do crescimento beta.<sup>22</sup>

#### XI.5.1. Encurtamento dos telómeros

As terminações dos cromossomas contêm estruturas de DNA muito específicas, os telómeros. Este DNA telomérico encurta progressivamente durante a propagação *in vitro* de fibroblastos humanos normais, o que leva a crer que este possa ser realmente o mecanismo que restringe o número limite de replicações de DNA antes de os telómeros sinalizarem a célula para parar a divisão. No entanto, mais mecanismos estarão envolvidos neste processo, de forma a justificar a incapacidade de encontrar um cromossoma específico que marque o início da senescência e a heterogeneidade existente entre diferentes culturas de células das mesmas células estaminais. Um mecanismo possível é o *stress oxidativo*. Em culturas de células sujeitas a hipoxia e peróxido de hidrogénio, verificou-se uma aceleração no processo de encurtamento dos telómeros, juntamente com uma diminuição na esperança média de vida de replicação. Por outro lado, a exposição a neutralizadores de radicais livres, prolongou a sua esperança de vida. Adicionalmente, foi demonstrado que a radiação UVA consegue induzir a fragmentação da dupla cadeia dos telómeros, causando o seu encurtamento. Tudo isto sugere que o *stress oxidativo* pode ter um papel cooperativo com a perda de telómeros dependente da replicação.<sup>23</sup>

O estudo de dois síndromes, Werner e Hutchinson-Gilford, que possuem caracterização clínica semelhante ao envelhecimento, sugeriu um modelo de envelhecimento baseado em dois mecanismos: encurtamento de telômeros e danificação de DNA; a perda progressiva dos telômeros causa a sua disfunção e danos no DNA e, por sua vez, a acumulação de danos no DNA, em conjunto com deficiência na sua reparação, resulta em instabilidade genômica e senescência celular. Estes mecanismos estão dependentes do estado da p53 (supressor antitumoral).<sup>16</sup>

### XI.5.2. Produção de espécies oxidantes

A formação de ROS faz parte do metabolismo normal do oxigênio. Em adição à mitocôndria, o sistema NADPH oxidase foi identificado como uma fonte de ROS intracelular, pois as NADPH oxidases catalisam a transferência de elétrons do NADPH para o oxigênio molecular, gerando o anião superóxido ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) e outras formas de ROS. Quando existe *stress* oxidativo, os níveis elevados de ROS prevalecem sobre a ação dos antioxidantes, levando ao desequilíbrio da homeostase do oxigênio e à oxidação de lípidos e proteínas, bem como danos no DNA.<sup>19</sup>

A produção de ROS causa a ativação da proteína ativadora I (AP-1) que é um fator de transcrição que suprime os recetores do fator de transformação do crescimento beta (TGF $\beta$ ), bloqueando assim a síntese de pro-colagênio. Ao mesmo tempo, a ativação da AP-1 estimula as MMPs (que degradam o colagênio) e ativa o fator nuclear de resposta inflamatória kappa B (NF-kb). Com os danos no DNA, os fibroblastos aumentam a produção de elastase, que degrada a elastina presente na derme, reduzindo os seus níveis e levando ao aparecimento das rugas.<sup>22</sup> A figura 4 mostra as regiões potenciais de danificação de DNA por ação de ROS.

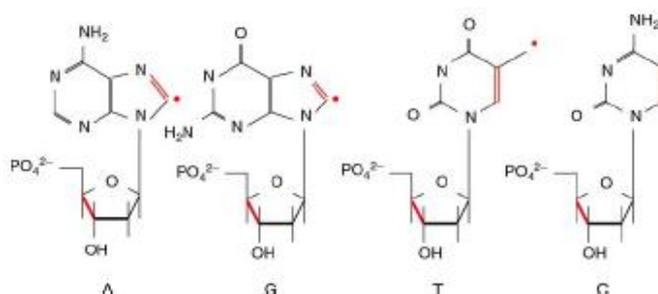


Figura 4 – Regiões potenciais de danificação de DNA por ação de ROS (a vermelho), nos quatro desoxirribonucleótidos. A: adenosina; G: guanina; T: timina; C: citosina.<sup>16</sup>

### XI.5.3. Teoria mitocondrial do envelhecimento

A mitocôndria é a maior fonte de energia das células, produzindo o ATP que é necessário para as atividades metabólicas, como a proliferação, síntese de colagênio e reparação do DNA. Ao longo da cadeia transportadora de elétrons (ETC), os elétrons são encaminhados com sucesso para os complexos enzimáticos, mas alguns podem escapar, indo reagir com o oxigênio disponível, formando o anião superóxido ( $\bullet\text{O}_2^-$ ), que é uma ROS. Com o aumento de idade, a quantidade de ROS na mitocôndria é cada vez maior, uma vez que existe uma redução no fluxo de elétrons através da ETC e estes perdem-se, formando ROS. A mitocôndria contém defesas antioxidantes para controlar o nível de ROS, no entanto, esta fuga de elétrons da ETC danifica diretamente o DNA da mitocôndria, fazendo-a perder progressivamente as suas funções, o que gera ainda maior quantidade de ROS, criando assim um ciclo vicioso, em que as ROS são a causa e a consequência de mutações no mtDNA. Esta é a base da teoria mitocondrial do envelhecimento.<sup>16</sup>

O mtDNA está sujeito a danos no DNA devido ao *stress* oxidativo contínuo constitucional e em particular devido à deleção de um segmento específico denominado "deleção comum" (4,997-bp)<sup>16</sup>, a qual é 10 vezes mais comum na pele danificada pelos raios solares do que na pele protegida. Esta deleção resulta em maior acumulação de ROS. A extensão de dano no mtDNA na pele fotoenvelhecida não está relacionada com o envelhecimento intrínseco mas sim com a gravidade das lesões provocadas pelos raios solares.<sup>13</sup>

A mitocôndria é a maior fonte de *stress* oxidativo celular e está diretamente implicada com o envelhecimento cutâneo.<sup>19</sup> Ainda não é totalmente compreendido se a disfunção mitocondrial é uma causa de envelhecimento, ou se é um biomarcador do mesmo.

### XI.5.4. Ativação de MMPs

As MMPs (especialmente a MMP-1) são reguladas ascendentemente durante os dois tipos de envelhecimento cutâneo, por via do aumento da produção de ROS via ETC. A MMP-1 é um biomarcador da pele envelhecida e danificada, sendo responsável pela degradação do colagênio tanto na pele fotoenvelhecida como na protegida das ações das radiações UV, uma vez que foi demonstrado o aumento do seu nível, quer na presença quer na ausência de radiações UV, em fibroblastos apresentando a "deleção comum". Esta cascata de *stress* oxidativo, com danos no mtDNA, compromete a respiração e leva à degradação do colagênio. Evidências recentes demonstram que este ciclo vicioso continua até 16 meses após a exposição da pele à radiação UV, o que pode estar na origem de *stress* oxidativo crônico, o

qual, por sua vez, estará na base do envelhecimento prematuro, com as ROS a interagirem com as proteínas da pele, iniciando processos de inflamação e promovendo a degradação da matriz extracelular.<sup>16</sup>

Para além disso, como já mencionado na secção XI.5.2., a ativação da AP-1 também estimula as MMPs a degradar o colagénio.

#### XI.5.5. Ativação de processos inflamatórios

Ao longo dos anos, ocorre um declínio na atividade do sistema imunitário, o que é comprovado pelo facto de haver maior incidência de doenças e menor capacidade em superá-las nos indivíduos de idade avançada. Modelos construídos utilizando murganhos demonstraram que há uma desregulação na produção de citocinas associada ao envelhecimento, com a produção consistentemente decrescente de IL-2 e aumento de IL-4, o que levou à hipótese de que sucede uma troca de perfil de expressão predominantemente de citocinas tipo 1 (IL-2, INF- $\gamma$ , IL-12), para um tipo 2 (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10), promovendo uma resposta humoral dominante.<sup>16</sup> Como anteriormente mencionado na secção XI.5.2., a ativação da AP-1 desencadeia respostas inflamatórias pela ação do NF-kB, havendo produção de citocinas e ILs, as quais, através de um mecanismo de feedback positivo, estimulam a produção de ROS.<sup>22</sup>

#### XI.5.6. Vitamina D

A produção de vitamina D parece diminuir com a idade, o que está de acordo com o surgimento de osteoporose e osteomalacia em idades avançadas. A deficiência nesta vitamina deve-se à exposição solar insuficiente e claro, à sua falta na dieta. Os níveis de 7-deidrocolesterol (precursor da vitamina D) na epiderme parecem diminuir linearmente em  $\approx 75\%$  ao longo da idade adulta, sugerindo que a falta deste precursor influencia diretamente a produção de vitamina D. A apoiar esta hipótese, ensaios com adultos de idade avançada expostos a radiação UV em toda a superfície corporal demonstraram que estes produziam muito menos quantidade de vitamina D<sub>3</sub> (produzida apenas na exposição à luz solar) em comparação com jovens adultos, nas mesmas conduções experimentais.<sup>16</sup>

## **XII. COSMÉTICA MOLECULAR**

### **XII.1. CONCEITO E OBJETIVOS**

A ciência na área da cosmética tem vindo a desenvolver-se nos últimos 25 anos, em grande parte devido à revolução dos *Omics*. A cosmética molecular corresponde a um ramo da cosmética que utiliza abordagens moleculares para desenvolver o conhecimento acerca do papel dos genes, proteínas e metabolitos na progressão de doenças e na fisiologia da pele, com o objetivo de encontrar novas terapêuticas, bem como testes de diagnóstico molecular.<sup>24</sup> A cosmética molecular investiga o mecanismo fisiológico implicado no problema cutâneo (alvo) e atua sobre ele através do desenvolvimento das moléculas específicas para ativar e estimular as funções cutâneas que se encontrem alteradas.

A pele é um órgão ativo metabólica e imunologicamente, suscetível à aplicação de produtos cosméticos aplicados na sua superfície, e existe uma grande variedade de fenótipos resultantes de fatores intrínsecos (genética e fatores hormonais) e fatores extrínsecos (exposição solar, clima, poluição, dieta e estilo de vida). Muitas técnicas utilizadas no desenvolvimento de novos cosméticos são métodos padrão, resultantes da investigação por esta indústria ao longo dos anos. Os compostos utilizados são testados *in vitro* para medir o seu efeito na expressão de genes e proteínas, e os produtos finais são avaliados através de técnicas *in vivo* não invasivas, a fim de conhecer o impacto na aparência da pele e a sensação provocada. Nos estudos *proof-of-concept* (PoC) de compostos bioativos também são utilizadas estas técnicas não invasivas.<sup>12</sup>

É relevante mencionar que um composto com ação antienvhecimento pode não influenciar diretamente as características basais da pele, mas pode ter influência na redução do *stress* ou na reparação por regulação ascendente, prevenindo o envelhecimento extrínseco.<sup>16</sup> É o caso dos protetores solares e de agentes que impeçam a passagem de partículas poluentes para as camadas da pele.

Tendo em conta os mecanismos que estão na base do envelhecimento da pele, uma forma de proteger a pele é através de antioxidantes, cujas propriedades de proteção do DNA, lípidos e proteínas são já conhecidas. Estes têm a capacidade de regular a transferência de eletrões ou de decompor os radicais livres da cadeia transportadora de eletrões, o que pode atenuar os efeitos do envelhecimento através da prevenção do dano oxidativo às funções mitocondriais.<sup>16</sup> Apesar de o nosso organismo conter substâncias que têm a função de diminuir ou bloquear as reações de oxidação induzidas pelos radicais livres, dada a exposição constante ao meio, também a defesa anti-radicalar é requisitada constantemente.<sup>25</sup> Para além dos antioxidantes, existem outros possíveis alvos para combate ao envelhecimento, tais como

os fibroblastos, o mtDNA e produção de ATP,<sup>16</sup> vitamina D, MMPs, citocinas e as junções celulares oclusivas.

## XII.2. MODELAÇÃO MOLECULAR

A Modelação Molecular tem sido usada na descoberta de novas moléculas com atividade em dermocosmética. Trata-se de uma ferramenta que engloba o conjunto de técnicas computadorizadas baseadas em métodos de química teórica e/ou dados experimentais, e envolve a compreensão da interação de uma substância com o seu recetor a nível molecular, tanto a nível quantitativo como qualitativo. Permite uma análise profunda à estrutura molecular da proteína alvo e previsão da atividade de compostos bioativos para esse alvo.<sup>25</sup>

O estudo das relações estrutura-atividade de um composto protótipo e os seus análogos auxilia na determinação das partes da molécula que são responsáveis pela atividade biológica, ou seja, o grupo farmacóforo. Estas relações geralmente são identificadas alterando-se parte da estrutura química do protótipo e observando-se qual o resultado na atividade, aos níveis qualitativo e quantitativo, podendo alterar-se a dimensão e a conformação do esqueleto de carbono, natureza e grau de substituição, e/ou a estereoquímica. Como exemplo, temos os compostos fenólicos, em que a posição de substituição e número de grupos hidroxilo (OH), as propriedades de outros grupos substituintes e a possibilidade de formação de ligações de hidrogénio influenciam a atividade antioxidante. Compostos contendo o grupo OH na posição *para* são mais ativos do que os substituídos em *meta* ou *orto*. Igualmente, os que possuem maior número de substituintes hidroxilo no anel benzénico possuem maior atividade antioxidante.<sup>25</sup>

## XIII. COMPOSTOS BIOATIVOS NA COSMÉTICA MOLECULAR

### XIII.1. ÁCIDO 18 $\beta$ -GLICIRRÉTICO

Este composto triterpenóide pentacíclico (Fig. 5), extraído do alcaçuz, possui atividade anti-inflamatória, antialérgica e capacidade de inibição da citotoxicidade gerada por resposta imunitária. Um estudo realizado por KONG *et al.*<sup>26</sup>, procurou estudar o efeito fotoprotetor do ácido 18 $\beta$ -glicirrético em ratos, durante 10 semanas, em que a pele da região dorsal dos ratos era tratada com o composto 2h antes da exposição à radiação UV. Os resultados demonstraram que este pré-tratamento atenuou significativamente os danos macroscópicos e histológicos. Verificou-se, ainda, a regulação ascendente da atividade de enzimas antioxidantes e o aumento do conteúdo em colagénio, com a redução da expressão das MMPs e das

citocinas, nomeadamente a IL-6 e IL-10. Em suma, estas descobertas demonstram que o ácido 18 $\beta$ -glicirrético possui bioatividade na prevenção do fotoenvelhecimento.

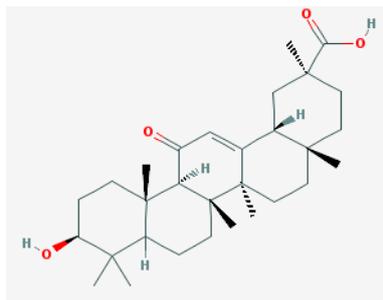


Figura 5 – Estrutura molecular do ácido 18 $\beta$ -glicirrético.<sup>27</sup>

### XIII.2. ÁCIDOS ALFA-HIDROXILADOS (AHAs)

Os AHAs são um grupo de ácidos orgânicos com um grupo OH na posição alfa. O seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido, mas a teoria mais bem aceite é de que removem iões Ca<sup>2+</sup> das junções entre as células da epiderme, por quelação, resultando no seu enfraquecimento, promovendo assim a esfoliação das células mortas. A redução dos níveis deste ião também promove o crescimento celular, enquanto diminui a diferenciação das células e, conseqüentemente, retarda o aparecimento de rugas. Os AHAs também promovem a expressão génica de colagénio e de ácido hialurónico na derme e na epiderme, aumentando a sua hidratação e preenchimento. Os AHAs mais comumente usados são o ácido glicólico e o ácido láctico.<sup>28</sup>

### XIII.3. CITOCINAS E MATRIQUINAS

Os resultados de estudos *in vitro* e ensaios clínicos já comprovaram que produtos cosméticos contendo fatores de crescimento, citocinas (envolvidas na sinalização celular) e matriquinas (péptidos reguladores da atividade celular) podem aumentar a produção de colagénio e outras moléculas da matriz extracelular, promovendo o rejuvenescimento da pele. Na secção XIV.4 irá ser abordado este tema.<sup>29</sup>

### XIII.4. COENZIMA Q10 (CoQ10)

A CoQ10 ou ubiquinona (Fig. 6) é uma benzoquinona presente na mitocôndria com a função de transporte de eletrões na ETC; os seus níveis decrescem ao longo dos anos e com o stress provocado pelas radiações UV.<sup>16</sup> A sua aplicação tópica reduz a expressão das MMPs *in vitro*, bem como a profundidade das rugas, e a oxidação em estudos *in vivo* em aplicações

tópicas a 0.3% e 1%. A sua baixa concentração e penetração na pele foi ultrapassada através da encapsulação numa formulação lisossomal.<sup>30</sup>

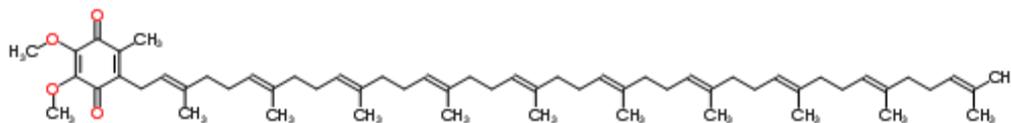


Figura 6 – Estrutura molecular da CoQ10.<sup>31</sup>

### XIII.5. DERIVADOS DA CERAMIDA

A ceramida é uma amida formada pela esfingosina e um ácido gordo de longa cadeia (Fig. 7). Faz parte da matriz do estrato córneo da epiderme, onde os corneócitos se encontram incorporados, sendo essencial para a função barreira da pele, e os seus derivados têm conhecida ação mediadora da sinalização celular, promovendo a diferenciação epidérmica.<sup>32</sup>

FARWICK *et al.*<sup>32</sup> demonstrou que o derivado da ceramida, salicilato de fitoesfingosina (Fig. 7), não só intensifica a deposição de pro-colagénio I e microfibrilhas ricas em fibrilina em pele fotoenvelhecida após apenas 8 dias de aplicação tópica, mas também reduz o número de células positivas a MMPs, sugerindo que este composto atua na degradação das MMPs, permitindo a deposição de proteínas recém sintetizadas na matriz extracelular da derme, de forma semelhante à tretinoína.<sup>30</sup> Estes resultados sugerem o seu potencial antienvhecimento.

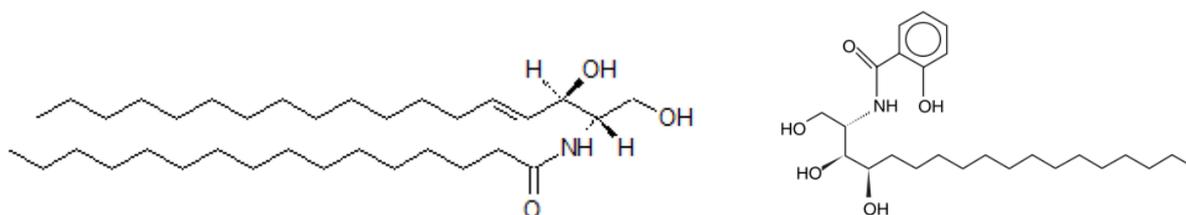


Figura 7 – Estrutura molecular da ceramida e do seu derivado salicilato de fitoesfingosina.

### XIII.6. D-RIBOSE

Como já foi mencionado, os níveis de ATP na derme diminuem com o envelhecimento, acentuando os seus sinais. A D-ribose (Fig. 8) é uma pentose de carboidrato que existe naturalmente no nosso organismo, e tem a função de regenerar o ATP e melhorar as funções celulares após condições de *stress*. Para além de resultados favoráveis *in vitro*, já foram provados os seus benefícios clínicos com a aplicação diária, por 20 mulheres adultas apresentando rugas e palidez, de uma loção facial com D-ribose a 0.5% durante 28 dias. Aos 14 dias havia já uma redução de 12.2% na superfície de rugas total e 9.1% no comprimento das mesmas. Ao fim dos 28 dias, houve melhorias no comprimento das rugas (17.6%), mantendo-

se os valores da superfície de rugas total. É possível inferir que a D-ribose tem potencial para vir a ser incluída em formulações cosméticas de ação antienvhecimento.<sup>33</sup>

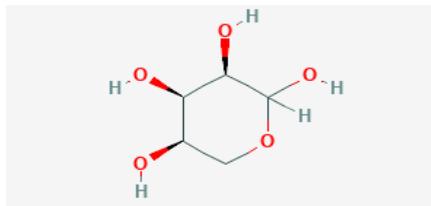


Figura 8 – Estrutura molecular da D-ribose.<sup>34</sup>

### XIII.7. ESQUALENO

O esqualeno (Fig. 9) é um hidrocarboneto insaturado da família dos triterpenóides que existe no óleo de fígado de algumas espécies de tubarões, bem como na fração insaponificável dos óleos vegetais de, por exemplo, os grãos de amaranto. Este óleo contém outras substâncias como vitamina E, fitoesteróis e ácidos gordos, e esta combinação com o esqualeno, torna-o biologicamente ativo. O esqualeno ajuda a pele a manter a hidratação, tornando-a suave e elástica, mas o seu papel principal é a fotoproteção, através da sua atividade antioxidante.<sup>35</sup>

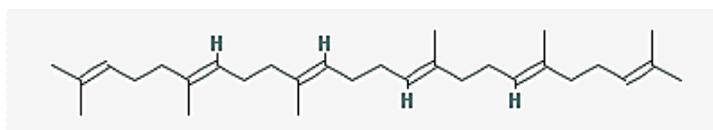


Figura 9 – Estrutura molecular do esqualeno.<sup>36</sup>

### XIII.8. EXTRATOS BOTÂNICOS

Os produtos cosméticos não possuem unicamente compostos químicos, de facto, há uma grande variedade de produtos que têm na sua composição extratos de plantas. No entanto, a eficácia *in vivo* dos compostos não está totalmente validada cientificamente. Para muitos destes extratos existe um número reduzido de estudos publicados e a informação disponível acerca do seu mecanismo de ação é reduzida.<sup>30</sup> Os compostos fenólicos, flavonoides e proantocianidinas presentes nestes extratos têm essencialmente atividade antioxidante, neutralizadora de radicais livres e uniformizadora da pigmentação.<sup>37</sup> Seguidamente, irá ser abordada a ação de três compostos.

#### XIII.8.1. Película prateada do grão de café (CSE)

A CSE é um subproduto da torrefação dos grãos de café com elevado poder antioxidante associado à cafeína e ácido clorogénico, podendo o extrato aquoso ser aplicado

em produtos cosméticos antienvhecimento. Um estudo feito por IRIONDO-DEHOL *et al.*<sup>38</sup>, pretendeu investigar a ação protetora antioxidante da CSE e, como tal, utilizou um modelo *ex vivo*, células HaCat, e *in vivo*, *C. elegans*. As células HaCat foram pré-tratadas durante 24h para simular um uso crónico anterior ao dano oxidativo, e posteriormente expostas a um agente oxidativo, tendo os resultados sugerido que a aplicação crónica realmente pode prevenir estes danos, uma vez que a viabilidade das células se manteve nas células pré-tratadas, e nas não pré-tratadas reduziu significativamente. *C. elegans* foi exposto a stress oxidativo induzido por radiação UV em diferentes concentrações e foi determinado que a dose de 1 mg/mL de CSE aumentava a longevidade destes nemátodos, mas não as doses mais baixas. Estes resultados sugerem o efeito protetor da CSE relativamente à radiação UV.<sup>38</sup>

### XIII.8.2. Equol

O equol é um composto polifenólico, metabolito da isoflavona daidzeína, com 2 grupos OH na sua constituição e uma estrutura semelhante ao  $\beta$ -estradiol. Apresenta um centro quiral e, portanto, existe nas formas enantioméricas R e S (Fig. 10).<sup>22</sup>

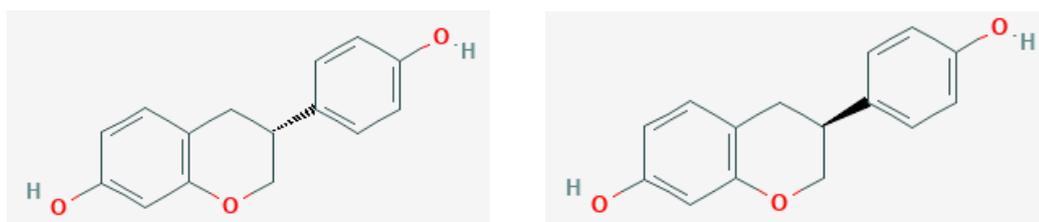


Figura 10 – Estrutura molecular do (R)-equol<sup>39</sup> e do (S)-equol<sup>40</sup>.

O equol possui grande afinidade para o recetor dos estrogénios, abundante nos queratinócitos da epiderme e nos fibroblastos na derme. Sendo um composto lipofílico, apresenta absorção cutânea bastante elevada, mesmo relativamente a outros compostos fenólicos. Estudos comparativos examinando compostos polifenólicos têm demonstrado que o equol tem maior atividade antioxidante do que as vitaminas C e E, *in vitro*. O isómero R parece ser mais estável em estudos de distribuição do composto na pele, no entanto misturas racémicas penetraram melhor ao longo da epiderme devido à alta afinidade do isómero S para os recetores  $\beta$  dos estrogénios. As suas atividades já demonstradas são: estimulação de enzimas antioxidantes e proteínas da matriz extracelular, como o colagénio e elastina, reparação de tecidos e mesmo de DNA, diminuição da formação de ROS, e inibição da produção de NFkB, das MMPs, da elastase e de respostas inflamatórias.<sup>22</sup>

### XIII.8.3. Pogostone

Pogostone (Fig. 11) é um químico constituinte do óleo essencial patchouli, que tem comprovada ação anti-inflamatória. WANG *et al.*<sup>41</sup> investigou o potencial efeito antienvelhecimento e o mecanismo de ação contra os efeitos das radiações UV, em ratos. Estes foram irradiados com luz solar simulada 5 vezes por semana, durante 10 semanas, e nas 2h antes, era aplicada topicamente pogostone num grupo e apenas veículo, noutra grupo. Foi constatado que o pré-tratamento com pogostone provocou a regulação descendente dos níveis das MMPs, reduziu a produção de citocinas inflamatórias, aumentou a atividade das enzimas antioxidantes e preveniu, assim, a degradação de colagénio. Desta forma, pode concluir-se que o pogostone apresenta bioatividade na pele, prevenindo o *stress* oxidativo associado ao fotoenvelhecimento, sendo promissor para a integração na cosmética antienvelhecimento.

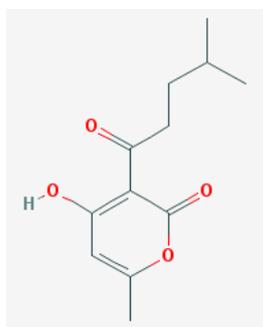


Figura 11 – Estrutura molecular do pogostone.<sup>42</sup>

### XIII.9. MELATONINA

A melatonina (Fig. 12) é uma hormona produzida pela glândula pineal, que segue um ritmo circadiano de secreção dependente da luz e possui uma grande variedade de propriedades endócrinas, bem como um forte poder antioxidante.<sup>43</sup>

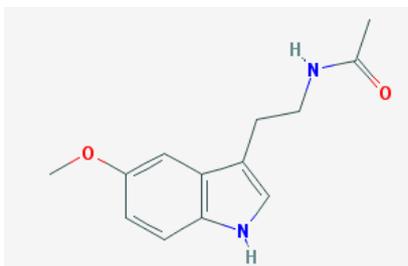


Figura 12 – Estrutura molecular da melatonina.<sup>44</sup>

O sistema antioxidante melatoninérgico (MAS), recentemente descoberto, tem o potencial de prevenir as consequências da ação dos raios UV e regular a homeostase da pele. A maioria das investigações confirmam que as vias de síntese e degradação da melatonina,

incluindo as enzimas envolvidas, estão presentes em toda a pele tanto de humanos como de roedores.<sup>43</sup>

O composto mais importante na síntese da melatonina é um aminoácido, triptofano (Trp) que é convertido pelas triptofano hidroxilases (TPH1 e TPH2) a 5-OH-Trp e depois a serotonina, através da descarboxilase de aminoácidos aromáticos (AAD). Subsequentemente, a acetilação da serotonina medeia a formação de N-acetilserotonina (NAS), catalisada pela arilalquilamina N-acetiltransferase (AANAT) e/ou pela N-acetiltransferase (NAT). Finalmente, a NAS produzida na pele é libertada para a circulação ou permanece nos tecidos cutâneos para posteriormente ser transformada em melatonina, após a ação da hidroxindole-O-metiltransferase (HIOMT).<sup>43</sup> A figura 13 elucida a via de síntese da melatonina.

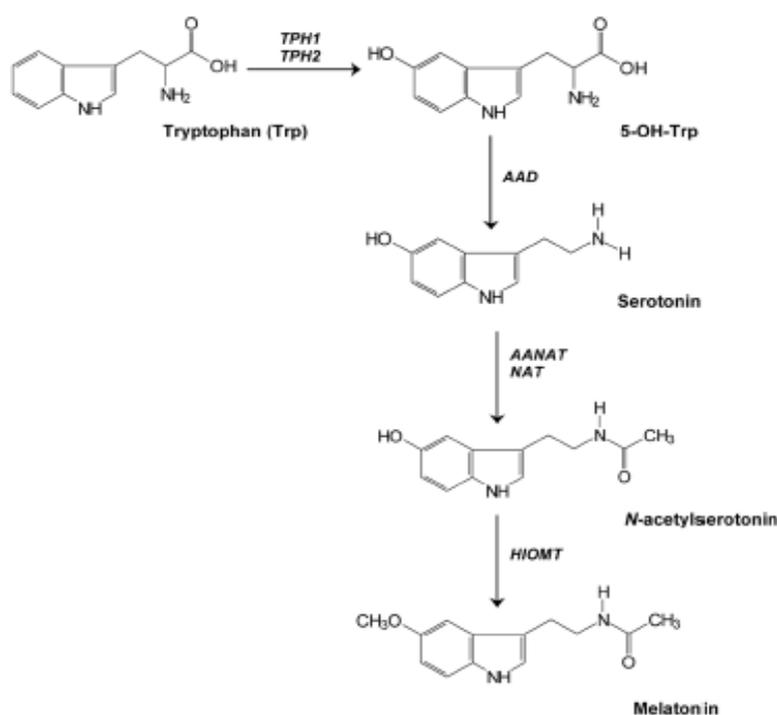


Figura 13 – Síntese da melatonina na pele, com a transformação sequencial do triptofano numa cascata de reações enzimáticas catalisadas pelas TPH1, TPH2, AAD, AANAT, NAT e HIOMT. Os compostos intermédios são o 5-OH-Trp, a serotonina e NAS.<sup>43</sup>

A melatonina contraria a geração massiva de ROS, os danos mitocondriais e no DNA. Existe, por isso, uma evidência considerável da sua ação como composto bioativo antienvhecimento. Foi, também, já demonstrada a existência dos recetores de melatonina MT1 e MT2 na pele, sendo que os MT1 estão presentes na epiderme. A eficácia da ação da melatonina como antioxidante está relacionada com a sua atividade neutralizadora de radicais livres. A sua fórmula molecular permite a sua interação com várias moléculas de radicais livres como peróxido de hidrogénio ( $H_2O_2$ ), radical hidroxilo ( $\bullet OH$ ), anião superóxido ( $\bullet O_2^-$ ) e anião peroxinitrito ( $ONOO^-$ ). Para além disso, tem atividade anti-apoptótica, inibindo a apoptose

dependente da mitocôndria pela inibição das caspases e ativa a PARP que é uma enzima-chave na reparação do DNA. A sua utilidade a nível tópico é significativa, uma vez que consegue penetrar no estrato córneo e depositar-se, devido à sua estrutura lipofílica.<sup>43</sup>

Um estudo realizado por SCHEUER *et al.*<sup>45</sup>, testou pela primeira vez a aplicação de diferentes doses de melatonina na pele (0.5%, 2.5% e 12.5%), pretendendo avaliar a formação de eritema após exposição solar. Foram verificadas grandes diferenças entre a formulação a 12.5% e o placebo, não se verificando diferenças entre as outras doses e o último, permitindo concluir que a formulação de melatonina a 12.5% protege contra o eritema provocado pela luz solar natural.

### XIII.10. PÉPTIDOS

Os péptidos, muitas vezes, são incluídos nas formulações tópicas devido à sua capacidade de induzir a síntese das proteínas da matriz extracelular da derme, restaurando-a. Supõe-se que atuem da mesma forma que as matriquinas, ou seja, intervindo nas vias de sinalização celulares, estimulando as células a produzir componentes da matriz. Recentemente, foi descoberta atividade bioativa no tetrapéptido GEKG, que está presente em muitas proteínas e, portanto, terá capacidade de estimular a deposição de matriz extracelular. Quando aplicado em fibroblastos humanos dérmicos primários (HDF) *in vitro*, o péptido provoca a regulação ascendente da sintase do ácido hialurónico e mRNAs de pro-colagénio I. Estudos *in vivo* demonstram que a aplicação tópica gera um aumento na formação de pro-colagénio I, ácido hialurónico e mRNAs de colagénio I. Assim, o GEKG tem bioatividade aparentemente eficaz na reparação das alterações decorrentes do envelhecimento da pele, clínica, histológica e mecanisticamente.<sup>30</sup>

### XIII.11. BDDI

O recetor aril hidrocarboneto (AhR) é um fator de transcrição ativado por ligação, que medeia a toxicidade de diversos PM, para além de estar já comprovada a sua ativação por radiação UVB. Estudos mencionados por HÜBENTHAL *et al.*<sup>46</sup>, demonstraram a sua ação, induzida por este tipo de radiação, na inflamação com produção de cicloxigenases-2 (COX-2), sugerindo que a inibição do AhR pode proteger a pele de danos. Em queratinócitos expostos a um extrato de fumo de tabaco, verificou-se a regulação ascendente da expressão de MMPs dependente de AhR. Desta forma, pretendeu-se averiguar a eficácia de um antagonista do AhR como protetor solar: o BDDI (Fig. 14). O estudo foi realizado *in vivo*, e

foram tratadas áreas cutâneas específicas de 10 voluntários uma vez por dia, durante 4 dias seguidos com uma formulação contendo 0.5% de BDDI ou uma formulação placebo. No dia 4, 2h após a aplicação, os voluntários foram irradiados com radiação UVB na dose mínima de indução de eritema, e fez-se biópsia às regiões 24h depois. Análises quantitativas revelaram a expressão aumentada de COX-2 e MMPs na pele irradiada por UVB, revelando que AhR é ativado por radiação UVB *in vivo*, e a aplicação tópica de BDDI, mas não do placebo, reduziu a expressão destas substâncias significativamente, indicando que tem capacidade de penetrar a pele humana e bloquear a via de sinalização dependente de AhR.<sup>46</sup>

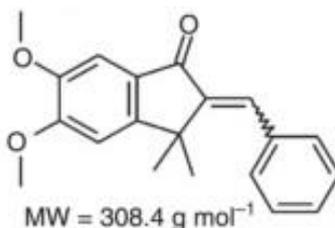


Figura 14 – Estrutura molecular do BDDI e respetivo peso molecular.<sup>46</sup>

### XIII.12. TH10 – DIPÉPTIDO INIBIDOR DA TIROSINASE

A tirosinase é uma enzima que atua na síntese da melanina, de forma limitante. Os inibidores da tirosinase têm sido sugeridos como despigmentantes da pele, no entanto, muitos deles não podem ser utilizados em cosméticos devido à sua elevada citotoxicidade e instabilidade.<sup>47</sup>

Um estudo realizado por OCHIAI *et al.*<sup>47</sup> utilizando a tirosinase de cogumelo permitiu investigar a interação molecular entre a tirosinase e os péptidos inibidores TH10 e P4 (péptido modelo com maior atividade inibitória sobre a tirosinase de cogumelo), que são iguais em 7 de 10 aminoácidos, diferindo pelo facto de o TH10 possuir um resíduo de tirosina N-terminal e o P4, 3 resíduos em C- e N-terminal central. Foi realizada uma análise de ressonância plasmónica de superfície (SPR), baseada na Modelação Molecular, para determinar esta interação e concluiu-se que os péptidos interagem com o sítio ativo da enzima, mas o grau de ligação seria baixo, indicando que poderiam estar envolvidas na ligação outras regiões para além do sítio ativo. De seguida determinou-se a contribuição de cada resíduo de aminoácido dos péptidos para ligação à tirosina, através do desenho de 12 variantes. Nos derivados de TH10 foram testadas a deleção ou substituição do resíduo de tirosina C-terminal e a reversão de sequências; nos derivados de P4, a deleção dos resíduos de tirosina (em C- e/ou N-terminal) ou substituição, e também a reversão de sequências. Constatou-se que o resíduo de tirosina terminal é essencial para a ligação do TH10, e que a posição dos resíduos em ambos os péptidos altera a capacidade de ligação. Relativamente ao P4, a deleção do resíduo de

tirosina em C-terminal provocou a perda de função inibitória, revelando a sua importância, mas a deleção ou substituição em N-terminal ou central não afetou a inibição.

Em suma, o TH10 pode ser um promissor agente despigmentante a ser incorporado em formulações cosméticas anti-envelhecimento, mas é necessária a realização de estudos mais aprofundados da sua ação *in vivo*.

### XIII.13. VITAMINA A E RETINÓIDES

O ácido *trans*-retinóico, ou tretinoína (Fig. 1), é uma forma bioativa da vitamina A (retinol) que, desde há muito, é utilizado no tratamento da pele envelhecida. Estudos histológicos demonstraram que a sua aplicação tópica aumenta a quantidade de colagénio tipo I e III na derme da pele fotoenvelhecida, a quantidade de fibrilhas sustentadoras de colagénio tipo IV e de microfibrilhas ricas em fibrilina. Julga-se, ainda, que a tretinoína induz a deposição de matriz extracelular através da regulação ascendente da transcrição de proteínas e inibição da transcrição e atividade das MMPs, tendo como consequência a reparação da derme. Como os seus efeitos estão bem documentados, este composto pode ser usado como fator de comparação para o estudo de novos compostos bioativos.<sup>30</sup>

Uma vez que é classificada como medicamento, a tretinoína não se encontra em formulações cosméticas, o que tem levado à pesquisa de novos compostos bioativos derivados da vitamina A. Ésteres retinóides como o acetato, palmitato e propionato de retinol são já bastante utilizados dada a sua estabilidade elevada e perfil de tolerância, no entanto, há pouca evidência da sua eficácia. Apenas formulações constituídas por vários componentes e contendo palmitato de retinol mostraram evolução positiva clínica e histológica na pele envelhecida, de forma que a sua eficácia isoladamente não se pode deduzir. Apesar de estes compostos terem ação em concentrações elevadas testadas clinicamente (em baixa escala) ou *in vitro*, a sua eficácia em baixas concentrações, como as que se encontram nos produtos *Over-The-Counter* (OTC), não é conhecida.<sup>30</sup>

O mecanismo de ação sugerido destes derivados é a conversão em tretinoína na pele, induzindo resultados semelhantes a esta. A sua eficácia dependerá, portanto, da quantidade de tretinoína biologicamente ativa convertida *in situ*, o que por sua vez estará dependente da concentração inicial de composto, quantidade de formulação que penetra as camadas da pele e da taxa de conversão.<sup>30</sup>

### XIII.14. VITAMINAS B<sub>3</sub>, C, E E

A vitamina B<sub>3</sub>, ou niacina (Fig. 15), possui uma forma ativa hidrossolúvel, a nicotinamida. A sua aplicação tópica melhora a aparência das rugas, as manchas de idade, vermelhidão, palidez e elasticidade da pele, através da estimulação da produção de colagénio, ceramidas e restauração da função barreira da pele.<sup>28</sup>

A vitamina C, ou ácido ascórbico (Fig. 15), é um antioxidante hidrossolúvel que é requerido na síntese de colagénio. A sua aplicação tópica protege a pele da ação da radiação UV através da diminuição da formação de radicais livres, e foi demonstrado que reduz as rugas e auxilia na reparação dos danos cutâneos provocados por fatores ambientais. Um derivado lipossolúvel seu, o ascorbil tetraisopalmitato, tem maior absorção percutânea comparado com outros derivados.<sup>28</sup> Estes resultados baseiam-se em estudos *in vitro*, e poucos estudos foram realizados *in vivo*, porém, um estudo provou que a aplicação tópica de um creme de Vitamina C a 5% levou à melhora significativa da pele fotoenvelhecida do peito e braços, comparativamente a um creme placebo. Não houve aumento da síntese de colagénio, mas sim um aumento na organização das suas fibras juntamente com a síntese de fibras elásticas na derme papilar. O efeito fotoprotetor *in vivo* foi suportado por um outro estudo que demonstrou que a aplicação diária a 3% deste composto reduziu as ROS presentes na pele.<sup>30</sup>

A vitamina E, ou tocoferol (Fig. 15), é um neutralizador de radicais livres muito importante, sendo um antioxidante com elevada lipossolubilidade que já provou prevenir os danos induzidos pelas radiações UV, melhorar a hidratação, suavidade e a função barreira da pele, bem como a diminuição de linhas finas e rugas.<sup>28</sup> No entanto, é necessário realizar mais estudos a fim de averiguar o seu mecanismo de ação exato.<sup>30</sup>

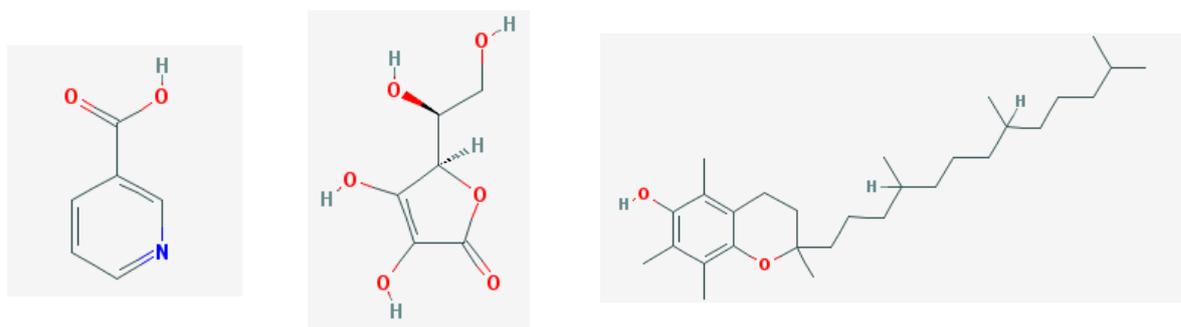


Figura 15 – Estruturas moleculares das vitaminas B<sub>3</sub>,<sup>48</sup> C<sup>49</sup> e E<sup>50</sup>.

## XIV. FORMULAÇÕES EM COSMÉTICA MOLECULAR

O maior desafio a nível de desenvolvimento de formulações de aplicação tópica é permitir a passagem através do estrato córneo, uma vez que este é uma barreira física muito eficiente. A absorção ao nível da pele pode ser feita através das camadas da pele ou dos seus anexos. O estrato córneo é considerado uma camada lipídica, enquanto as camadas mais internas têm um ambiente aquoso. Assume-se que este estrato é a principal barreira para a absorção, e que os compostos se difundem através dos corneócitos e dos espaços intercelulares ao longo da matriz lipídica (mais adequada à penetração), criando-se estruturas similares a canais que favorecem a difusão. Desta forma, as partículas lipofílicas têm maior capacidade de penetrar a principal barreira da pele, porém, é necessário ter atenção ao seu tamanho, uma vez que têm que conseguir mover-se ao longo das fases lipídica e aquosa. Assim, apenas as substâncias com coeficientes de partição  $O/A$  entre 1 e 3 são adequadas.<sup>51</sup> É importante referir que a eficácia de um produto depende da bioatividade intrínseca e da eficaz distribuição nos tecidos de ação.<sup>52</sup>

### XIV.I. NANOBIMATERIAIS E NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

As nanopartículas possuem propriedades diretamente relacionadas com o seu tamanho. Com a diminuição de tamanho, a área de superfície das partículas aumenta exponencialmente e as propriedades físico-químicas do material são alteradas, modificando também a sua capacidade de transporte através da pele. Com a encapsulação de compostos bioativos como ácidos gordos insaturados, vitaminas ou antioxidantes, consegue aumentar-se a sua estabilidade em formulações, e também a eficácia e tolerabilidade de filtros UV, a penetração de compostos na pele e minimizar o problema da fraca solubilidade de alguns deles (pois há maior contacto com o solvente).<sup>52</sup> Podem dividir-se as aplicações da nanotecnologia na cosmética em:

- Nanotecnologia para uma melhor distribuição - Os lipossomas e niossomas (25-5000 nm) são vesículas globulares utilizadas para encapsulação de compostos bioativos para aumentar a sua estabilidade e capacidade de penetração na pele e, conseqüentemente, a sua eficácia. As estruturas recentemente descobertas, SLNs e NLCs são melhores agentes nesta função do que os lipossomas, providenciando maior hidratação e estabilidade de compostos bioativos. As nanoemulsões (30-100 nm), os nanocristais (<100 nm) e as nanopartículas poliméricas também se incluem nesta área.<sup>52</sup>

- Nanopartículas para uma melhor eficácia – No caso dos filtros UV, dióxido de titânio ( $\text{TiO}_2$ ) e óxido de zinco ( $\text{ZnO}$ ).<sup>52</sup>

As SLNs e NLCs permitem a formação de um filme oclusivo à superfície da pele, prevenindo assim a desidratação. Este filme oclusivo tem interesse nos protetores solares, uma vez que a penetração das moléculas abranda, reduzindo-se a toxicidade e aumentando-se a capacidade de proteção contra os raios UV. Relativamente a outros compostos, é sabido que a vitamina A apresenta baixa solubilidade A/O e instabilidade. A produção de veículos hidrofílicos contendo SLNs com vitamina A demonstrou que a concentração de vitamina A na pele é duas vezes maior com este sistema, relativamente aos hidrogéis tradicionais, sem efeitos secundários.<sup>52</sup>

As nanoemulsões são dispersões metaestáveis de nanopartículas de um fluido em outro fluido e podem ser O/A, A/O ou bicontínuas, com as partículas de óleo e água dispersas no sistema. Em termos de propriedades físico-químicas, estão posicionadas entre as microemulsões e as emulsões tradicionais e apresentam rápida absorção, boa fusão com a pele e poder hidratante. Estatisticamente, apresentam elevada estabilidade a longo termo, mas são de difícil produção.<sup>52</sup>

Os nanocristais têm particular interesse na incorporação de compostos bioativos com solubilidade aquosa elevada mas que demonstram penetração reduzida no estrato córneo, como é o caso dos compostos aromáticos, vitaminas e também o ácido 18 $\beta$ -glicirrético.<sup>52</sup>

As aplicações da nanotecnologia exigem a utilização de biomateriais biodegradáveis e com propriedades biocompatíveis com a pele, ou seja, devem ser degradáveis com a ação das condições envolventes ambientais e não tóxicos, não mutagénicos, antialérgicos, livres de contaminantes e não desencadeantes de respostas imunológicas. Polímeros biodegradáveis e biocompatíveis têm vindo a ser estudados bem como a sua combinação com outros copolímeros e nanopartículas para funcionalização através do direcionamento a moléculas-alvo, potenciando os efeitos de compostos bioativos. Propriedades importantes das nanopartículas poliméricas são a sua elevada competência em penetrar as barreiras biológicas, como a pele, e prevenir a citotoxicidade de determinados compostos. As formas mais comuns são as nanoesferas (sistema matriz) e as nanocápsulas (sistema reservatório), em que as nanoesferas normalmente incorporam a molécula bioativa dispersa entre a rede de polímero, e as nanocápsulas tipicamente contém água e a substância encontra-se dissolvida no seu núcleo, que está então contido num invólucro polimérico.<sup>51</sup> Uma das suas principais aplicações é na formulação de protetores solares.<sup>52</sup>

TiO<sub>2</sub> e ZnO são os nanomateriais predominantemente usados nos cosméticos. São eficazes, praticamente fotoestáveis, absorvem e refletem as radiações UVA e UVB. Porém, devido às suas características físico-químicas, as suas superfícies têm que ser revestidas com substâncias inertes como a sílica ou o ácido esteárico, caso contrário, pode haver excitação de elétrons com geração de radicais livres e conseqüente stress oxidativo, e ainda modificação do pH da formulação com a formação de iões OH<sup>-</sup> no sistema. Para além disso, os produtos existentes no mercado contendo as nanoformas destes compostos revelam maior capacidade de dispersão na pele e maior efetividade.<sup>52</sup>

É possível concluir que os nanobiomateriais e as nanopartículas poliméricas oferecem um grande número de oportunidades com a sua incorporação em formulações para manutenção da fisiologia da pele, incluindo a ação antienvhecimento. Destaca-se o facto de melhorarem e estabilizarem as propriedades físico-químicas das emulsões clássicas e a penetração dos compostos bioativos até às camadas cutâneas mais profundas.<sup>51</sup>

#### XIV.2. AÇÃO SINERGÍSTICA DE COMPOSTOS BIOATIVOS

Há um crescente interesse em aferir os potenciais efeitos sinérgicos da combinação de vários compostos com a finalidade de melhorar os resultados clínicos. Estudos comprovam que as vitaminas C e E atuam de forma sinérgica, e a adição de ácido ferúlico (agente estabilizador) duplica as suas capacidades fotoprotetoras. Um produto já existente constituído por péptidos, extratos de plantas e derivados de vitaminas, melhora a aparência clínica da pele fotoenvelhecida por reparação da matriz extracelular da derme.<sup>30</sup>

Os compostos deveriam idealmente ser testados ao mesmo tempo da elaboração das formulações a fim de se obter um melhor conhecimento acerca da sua contribuição para a formulação e o mecanismo que se encontra por detrás dos seus benefícios.<sup>30</sup>

#### XIV.3. SISTEMA CONTENTO ÁCIDOS ALFA-HIDROXILADOS E VITAMINAS

A fim de investigar um sistema composto por AHAs em conjugação com vitaminas B<sub>3</sub>, C e E, um estudo procurou avaliar os efeitos nos parâmetros biomecânicos da pele humana. As formulações estudadas foram: Elucent Anti-Aging Gentle Cleanser, Elucent Anti-aging Eye Cream, Elucent Anti-aging Day Moisturizer e Elucent Anti-aging Night Moisturizer (Ego Pharmaceuticals Pty Ltd, VIC, Australia), contendo até 8% de AHAs na sua composição. As 52 voluntárias seguiram uma rotina de aplicação durante 21 dias, e os resultados foram avaliados aos 7, 14 e 21 dias. Aos 21 dias verificou-se uma melhoria na profundidade das rugas

de 32.5%, a aspereza em 42.9% e a elasticidade em 15.2%. Os benefícios dos AHAs no sistema investigado neste estudo são complementados pelos efeitos aditivos das vitaminas B<sub>3</sub>, C e E, que auxiliam no combate ao envelhecimento, e é possível concluir que este sistema melhorou significativamente os parâmetros biomecânicos da pele, sem efeitos adversos significativos, com apenas ¼ das voluntárias a apresentar sensação de comichão e ardor até ao dia 7, que diminuíram com o uso continuado.<sup>28</sup>

#### XIV.4. PRODUTOS COSMÉTICOS CONTENDO FATORES DE CRESCIMENTO, CITOCINAS E MATRIQUINAS

Os fatores de crescimento e as citocinas afetam a síntese de colagénio diretamente e, apesar de vários estudos terem já comprovado a sua atividade antienvhecimento, o seu elevado tamanho molecular (>15000 Da) limita a sua capacidade de penetrar o estrato córneo e atingir os corneócitos na camada basal, pois apenas é permitida a passagem de substâncias com até 500 Da. Uma via alternativa de penetração é através da conjugação com moléculas lipofílicas. As matriquinas, devido ao seu tamanho mais reduzido, são bastante promissoras.

##### XIV.4.1. Produtos cosméticos contendo fatores de crescimento e citocinas

- Processed skin proteins (PSP<sup>®</sup>) por Neocutis<sup>®</sup> (Merz North America, Inc., Raleigh, NC, USA) – Os estudos realizados sugerem que os produtos contendo PSP<sup>®</sup>, Bio-restorative Skin Cream e Lumiere<sup>®</sup> Bio-restorative Eye Cream usados 2 vezes por dia por pelo menos 2 meses, reduzem o aparecimento dos sinais de envelhecimento cutâneo, incluindo linhas finas e rugas.<sup>29</sup>
- ReGenica<sup>®</sup> (Histogen Aesthetics, San Diego, CA, USA) – É a terceira linha de produtos contendo fatores de crescimento e citocinas obtidas por um meio de fibroblastos (MRCx<sup>™</sup>) desenvolvidos em condições semelhantes às do ambiente embrionário anterior à angiogénese. O efeito da aplicação durante 3 meses de ReGenica Replenishing Crème à noite e ReGenica Renew SPF 15 de manhã, revelou as suas ações benéficas a nível da luminosidade da pele, textura, tonalidade e rugas.<sup>29</sup>
- EGF sérum (Bioeffect, Kopavogur, Iceland) – EGF é um fator de crescimento polipeptídico. A aplicação 2 vezes ao dia deste produto durante 3 meses melhorou significativamente as manchas da pele, o tamanho dos poros e a aparência das rugas.<sup>29</sup>

##### XIV.4.2. Produtos cosméticos contendo matriquinas

- Micro-protein complex (MPC<sup>™</sup>; Merz North America, Inc. Raleigh, NC, USA) – MPC é uma mistura de um antioxidante, N-ocatanoil-carnosina e as matriquinas GEKG e

palmitoil-GHK). Um estudo de aplicação do produto durante 6 meses constatou que houve melhorias significativas na aspereza da pele, bem como melhoria da firmeza e elasticidade.<sup>29</sup>

#### XIV.5. IMPACTO DA POLUIÇÃO AMBIENTAL NA ABSORÇÃO CUTÂNEA

Diariamente, são utilizados cosméticos ou medicamentos de ação tópica, e a exposição ao material particulado (PM) pode aumentar o risco de absorção excessiva destes produtos, com alteração do efeito terapêutico. As partículas que fazem parte da poluição ambiental têm efeito negativo a nível cutâneo<sup>53</sup>, como já foi discutido na secção XI.2.. É importante ter conhecimento da forma como o PM presente no ambiente pode ter influência na absorção cutânea, de forma a tentar minimizar os seus efeitos aquando da formulação de produtos para aplicação tópica.

Um estudo recente realizado por PAN *et al.*<sup>53</sup> teve como objetivo avaliar a influência do PM, constituído essencialmente por metais pesados e hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (PAHs) na permeabilidade da pele a medicamentos e protetores solares, e também traçar os perfis de permeação dos permeantes frequentemente usados em produtos antienvhecimento. O estudo foi conduzido *in vitro* e *in vivo*, em porcos e foram analisados parâmetros fisiológicos, histológicos e realizada uma análise proteómica. Foi descoberto que os poluentes ambientais, em especial os PAHs, realmente têm a capacidade de danificar a barreira da pele e atuar sobre as junções celulares, aumentando a perda de água transepidérmica e a perda do NMF. Relativamente ao estudo dos permeantes, os PAHs provocaram um aumento na absorção de tretinoína e ácido ascórbico, no entanto, no componente de protetores solares oxibenzona, não tiveram qualquer efeito.

## **XV. DISCUSSÃO**

A compreensão da fisiologia da pele, suportada pelo maior conhecimento dos mecanismos subjacentes, tem contribuído para o desenvolvimento da dermocosmética, com novas formulações contendo compostos bioativos de eficácia comprovada e com capacidade de atuar em alvos moleculares, alterando a sua atividade e otimizando resultados.

Os principais mecanismos que estão na base do envelhecimento e sobre os quais os vários compostos bioativos mencionados podem atuar, foram identificados neste trabalho. A questão de os compostos bioativos com eficácia comprovada em estudos clínicos terem ou não a mesma efetividade nas concentrações baixas encontradas nas formulações tópicas foi discutida. Para além da concentração, também a capacidade de penetração e o tempo de meia vida influenciam a sua atividade e, desta forma, é importante desenvolver as formulações com o mesmo rigor dos compostos bioativos.

Os estudos nesta área devem ser continuados e aprofundados, de forma a desenvolver novas formulações e otimizar a ação das existentes, obtendo-se, assim, produtos cosméticos de excelência, capazes de satisfazer as necessidades e expectativas dos seus utilizadores.

Desta forma, é possível concluir que a cosmética molecular é uma área em desenvolvimento crescente, sendo bastante inovadora e promissora, possuindo potencial tecnológico e económico, não só a nível do envelhecimento, mas também a nível de doenças da pele de gravidade variável.

**XVI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

10. KATSNELSON, Alla - Molecular Beauty. **Nature**. ISSN 1477-1756. S26:2015) 54–55. doi: 10.1080/00219266.2013.837405.
11. **Retinoic acid| C20H28O2 - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444795#section=2D-Structure>.
12. DRENO, B. *et al.* - The science of dermocosmetics and its role in dermatology. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV**. ISSN 1468-3083. 28:11 (2014) 1409–17. doi: 10.1111/jdv.12497.
13. TOBIN, Desmond J. - Introduction to skin aging. **Journal of Tissue Viability**. ISSN 18764746 (2016). 26: 37–46.
14. ARDA, Oktay; GÖKSÜGÜR, Nadir; TÜZÜN, Yalçın - Basic histological structure and functions of facial skin. **Clinics in Dermatology**. ISSN 0738081X. 32:1 (2014) 3–13. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.05.021.
15. **Structure and Function of the Skin** - [Em linha] [Consult. 28 fev. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://skin-conditions.knoji.com/structure-and-function-of-the-skin/>.
16. FARAGE, Miranda A.; MILLER, Kenneth W.; MAIBACH, Howard I. (EDS.) - Aging and Intrinsic Aging; Cellular Energy Metabolism and Oxidative Stress. Em **Textbook of Aging Skin**. 1. ed. [S.l.] : Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 2010. ISBN 9780128008744. p. 130–318.
17. KRUTMANN, Jean *et al.* - Pollution and skin: From epidemiological and mechanistic studies to clinical implications. **Journal of Dermatological Science**. ISSN 1873569X. 76:3 (2014) 163–168. doi: 10.1016/j.jdermsci.2014.08.008.
18. LECAS, Sarah *et al.* - In vitro model adapted to the study of skin ageing induced by air pollution. **Toxicology Letters**. ISSN 18793169. 259:2016) 60–68. doi: 10.1016/j.toxlet.2016.07.026.
19. NAIDOO, Khimara; BIRCH-MACHIN, Mark - Oxidative Stress and Ageing: The Influence of Environmental Pollution, Sunlight and Diet on Skin. **Cosmetics**. ISSN 2079-9284. 4:1 (2017) 4. doi: 10.3390/cosmetics4010004.
20. GREYER-BECK, S. *et al.* - Molecular evidence that oral supplementation with lycopene

or lutein protects human skin against ultraviolet radiation: Results from a double-blinded, placebo-controlled, cross-over study. **British Journal of Dermatology**. ISSN 00070963. 2016). doi: 10.1111/bjd.15080.

21. SVOBODA, Marek; BÍLKOVÁ, Zuzana; MUTHNÝ, Tomáš - Could tight junctions regulate the barrier function of the aged skin? **Journal of Dermatological Science**. ISSN 1873569X. 81:3 (2016) 147–152. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.11.009.

22. LEPHART, Edwin D. - Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. **Ageing Research Reviews**. ISSN 18729649. 31:2016) 36–54. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.001.

23. ZGLINICKI, T. VON (ED.) - Aging at the Molecular Level. Em . I. ed. Dordrecht: Springer Science+Business Media, LLC, 2003. ISBN 9781604138795v. 33. p. 107–119.

24. HAS, Cristina; SITARU, Cassian (EDS.) - **Molecular Dermatology: Methods and Protocols, Methods in Molecular Biology**. 1st. ed. Hertfordshire: Springer Science+Business Media, LLC, 2013. ISBN 9781627032384.

25. SCOTTI, Luciana *et al.* - Modelagem molecular aplicada ao desenvolvimento de moléculas com atividade antioxidante visando ao uso cosmético. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**. ISSN 1516-9332. 43:2 (2007) 153–166. doi: 10.1590/S1516-93322007000200002.

26. KONG, Song Zhi *et al.* - The protective effect of 18B-Glycyrrhetic acid against UV irradiation induced photoaging in mice. **Experimental Gerontology**. ISSN 18736815. 61:2015) 147–155. doi: 10.1016/j.exger.2014.12.008.

27. **18b-Glycyrrhetic acid | C30H46O4 - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/989777>  
I#section=2D-Structure>.

28. TRAN, Diana *et al.* - An antiaging skin care system containing alpha hydroxy acids and vitamins improves the biomechanical parameters of facial skin. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. ISSN 11787015. 8:2014) 9–17. doi: 10.2147/CCID.S75439.

29. ALDAG, Caroline; TEIXEIRA, Diana Nogueira; LEVENTHAL, Phillip S. - Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: A review of the literature. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. ISSN 11787015. 9:2016) 411–419. doi: 10.2147/CCID.S116158.

30. BRADLEY, Eleanor J. *et al.* - Over-the-counter anti-ageing topical agents and their ability to protect and repair photoaged skin. **Maturitas**. ISSN 18734111. 2015). doi: 10.1016/j.maturitas.2014.12.019.
31. **Coenzyme Q10 - CoQ10 | C59H90O4** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.4445197.html?rid=930b31ea-ba82-4393-9175-98cad54f93ab>>.
32. FARWICK, M. *et al.* - Salicyloyl-phytosphingosine: A novel agent for the repair of photoaged skin. **International Journal of Cosmetic Science**. ISSN 01425463. 29:4 (2007) 319–329. doi: 10.1111/j.1467-2494.2007.00394.x.
33. SHECTERLE, Linda M.; CYR, J. A.St - Dermal benefits of topical D-ribose. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology**. ISSN 11787015. 2:2009) 151–152.
34. **D-Ribose | C5H10O5 - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10975657#section=2D-Structure>>.
35. PRZYSTUPA, Adrian *et al.* - The importance and perspective of plant-based squalene in cosmetology. **Journal of Cosmetic Science**. ISSN 1525-7886. 64:2013) 19–65.
36. **Squalene | C30H50 - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638072#section=2D-Structure>>.
37. BINIC, Ivana *et al.* - Skin ageing: Natural weapons and strategies. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**. ISSN 1741427X. 2013:2013) 10. doi: 10.1155/2013/827248.
38. IRIONDO-DEHOND, Amaia *et al.* - Coffee silverskin extract protects against accelerated aging caused by oxidative agents. **Molecules**. ISSN 14203049. 21:6 (2016) 1–15. doi: 10.3390/molecules21060721.
39. **(R)-Equol | C15H14O3 - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6950272#section=2D-Structure>>.
40. **(S)-Equol | C15H14O3 - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/91469#section=2D-Structure>>.

Structure>.

41. WANG, Xiu Fen *et al.* - Photo-protective activity of pogostone against UV-induced skin premature aging in mice. **Experimental Gerontology**. ISSN 18736815. 77:2016) 76–86. doi: 10.1016/j.exger.2016.02.017.

42. **Pogostone | C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54695756#section=2D-Structure>.

43. KLESZCZYNSKI, Konrad; FISCHER, Tobias W. - Melatonin and human skin aging. **Dermato-Endocrinology**. ISSN 19381972. 4:3 (2012). doi: 10.4161/derm.22344.

44. **Melatonin | C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/896#section=2D-Structure>.

45. SCHEUER, Cecilie *et al.* - Dose dependent sun protective effect of topical melatonin: A randomized, placebo-controlled, double-blind study. **Journal of Dermatological Science**. ISSN 0923-1811. 84:2 (2016) 178–185. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2016.08.007.

46. HÜBENTHAL, Ulrike *et al.* - The New Aryl Hydrocarbon Receptor Antagonist E/Z-2-Benzylindene-5,6-Dimethoxy-3,3-Dimethylindan-1-One Protects against UVB-Induced Signal Transduction. **J Invest Dermatol**. 134:2 (2014) 556–559. doi: 10.1038/jid.2013.362.The.

47. OCHIAI, Akihito *et al.* - New tyrosinase inhibitory decapeptide: Molecular insights into the role of tyrosine residues. **Journal of Bioscience and Bioengineering**. ISSN 13474421. 121:6 (2016) 607–613. doi: 10.1016/j.jbiosc.2015.10.010.

48. **Niacin | C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/938#section=2D-Structure>.

49. **Ascorbic acid | C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/54670067#section=2D-Structure>.

50. **Alpha-tocopherol | C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub> - PubChem** - [Em linha] [Consult. 12 mar. 2017]. Disponível em WWW:<URL:https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2116#section=2D-

Structure>.

51. D, Bahamonde-Norambuena *et al.* - Polymeric Nanoparticles in Dermocosmetic. **International Journal of Morphology**. ISSN 0717-9502. 33:4 (2015) 1563–1568. doi: 10.4067/S0717-95022015000400061.

52. GRUMEZESCU, Alexandru Mihai (ED.) - Chapter 6: Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics. Em **Nanobiomaterials in Galenic Formulations and Cosmetics: Applications of Nanobiomaterials**. I. ed. Oxford : Elsevier Inc., 2016. ISBN 9780323428682. p. 121–145.

53. PAN, Tai Long *et al.* - The impact of urban particulate pollution on skin barrier function and the subsequent drug absorption. **Journal of Dermatological Science**. ISSN 1873569X. 78:1 (2015) 51–60. doi: 10.1016/j.jdermsci.2015.01.011.