



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Joana Filipa Santos Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoencapsulação de óleos essenciais para aplicação cosmética” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, da Dra. Judite Neves, da Dra. Raquel Andrade e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Joana Filipa Santos Ferreira

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoencapsulação de óleos essenciais para aplicação cosmética” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dr.^a Judite Neves, da Dr.^a Raquel Andrade e da Professora Doutora Ana Rita Figueiras e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro 2019

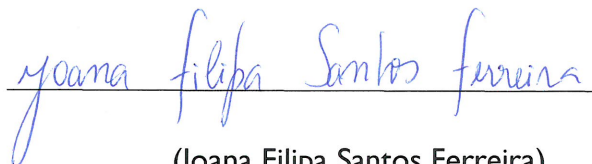


UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Eu, Joana Filipa Santos Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2014204664, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Nanoencapsulação de óleos essenciais para aplicação cosmética” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento 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, 2 de setembro de 2019.


Joana Filipa Santos Ferreira

(Joana Filipa Santos Ferreira)

Agradecimentos

Aos meus pais e irmão por toda a ajuda e incentivo durante este percurso. Porque são eles que me possibilitaram tudo isto e fizeram sempre os possíveis por me proporcionar o melhor da vida.

À Joana Cunha, à Madalena e à Patrícia por serem a minha segunda família em Coimbra, e pelas incríveis memórias que me proporcionaram nestes 5 anos.

A todos as/os minhas/meus amigas/os e colegas, por tornarem esta experiência única.

À Professora Doutora Ana Rita Figueiras por toda a sua disponibilidade e orientação.

À Dra. Raquel e equipa da Farmácia Moderna pela incrível experiência e todo o conhecimento que me transmitiram.

À Dra. Judite Neves por me abrir as portas da sua direção e à equipa da DPS pelo seu apoio.

A Coimbra, por 5 anos incríveis!

Índice

Parte I. Relatório de estágio no INFARMED, I.P - Direção de Produtos de Saúde

Lista de abreviaturas	8
1. Introdução.....	9
1.1 Infarmed e DPS	9
1.2 A codificação.....	10
2. Análise SWOT	11
2.1 Pontos Fortes	11
2.1.1 Acolhimento	11
2.1.2 A equipa da DPS e autonomia de trabalho.....	12
2.1.3 Reuniões Kaizen e reuniões mensais da qualidade	12
2.1.4 Enquadramento Legislativo e Político e formação teórica inicial.....	12
2.1.5 Sessões informativas	13
2.2 Pontos Fracos.....	14
2.2.1 Falta de contacto com a área dos Produtos Cosméticos e com a Vigilância de Dispositivos Médicos	14
2.2.2 Duração do estágio	14
2.3 Oportunidades	14
2.3.1 Melhoria no programa de codificação.....	14
2.3.2 Expansão do mercado DM	15
2.3.3 Formação dos técnicos responsáveis pela submissão dos registos.....	15
2.4 Ameaças.....	15
2.4.1 No Deal Brexit.....	15
2.4.2 Saída de colaboradores para outras instituições	16
2.4.3 Falta de formação no registo de DM e heterogeneidade dos stakeholders	16
2.4.4 Falta de recursos humanos e acumulação de trabalho	16
3. Considerações finais	17
Bibliografia.....	18
Anexos	19

Parte II - Relatório de estágio curricular em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas	22
1. Introdução.....	23
2. Análise SWOT	23
2.1 Pontos Fortes	23

2.1.1 A equipa da FM e a sua organização.....	23
2.1.2 Localização, utentes e horário da farmácia.....	24
2.1.3 Oportunidade de realizar um pouco de todas as tarefas	25
2.1.4 Área da dermocosmética e seu aconselhamento.....	25
2.1.5 Aconselhamento em homeopatia	26
2.1.6 Serviços e cuidados farmacêuticos disponibilizados pela FM.....	26
2.1.7 Sensibilização para o uso racional de antibióticos e benzodiazepinas	27
2.1.8 Atividades e projetos de promoção da saúde a nível comunitário	28
2.2 Pontos fracos.....	28
2.2.1 Acesso limitado às formações das marcas.....	28
2.2.2 Desconhecimento dos nomes comerciais, das posológicas e dosagens	29
2.3 Ameaças.....	29
2.3.1 Rutura de stock de medicamentos	29
2.3.2 Publicidade aos MNSR.....	30
2.3.3 Panorama socioeconómico	30
2.4 Oportunidade.....	31
2.4.1 Serviços de revisão, reconciliação terapêutica e preparação individualizada de medicação.....	31
2.4.2 Aposta nas plataformas digitais.....	31
3. Considerações finais	32
4. Bibliografia.....	33
Anexos	34

Parte III - Nanoencapsulação de óleos essenciais para aplicação cosmética

Lista de abreviaturas	37
Resumo	38
Abstract	39
1. Introdução.....	40
2. Definição e exemplos	41
3. OE e as suas propriedades biológicas	42
3.1 Propriedades antifúngicas.....	43
3.2 Propriedades antivirais.....	43
3.3 Propriedades antioxidantes	44
4. OE na indústria cosmética.....	44
5. Mercado dos OE.....	45
6. Composição química.....	45

7. Nanoencapsulação de óleos essenciais	47
7.1 Lipossomas	48
7.2 Nanoemulsões	52
7.3 Ciclodextrinas.....	57
7.4 Nanotransportadores Lipídicos Sólidos.....	61
8. Conclusões e perspectivas futuras	66
9. Bibliografia.....	67



Parte I.

*Relatório de estágio no INFARMED, I.P - Direção
de Produtos de Saúde*

Lista de abreviaturas

CDM – Código do Dispositivo Médico

DM – Dispositivo médico

DPS – Direção de Produtos de Saúde

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NPDM – Nomenclatura Portuguesa de Dispositivos Médicos

ON – Organismo Notificado

RU – Reino Unido

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats*

UE – União Europeia

UVPS – Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde

I. Introdução

O farmacêutico como especialista do medicamento acompanha todo o seu circuito, e pode desempenhar funções tanto na indústria farmacêutica, como em distribuição grossista, em farmácia hospitalar ou em farmácia comunitária. (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS) Contudo, também pode exercer funções em áreas para além dos medicamentos, como por exemplo nos produtos de saúde (dispositivos médicos e cosméticos).

A área regulamentar sempre me despertou curiosidade, e tendo em conta que a área dos dispositivos médicos, cosméticos e produtos de higiene não é tão explorada no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e que o Infarmed I.P. é a autoridade reguladora em Portugal, decidi realizar o meu estágio na Direção de Produtos de Saúde, aproveitando a oportunidade que a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra dá aos seus alunos de realizar um estágio curricular numa área diferente de farmácia comunitária e hospitalar.

O presente relatório diz respeito ao estágio efetuado no âmbito da unidade “Estágio Curricular” na Direção de Produtos de Saúde (DPS) do INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. sob orientação da Dra. Judite Neves e com a duração de 3 meses.

I.1 Infarmed e DPS

O Infarmed, I.P. é um instituto público, dotado de autonomia administrativa e financeira e possui património próprio, o qual está sob a tutela do Ministério da Saúde, segundo o Artigo 1º do Decreto-Lei nº 46/2012 de 24 de fevereiro. (DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO, 2012)

Foi criado em 1993, aquando da adesão à Comunidade Económica Europeia (CEE), e segundo o Artigo 3º do Decreto-Lei nº 46/2012 de 24 de fevereiro tem como missão “regular e supervisionar os setores dos medicamentos, dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal, segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, e garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos, dispositivos médicos, produtos cosméticos e de higiene corporal, de qualidade, eficazes e seguros.”. (DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO, 2012)

A DPS é uma das unidades orgânicas do Infarmed, I.P. com função de negócio. A DPS comporta uma subunidade denominada Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde (UVPS). (INFARMED)

À DPS compete assegurar a regulação, fiscalização do mercado e vigilância dos produtos de saúde, englobando os estudos clínicos, segundo os mais elevados padrões de proteção da Saúde Pública e garantindo a conformidade do mercado e o acesso dos doentes, profissionais de saúde e dos cidadãos em geral, a produtos de saúde conformes com os requisitos regulamentares aplicáveis. (INFARMED)

I.2 A codificação

Segundo o Despacho n.º 860/2018, “os serviços e estabelecimentos do SNS apenas podem adquirir os dispositivos médicos objeto de codificação pelo INFARMED, e que constem da respetiva base de dados” e “o Infarmed tem desenvolvido a codificação dos dispositivos médicos, destinados a serem adquiridos e utilizados no Serviço Nacional de Saúde (SNS), promovendo a consolidação de um repositório de informação que permita aos prestadores de cuidados e às instituições de saúde ter acesso à informação relevante para a utilização correta e segura destas tecnologias, bem como para a caracterização do mercado de dispositivos médicos”. (DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO, 2018)

Os distribuidores e/ou fabricantes podem comercializar os dispositivos médicos sem que esteja atribuído o código de dispositivo médico (CDM), basta que seja dado cumprimento os requisitos legais aplicáveis que notifiquem à autoridade os dispositivos por si comercializados ou colocados no mercado, para que possam ser adquiridos pelos serviços e estabelecimentos do SNS, têm que ter CDM atribuído, pelo INFARMED. (DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO, 2018)

Este reportório dos DM permite uma rastreabilidade, uma vez que permite identificar o produto e o fabricante, e pode ser útil no âmbito de uma ação de vigilância ou retirada de mercado.

Para a atribuição do CDM são considerados 3 informações base:

- Identificação do Fabricante;
- Referência de produto atribuída pelo Fabricante;
- Código NPDM. (INFARMED)

O CDM permite criar uma espécie de catálogo, o que permite a comparação de preços entre referências do mesmo dispositivo, garantindo uma melhor sustentabilidade das contas do SNS.

A codificação dos dispositivos está a ser feita de forma faseada. Sendo dada prioridade aos DM adjudicados em processos concursais, e processos de aquisição, pelos serviços e estabelecimentos do SNS, tal como estabelecido no Despacho n.º 860/2018, bem como a dispositivos alvo de comparticipação, incluindo por parte da ADSE. (DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO, 2018) (INFARMED)

2. Análise SWOT

Seguindo um modelo de análise SWOT, o relatório abordará os pontos fortes (*Strengths*), pontos fracos (*Weaknesses*), oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*) que surgiram durante o período de 3 meses em que o estágio decorreu. Os pontos fortes e fracos referem-se a uma análise interna, enquanto as oportunidades e ameaças dizem respeito a uma análise externa.

2.1 Pontos Fortes

2.1.1. Acolhimento

O acolhimento inicial foi realizado pelo Dr. José Viana da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP). Cada estagiário recebeu um bloco de notas, o Manual de Acolhimento- estágios, os livros “Infarmed – O Futuro Preparado” e “Mais de 100 testemunhos”. Após a apresentação de cada estagiário, foi feita uma breve introdução da história do Infarmed, IP., da sua organização, das áreas em que atua, da política de qualidade, do código de conduta e dos direitos e deveres do estagiário.

Posteriormente fui encaminhada à DPS onde me apresentaram toda a equipa e me foi fornecido o material necessário para executar as respetivas funções. Foi-me também referido que teria formação durante as primeiras semanas da parte da manhã e de tarde e explicadas as tarefas que iria realizar bem como o horário a cumprir.

A forma como fui acolhida demonstrou a preocupação da instituição em receber bem os seus estagiários, e a forma como a equipa da DPS me recebeu fez-me sentir muito bem-vinda à direção onde iria passar os próximos 3 meses a estagiar.

2.1.2. A equipa da DPS e autonomia de trabalho

Os elementos da equipa da DPS são profissionais qualificados formados nas mais diversas áreas, como: ciências farmacêuticas, medicina veterinária, química, biologia, fisioterapia, engenharia biomédica entre outras, o que tendo em conta a variedade de DM existentes se torna uma vantagem e permite complementar conhecimentos.

É de realçar a forma como fui integrada na equipa, sempre prontos ajudar e explicar qualquer dúvida que surgisse durante o trabalho realizado. Contribuíram, também, para aprofundar a formação teórica indicando-me a legislação complementar a ler e ajudando também na sua interpretação.

O facto de me darem acesso às bases de dados e programas necessários, possibilitou assim a realização da codificação dos DM de forma autónoma.

2.1.3. Reuniões Kaizen e reuniões mensais da qualidade

O Kaizen Institute Consulting Group é uma empresa que oferece serviços de consultadoria e que tem como filosofia uma melhoria continua e um autodesenvolvimento. (KAIZEN INSTITUTE)

A DPS adotou esta metodologia e implementou reuniões diárias onde era analisado o trabalho realizado no dia anterior, feita a distribuição de trabalho e onde eram esclarecidas as dúvidas que surgiam durante o trabalho entre todos os elementos da equipa. Eram dadas indicações de como proceder, sendo estas resolvidas de forma mais rápida e eficaz e com a perspectiva de mais que um elemento da equipa.

Também foram implementadas reuniões da qualidade, que eram feitas no início de cada mês e visavam manter uma uniformidade nos procedimentos. Ou seja, toda a equipa realizar a mesma tarefa da mesma forma. O que é muito positivo, a meu ver, ter um procedimento elaborado e sujeito a correções mensalmente pela equipa, permitindo uma uniformização do trabalho realizado e servindo como guia para o meu trabalho.

2.1.4. Enquadramento Legislativo e Político e formação teórica inicial

O plano curricular do MICE da FFUC tem apenas uma unidade curricular opcional relacionada com DM, a qual eu não frequentei. Na unidade curricular de Fitoterapia foram abordadas, de forma sucinta, as definições de DM. Portanto o meu conhecimento sobre DM e a legislação aplicável aos mesmos era muito reduzido.

Durante as primeiras semanas do estágio tive a oportunidade de ter uma formação teórica inicial onde foram abordados temas como: definição de dispositivos médicos e exemplos, a legislação aplicável, as *guidelines* e as normas europeias, gestão de risco, classificação e seus critérios e demarcação de fronteiras, e os requisitos essenciais de um dispositivo.

Esta formação inicial foi complementada com a leitura de legislação publicada em Diário da República, *guidelines* provenientes da Comissão Europeia e informações disponíveis no site do Infarmed, I.P.. Exemplos de legislação que regula os DM e que foi consultada de forma a consolidar as formações em que participei são: MEDDDEV 2.4/1, Regulamento (UE) n° 722/2012, Decreto-Lei n° 145/2009 ou Decreto-Lei n° 189/2000.

Esta formação foi muitíssimo enriquecedora e fundamental para as funções realizadas neste estágio, pois permitiu-me adquirir conhecimentos numa área nova para mim, e contextualizar-me com o trabalho realizado pela DPS.

Também tive formação prática na codificação de referências de DM, onde foi demonstrado primeiramente e posteriormente pude atribuir CDM com base na rotulagem: referência e fabricante e no NPDM fazendo uso da base de dados SDIV e sob supervisão de um dos elementos da equipa de codificação.

2.1.5. Sessões informativas

O Infarmed, I.P. organiza formações que podem ser dirigidas aos seus colaboradores ou a externos, ou a ambos, podendo estes ser farmacêuticos comunitários, representantes da indústria, das associações relacionadas com medicamentos ou produtos de saúde, entre outros.

Eu tive a oportunidade de participar em ambas. Nas sessões dirigidas a externos, é interessante ter a perspetiva e conhecer as dúvidas dos farmacêuticos comunitários, dos fabricantes e dos distribuidores que nelas participaram. Para além de estas serem enriquecedoras a nível de formação, permitiram-me complementar os conhecimentos adquiridos na DPS, e adquirir conhecimentos noutras áreas da regulamentação. Por exemplo as sessões informativas sobre: «gestão da indisponibilidade do medicamento» e «implementação de dispositivos de segurança» abordaram temas que podem vir a ser úteis em farmácia comunitária. E as sessões sobre o Brexit que abordaram as áreas do medicamento, farmacovigilância, cosméticos e DM permitiram-me ter uma visão alargada dos possíveis obstáculos, mas também de novas oportunidades de negócio em território nacional.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Falta de contacto com a área dos Produtos Cosméticos e com a Vigilância de Dispositivos Médicos

A DPS para além da área dos DM, comporta também a área dos produtos cosméticos e de higiene corporal e a Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde.

A área dos cosméticos é uma área pela qual tenho bastante interesse e teria sido bastante enriquecedor para mim se tivesse havido contacto com esta. Quanto à UVDM foi abordado o seu trabalho na formação inicial, mas na prática não tive qualquer contacto.

O contacto com estas duas áreas poderia ter tornado o estágio mais diversificado e seria uma mais valia por adquirir conhecimentos nestas áreas e ter contacto com o seu método de trabalho.

2.2.2. Duração do estágio

O estágio teve início a 7 de janeiro e o seu término foi dia 29 de março, tendo, portanto, uma duração de 3 meses.

A meu ver, 3 meses é um período curto para a realização de um estágio na DPS, pois não foram suficientes para passar por todas as áreas da direção e ter contato com as inúmeras atividades que a DPS exerce. Caso fosse por um período mais longo poderia incluir as áreas dos produtos cosméticos e de higiene corporal e a unidade de vigilância dos DM. Mas considero que para o desempenho apenas da função da codificação, os 3 meses foram mais que suficientes, pois este é um trabalho bastante repetitivo e sem grande variabilidade.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Melhoria no programa de codificação

O programa utilizado, no início do estágio, na codificação, o SDIV/ *Backoffice*, era um programa pesado e que fazia constantes *backups* para prevenir a perda de informação, o que o tornava muito lento e com paragens constantes. Com isto o processo da codificação tornava-se mais demorado e menos eficiente. A meio do estágio o programa foi alvo de melhorias, o que o tornou mais eficiente e sem tantas paragens.

Era também usado um Excel, partilhado em rede, com a lista das referências de DM a codificar. O que considero, também, um ponto que poderia ser melhorado, pois o registo das

referências analisadas nele é propício a erros e é um trabalho extra que poderia ser integrado e automatizado no programa usado.

2.3.2. Expansão do mercado DM

O mercado de DMs encontra-se em grande crescimento, havendo uma elevada progressão técnico-científica, que origina diversas tecnologias inovadoras. Em média o DM tem um ciclo de vida de 18 meses (ou seja, ao fim de 18 meses há uma tecnologia nova para substituir a antiga). Tendo em conta a grande diversidade e a elevada inovação do sector dos DM haverá sempre a necessidade da autoridade reguladora os regular, inspecionar e monitorizar a sua segurança e desempenho.

2.3.3. Formação dos técnicos responsáveis pela submissão dos registos

Existe uma elevada ausência de conhecimentos regulamentares e de registo por parte dos responsáveis pela submissão dos registos. Sendo que muitos CDM não são atribuídos por erros, desde erros na atribuição do NPDM, ou na anexação dos rótulos e folhetos informativos que não coincidem com as informações de registo.

Seria bastante útil, uma vez que facilitaria e tornaria mais rápido o processo de atribuição de CDM, se houvesse uma maior formação dos responsáveis pela submissão dos registos, sendo favorável tanto para a entidade reguladora como para quem comercializa os DM.

2.4. Ameaças

2.4.1. No Deal Brexit

Com a saída do Reino Unido da União Europeia, este passa a ser um país terceiro, ou seja, os seus produtos deixam de poder circular livremente pela UE. E passam a precisar de maior controlo pela alfândega, passam a precisar também de um mandatário, e de um ON sediado na UE 27. Assim fabricantes da europa dos 27 terão que ter os seus produtos avaliados por ON da UE 27, e os fabricantes do UK terão que possuir mandatários e os seus produtos avaliados por ON sediados na UE27 para aqui poderem comercializar os seus produtos e as rotulagens devem estar conforme as normas da EU. (INFARMED, 2019)

Será uma ameaça para a DPS na medida em que esta terá uma carga de trabalho acrescida pois haverá alterações feitas, pelos fabricantes e distribuidores, nos registos das

bases de dados, nas rotulagens e nas instruções de utilização e na documentação técnica, que a DPS terá que supervisionar. E também terá que garantir o acesso aos dispositivos médicos críticos.

2.4.2. Saída de colaboradores para outras instituições

Durante o período do estágio pude constatar a saída de colaboradores para outras instituições, tanto na DPS, como nas restantes direções do Infarmed I.P..

Considero isto uma ameaça, pois o Infarmed, I.P. despendeu tempo e recursos na formação dos seus colaboradores que saem para outras instituições, pois é difícil para o Infarmed, I.P. adotar políticas de recursos humanos mais competitivas como nas carreiras e remunerações.

2.4.3. Falta de formação no registo de DM e heterogeneidade dos *stakeholders*

A variedade de DM, pressupõe também uma grande heterogeneidade dos *stakeholders*. Existem diferentes tipos de fabricantes, de distribuidores, de prescritores e de utilizadores. A conexão e comunicação entre todos estes elementos deve ser robusta de modo a que haja um bom funcionamento dos registos e que sejam cumpridas exigências regulamentares.

Constitui ameaça à DPS a falta de formação regulamentar dos novos *stakeholders* e cortes com as direções técnicas responsáveis pelos assuntos regulamentares das empresas. Durante o estágio pude observar que muitos registos tinham erros, o que inviabilizava a atribuição de um CDM. Erros na seleção do NPDM correto e erros na submissão de rotulagens que não correspondem ao DM. Estes erros tornam o processo de atribuição de CDM mais demorado, porque terão que ser alvo de pedido de elementos aos distribuidores, e só depois de corrigidos os erros é que lhe poderá ser atribuído o CDM.

É essencial que os registos e pedidos de pareceres elaborados à autoridade competente sejam efetuados com a melhor correção possível para garantir que todos os elos da cadeia trabalham em harmonia e de modo a tornar exequível e célere as tarefas de supervisão e autorizações da autoridade competente.

2.4.4. Falta de recursos humanos e acumulação de trabalho:

No início do estágio estava a ser codificada uma lista pertencente à nomenclatura NPDM - P que datava do mês de agosto, que tinha por codificar mais de 35 mil referências.

Com a implementação das novas alterações no programa da codificação o processo tornou-se mais célere e eficiente. Sendo que no final do estágio estavam cerca de 18 mil referências por codificar, e que cerca de 14 mil referências serão alvo de pedidos de elementos.

Com a saída de um dos colaboradores para outra instituição a equipa de codificação fica ainda mais reduzida, o que poderá conseqüentemente voltar a provocar uma acumulação de trabalho.

3. Considerações finais

A realização de um estágio curricular numa área para além de farmácia comunitária ou hospitalar é uma oportunidade que apenas a FFUC possibilita.

Integrar a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde é um privilégio e poder receber, dela, formação teórica e prática é sem dúvida um grande complemento à minha formação.

Este estágio foi muito gratificante, tanto pelo conhecimento adquirido a nível de legislação de DM, como pela autonomia de trabalho que pude desenvolver, ou a nível pessoal pela oportunidade de trabalhar com uma equipa cheia de conhecimentos para partilhar e sempre pronta a ajudar.

Tal como supramencionado, estagiar na DPS foi uma experiência imensamente enriquecedora, tanto a nível profissional como pessoal, e que veio a diversificar um pouco mais a minha formação, numa área não tão explorada, como futura farmacêutica. Pelo que o balanço final é muito positivo, em que os pontos fortes superam os pontos fracos.

4. Bibliografia

DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - **Decreto-Lei n.º 46/2012, de 24 de fevereiro. Série I, N.º 40** [Acedido a 25 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/0088400890.pdf/ffb5b761-ba56-4c76-ab28-12a39aec9b26>

DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO - **Despacho n.º 860/2018, de 22 de janeiro. Série II, N.º 15** [Acedido a 25 de março de 2019]. Disponível na Internet: https://dre.pt/home/dre/114555380/details/3/maximized?serie=II&parte_filter=31&drel=114550535~

INFARMED, I.P. - **A codificação.** [Acedido em 25 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://extranet.infarmed.pt/cdm/CdmPublic.aspx>

INFARMED, I.P. - **Brexit.** [Acedido em 09 de abril de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/brexit>

INFARMED, I.P. - **Estrutura e Organização.** [Acedido em 23 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao/dps>

KAIZEN INSTITUTE - **Sobre o Kaizen Institute.** [Acedido em 26 de março de 2019]. Disponível na Internet: <https://pt.kaizen.com/quem-somos/kaizen-institute.html>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Valor do Farmacêutico.** [Acedido a 24 de março de 2019]. Disponível na Internet: <http://www.valordofarmaceutico.com/>

5. Anexos

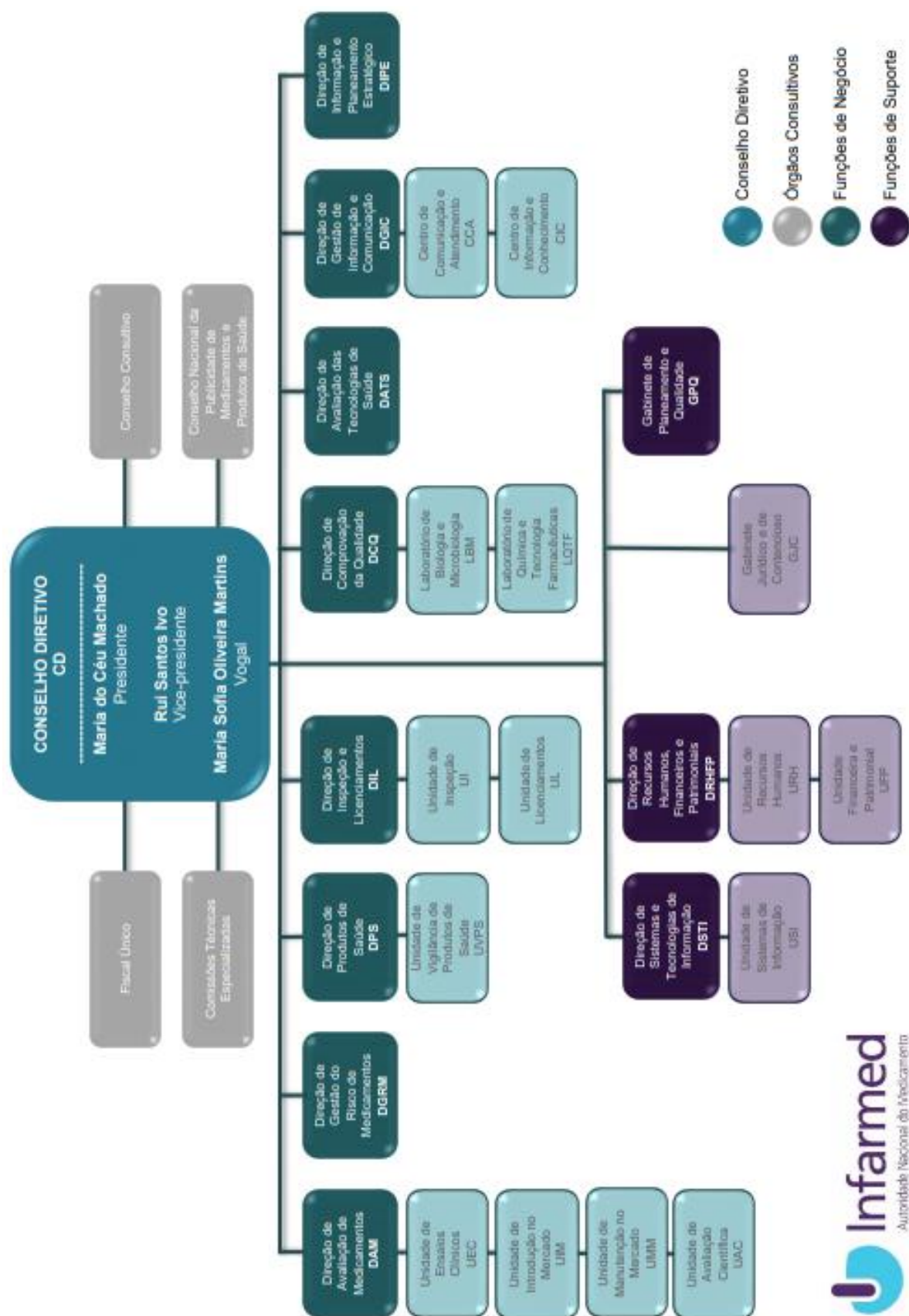


Fig. 1: Organograma – Infarmed, I.P.

Módulo Entidades Edição Gestão Pedidos de Certidão Listagens Sair

Plano de Início > Gestão Massiva de Referências > Atribuição CDM Massiva Autenticado no sistema com o utilizador MM9248

Atribuição CDM Massiva

Poderá gerar a atribuição de CDM como estado de validação de forma massiva.

Alertamos que para um melhor rendimento da aplicação, todas as ações efetuadas neste menu são efetuadas de forma assíncrona, ou seja, após a atribuição de estado/prioridade/observações só será visível a alteração passados 3 minutos.

Pesquisa

Dados Referência

Referência: Fabricante: Distribuidor:
 ID Dispositivo: CDM: Prioridade:
 Estado Validação Referência: Condicional: Pedido Elementos:
 Rastrear das infeções por VIH, VHC ou VHB: Autodiagnóstico VIH, VHC ou VHB: Tipo de Dispositivo:
 Código NPDM: Nome Comercial/Designação: Marca:
 Modelo:

Dados Pedido Certidão

ID Pedido: Tipo de Certidão: Âmbito do pedido:
 Identificação - Nº do Concurso/Portaria/Subsistema Público:

Pesquisar Limpar

Resultados

CDM	Dispositivo Id	Referência	Fabricante	Distribuidor	NPDM	Rot	FI	Prioridade	Exportar
22449132					P090780	LCN_285922007_H208_REV_A.pdf	FU_MIS_0902_90_044_English.pdf		
22449140					P090780	LCN_285941005_H208_REV_A.pdf	FU_MIS_0902_90_044_English.pdf		
22449159					P090780	LCN_285941006_H208_REV_A.pdf	FU_MIS_0902_90_044_English.pdf		
22449167					P090780	LCN_285941007_H208_REV_A.pdf	FU_MIS_0902_90_044_English.pdf		
22449175					P090780	LCN_285941008_H208_REV_A.pdf	FU_MIS_0902_90_044_English.pdf		

Fig. 2: Menu «Atribuição CDM Massiva» do SDIV / Backoffice

CDM Codificação Backoffice

Módulo Entidades Edição Gestão Pedidos de Certidão Listagens Sair

Plano de Início > Gestão Massiva de Referências > Detalhes da Referência Autenticado no sistema com o utilizador MM9248

Detalhes da Referência

Dados da Referência

Referência: Fabricante: NPDM: P090780 - Próximos e sistemas... [1] ROT:

CDM: 22449132 Distribuidor: Designação: FI:

Estado Validação Referência: CDM Atribuído ID Dispositivo: Breve Descrição: Tipo Dispositivo: Não Ativo

Prioridade: Marca: GMDB: Classificação: 1-8a estár

Mandatário: EDMS: ON:

Condição: Não Morada Distribuidor: Morada Fabricante: Morada Mandatário:

Histórico REF | Histórico CDM | Histórico Obs ID

Pedidos de Certidão

Gestão Individual

Prioridade: Estado Validação Referência: CDM Atribuído Condicional:

Observações:

Nota: Apenas deverá preencher os campos que pretende atualizar.

Gravar Cancelar

Referências similares

Não existem referências similares.

Fig. 3: Menu «Detalhes» do SDIV / Backoffice.



Parte II

Relatório de estágio curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Moderna de São Miguel

Lista de Abreviaturas

DT – Diretora Técnica

FM - Farmácia Moderna

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSR- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP – Preço de venda ao público

I. Introdução

O presente relatório é referente à unidade curricular «estágio curricular» incluído no plano de estudos do 5º ano de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas na Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, tendo sido realizado na Farmácia Moderna (FM) de São Miguel, na Guarda, sob a orientação da Doutora Raquel Videira Lopes.

Ao farmacêutico como agente de saúde pública cabe garantir a salvaguarda da saúde pública, dispondo de um papel privilegiado no contacto com os utentes e centrando a sua atividade nestes. (ORDEM DOS FARMACÊUTICOS)

A conclusão do MICF pressupõe a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária, com o objetivo de colocar em prática os conhecimentos teóricos adquiridos, integrando uma equipa e tendo contacto direto com os utentes. (DIÁRIO DA REPÚBLICA ELECTRÓNICO, 2018)

Assim a minha escolha para a realização deste estágio curricular recaiu na Farmácia Moderna de São Miguel. A FM está aberta há 56, sendo que desde 2007 está integrada no grupo Videira Lopes Saúde, que inclui mais três farmácias localizadas na beira alta.

Este relatório tem como objetivo analisar este estágio com duração de 4 meses através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) que foca os pontos fortes, fracos, oportunidades e ameaças do estágio.

2. Análise SWOT

2.1 Pontos fortes

2.1.1 A equipa da FM e a sua organização

Toda a equipa da FM é bastante acolhedora e sempre pronta a ajudar e esclarecer qualquer dúvida. Desde início senti a vontade de todos em contribuir para a minha integração e aprendizagem. É de referir também o bom ambiente vivido e o facto de todos trabalharem para o sucesso da FM e para servir cada vez melhor os seus utentes.

A equipa da FM é constituída por 6 farmacêuticos e por 7 técnicos de farmácia, que se encontram divididos em grupos de trabalho com 2 ou 3 elementos:

- puericultura, geriatria, nutrição clínica e dietética;

- ortopedia, primeiros socorros, tratamento de feridas e veterinária;
- homeopatia, fitoterapia, MNSRM e suplementação;
- dermocosmética, sexualidade, higiene e buco-dentários.

Os membros de cada grupo estão responsáveis pela comunicação com os delegados das marcas, gestão de stock e das campanhas ligadas aos produtos das suas áreas, sob a supervisão da DT. Isto permite uma melhor organização e gestão dos produtos e também uma maior especialização nos respetivos produtos de cada grupo. Não impedindo que todos na FM conhecessem os produtos existentes também. A nível de estágio isto foi bastante benéfico pois quando surgia alguma dúvida mais específica recorria a um dos membros desse grupo, o qual me explicava o produto mais aconselhado e o porquê.

É de realçar também a compreensão demonstrada e a tolerância ao erro, e a forma como me fizeram aprender com isso, mostrando-me a forma de como o resolver e incentivando-me a ser eu própria a resolvê-lo.

2.1.2 Localização, utentes e horário da farmácia

A localização da farmácia é um ponto forte, uma vez que se encontra perto de um centro de saúde, e de outros serviços de saúde. Também se encontra numa estrada de principal acesso à cidade, com bons estacionamento e superfícies comerciais por perto. Mas tendo também um perfil de farmácia de bairro com muitos clientes habituais, o que permitiu o acompanhamento por perto de algumas situações. Fruto da sua localização atendimentos de utentes que estavam só de passagem eram muito frequentes.

Como a farmácia serve uma população muito heterogénea, a nível de faixa etária e socioeconómico, tive a aprender a adaptar a forma como interagia com os utentes e a saber como atender às suas necessidades, o que também me permitiu contactar com casos clínicos muito diversos.

A farmácia tem um horário das 8:30h até às 22h, assim ao ter a oportunidade de poder realizar todos os horários, inclusive o sábado, permitiu-me perceber melhor a dinâmica de funcionamento e os diferentes tipos de atendimento ao longo do dia. A dinâmica da farmácia varia ao longo do dia tal como o tipo de utentes. Pude perceber como se realiza a abertura e o fecho da farmácia e as funções que estão inerentes a tais.

2.1.3 Oportunidade de realizar um pouco de todas as tarefas

Quando iniciei o estágio na FM já estava um pouco ambientada às instalações e à equipa, pois já tinha realizado lá dois estágios de verão.

Inicialmente comecei com tarefas de *backoffice*, que incluíam dar entrada das encomendas que chegavam diariamente, o que permitiu ter uma noção de quais eram os fornecedores, os tipos de compras, as margens de lucro e os produtos comercializados.

Procedi à arrumação dos medicamentos e produtos de saúde o que me permitiu saber em que locais estes se encontravam e ajudar na associação dos nomes comerciais aos princípios ativos.

Pude também fazer gestão de prazos de validade e com isto garantir a viabilidade económica da farmácia e perceber quais os produtos com menos saída.

Posteriormente comecei por acompanhar os diferentes membros da equipa nos atendimentos, e perceber o tipo de perguntas que faziam, os conselhos que davam e a forma como interagem com os diferentes utentes. Ao observar pude também ficar a conhecer um pouco mais das funcionalidades do SPharm.

Gradualmente comecei a atender sozinha os utentes, havendo sempre alguém pronto a esclarecer qualquer dúvida que surgisse e a ajudar no que fosse necessário.

2.1.4 Área da dermocosmética e seu aconselhamento

A FM possui uma vasta gama de produtos de dermocosmética, desde a dermocosmética medicalizada à que se foca mais numa parte estética, e profissionais muito bem formados e com um enorme conhecimento sobre esta área.

Uma vez que a área da dermocosmética no MICE resume-se a uma única unidade curricular. E sendo esta uma área tão vasta torna-se impossível abordar todas as marcas e consequentemente os seus produtos. Inicialmente senti algumas dificuldades em pôr em prática os conceitos teóricos e conseguir relacioná-los com a grande variedade de produtos existentes, mas com a ajuda da equipa e a oportunidade de participar em algumas formações e experimentar os produtos tornou-se mais fácil o seu aconselhamento.

2.1.5 Aconselhamento em homeopatia

A homeopatia é uma área que não é explorada no MICF. Mas que alguns dos utentes conhecem e procuram na farmácia, sendo que utentes estrangeiros são muito adeptos deste tipo de medicina. Um dos elementos da equipa da FM possuiu uma pós-graduação nesta área, o que me permitiu aprender como funciona e compreender os conceitos, ao invés de os rejeitar logo à partida. Ao contactar com utentes que já conhecem e fazem homeopatia pude perceber o seu bom feedback. E em casos de polimedicados, crianças, ou grávidas a homeopatia torna-se uma das poucas soluções para os problemas apresentados por estes utentes.

Um dos serviços prestados pela FM, podologia, é orientado pela Dr^a Susana Cabral que recorre à homeopatia em algumas situações, como verrugas e molusco contagioso. A sua experiência demonstra que a utilização dos fármacos alopáticos existentes no mercado em crianças, pode ser bastante dolorosa, pelo que é utilizada a homeopatia, com êxito, nestas situações. A título de exemplo, nas verrugas utiliza-se *Thuya occidentalis* 15CH 5 grânulos 2xdia, 1x por semana e *Dulcamara* 9CH e *Antimonium crudum* 9CH, 5 grânulos 2xdia, diariamente, fora das refeições.

2.1.6 Serviços e cuidados farmacêuticos disponibilizados pela FM

Para além do aconselhamento nas diversas áreas que trabalha, a FM dispõe também de serviços de podologia, medicina tradicional chinesa, nutrição, administração de injetáveis, tratamento de feridas e determinação de parâmetros bioquímicos como: colesterol total, a glicémia, o INR e o ácido úrico e medição da pressão arterial.

O contacto com profissionais de saúde de outras áreas permitiu-me adquirir conhecimento muito útil no contacto com os utentes. Tive por exemplo a oportunidade de ver molúsculo contagioso e verrugas em utentes e a sua remoção.

A determinação de parâmetros bioquímicos e medição da tensão eram realizados no gabinete de apoio ao utente, o que permitia um contacto mais íntimo, e com maior possibilidade de intervir, sendo possível perceber se o utente estava a tomar a medicação corretamente, aconselhar medidas não farmacológicas de forma a complementar a terapêutica farmacológica, e fazê-lo perceber a importância de manter estes parâmetros controlados.

Durante uma destas medições pude realizar uma medição de glicémia a um senhor diabético, que se estava a sentir mal, pois o valor da glicémia estava a mais de 400 mg/dl, um valor anormal, que teve que ser encaminhado para o médico.

2.1.7 Sensibilização para o uso racional de antibióticos e benzodiazepinas

Embora algumas farmácias cedam qualquer tipo de MSRM sem a apresentação da respetiva prescrição, a FM não tinha essa política. No caso de medicação crónica, como hipertensão, hipercolesterolemias, entre outros, após verificar se era por indicação médica, cedia-se o medicamento.

Quando se tratava de psicotrópicos, a sua cedência era feita apenas com receita médica e apresentação da respetiva identificação.

Frequentemente chegavam à farmácia indicações médicas de antibióticos sem receita, a grande maioria proveniente de veterinários. Neste caso cedia-se o respetivo antibiótico, e arquivava-se num dossier: a indicação médica e a respetiva fatura.

Quando se tratava de infeções urinárias, ainda sem diagnóstico médico, era feita outra abordagem. Após uma breve conversa com o utente sobre os sintomas, procedia-se à realização de um Combur Test[®], para confirmar a presença da infeção. Caso a utente fosse do sexo feminino era abordada sobre em que fase do ciclo menstrual se encontrava. O Combur Test[®] era mergulhado numa amostra de urina, e de forma qualitativa dava resultados sobre os níveis de resíduos de leucócitos, hemoglobina, eritrócitos e nitratos. Após a observação do resultado, caso se verificasse a existência da infeção encaminhava-se o utente para o médico. Na grande maioria dos casos não se verificava a existência de infeção urinária, era apenas resultado de um desconforto urinário. Nestes casos era aconselhado um suplemento alimentar à base de arando vermelho e a ingerir bastante água.

Relativamente à cedência das benzodiazepinas, a sua cedência fazia-se apenas se houvesse registo prévio e recente da dispensa feita na FM, no máximo de 2 embalagens. Pedia-se também ao utente para que apresentasse receita médica das embalagens cedidas. Se o utente apresentasse ou uma receita fora da validade, ou uma guia de tratamento, também se poderia ceder a respetiva embalagem, procedendo-se ao arquivo de uma fotocópia e da respetiva fatura no dossier para o efeito.

A meu ver estes procedimentos foram uma mais valia, visto que me sensibilizaram para um uso racional deste tipo de medicamentos e a importância do controlo da sua cedência, na salvaguarda da saúde pública.

2.1.8 Atividades e projetos de promoção da saúde a nível comunitário

Como já referido anteriormente a equipa da FM é toda ela muito dinâmica e aliado a isto é coordenada pela Doutora Raquel, que possui uma visão bastante interessante da farmácia comunitária. Em que a farmácia não é apenas um local de dispensa de medicamentos e seu aconselhamento, mas também um local de promoção da saúde.

Com isto, é hábito frequente da FM organizar atividades junto dos seus utentes.

No dia da criança fizeram-se, junto dos mais novos, experiências e explicou-se a estes o seu fundamento científico de forma mais simplificada.

Também se organizaram dias dedicados às futuras mães, onde para além de terem a oportunidade de fazer uma ecografia 4D eram convidadas a assistir a um workshop sobre o sono do bebé e a pele atópica em crianças.

Tive também a oportunidade de participar em parceria com o City Gym Guarda em duas tardes de rastreios junto dos seus utentes.

Um projeto que também foi abraçado por toda a equipa da FM foi a revista MOOD. Todos os meses era editada uma nova edição e partilhada com os utentes. Eram abordados sempre temas diferentes e de forma simplista para que a mensagem pudesse chegar sempre a todos.

2.2 Pontos fracos

2.2.1 Acesso limitado às formações das marcas

A FM localiza-se na Guarda, uma cidade do interior do país. E tendo em conta que as formações mais completas dadas pelas marcas se realizam noutras cidades, a maioria das vezes longe e nem sempre a deslocação se torna possível, o acesso a essas formações torna-se difícil e limitado. Embora possa ter tido a oportunidade de ter algumas formações, estas eram sempre de carácter resumido e em curto intervalo de tempo. A meu ver estas formações

seriam bastante enriquecedoras e proporcionar-me-iam um maior à vontade no aconselhamento de certos produtos.

2.2.2 Desconhecimento dos nomes comerciais, das posológicas e dosagens

Uma das grandes dificuldades que senti inicialmente foi associar o nome comercial ao princípio ativo, uma vez que durante o MICF a nossa formação está focada maioritariamente no princípio ativo.

Inicialmente senti que esta lacuna na minha formação tornou menos eficientes alguns atendimentos, levando a que tivesse que consultar algum dos membros da equipa ou consultar bibliografia sobre tal.

Uma vez que são imensos os princípios ativos, e as suas posologias diferem de indicação para indicação, e nem todas foram abordadas durante o MICF, o que dificultava por vezes a identificação da sua indicação terapêutica. Com o ganho de experiência ao longo do estágio pude perceber que esta lacuna na formação foi sendo colmatada.

2.3 Ameaças

2.3.1 Rutura de stock de medicamentos

«Uma rutura é uma indisponibilidade temporária potencial ou real de uma determinada apresentação de um medicamento no mercado nacional». (INFARMED, 2019)

Durante o período do estágio pude constatar as sucessivas rupturas de medicamentos. Sendo que a grande maioria das vezes eram medicamentos que a sua toma não podia ser interrompida pelos utentes e alguns deles sem outras alternativas no mercado. Por vezes explicar aos utentes que estas faltas de medicamentos não advêm da própria farmácia, mas sim da indústria pode tornar-se difícil, e alguns ficam até mesmo descontentes.

Estas rupturas levam a que a farmácia tenha que fazer uma apertada gestão de stock, para evitar que falem medicamentos aos seus utentes, e por vezes prevenir-se com outras alternativas equivalentes do mercado. E também estar atenta aos stocks dos seus fornecedores para conseguir fazer uma melhor gestão dos seus. O facto da FM fazer parte de um grupo de 4 farmácias permitia uma rotação de stocks quando o produto já não se encontrava disponível nos armazenistas.

Durante o estágio pude constatar a rutura do Eutirox (Levotiroxina), em várias dosagens, que sucessivamente foram ficando esgotadas, e as dosagens em que havia genérico também foram ficando esgotadas. Então a FM para se prevenir encomendou as dosagens que ainda não estavam esgotadas, os genéricos ainda existentes e também os equivalentes de marca existentes.

Certos medicamentos encontram-se com disponibilidade reduzida no mercado nacional, como tal são alvo de rateio. Com isto as farmácias são obrigadas a despender tempo e pedir frequentemente, via telefone, a sua lista de rateados para conseguir manter um *stock* confortável. Alguns destes podem ser adquiridos através do projeto via verde do medicamento, sendo necessário uma receita destes para serem pedidos via modem. Existem outros medicamentos que podem ser pedidos através da linha SOS medicamento, preenchendo um formulário e enviando-o diretamente à indústria.

2.3.2 Publicidade aos MNSR

Com a extensa publicidade a que os MNSR são alvo nos meios de comunicação, e a elevada confiança que os utentes depositam neste tipo de publicidades, pode constituir uma ameaça ao papel do farmacêutico. Porque a grande maioria das vezes torna-se difícil explicar que existem outros produtos mais adequados para certo problema, mas como o utente já tem uma ideia pré-concebida com ajuda dos media pode tornar-se difícil aconselhá-lo da melhor forma.

2.3.3 Panorama socioeconómico

A venda de MSRM representa em média cerca de 70% da faturação total das farmácias, a nível nacional. (SISTEMA DE INFORMAÇÃO HMR/ ANÁLISE CEFAR, 2018). Desta forma a rentabilidade da farmácia está muito dependente da margem de lucro dos MSRM, que é uma percentagem sobre o PVP, ambos definidos pelo Ministério da Saúde.

Estas margens ao longo dos últimos anos têm sofrido alterações, tal como o PVP, o que tem levado a grandes quebras de faturação nas farmácias. Que para garantir a sua rentabilidade têm tentado disponibilizar outros tipos de serviços e apostar noutros nichos de negócio.

2.4 Oportunidades

2.4.1 Serviços de revisão, reconciliação terapêutica e preparação individualizada de medicação

Durante o decorrer do estágio pude verificar trocas nas posologias, falta de adesão à terapêutica, dificuldades na sua compreensão ou duplicação da terapêutica ou tomas fora de horas da medicação.

Muitos dos polimedicados frequentam mais que um médico, e por vezes não são capazes de lhes transmitir qual a medicação que fazem de forma correta. Isto gera erros e duplicações na sua terapêutica.

O farmacêutico num destes serviços poderia identificar reações adversas que provocam uma não adesão, analisar se existem duplicações ou medicação que já não há necessidade de fazer, entre outros.

Com isto também identificar os idosos menos capazes de gerir a sua medicação e realizar a preparação individualizada da mesma.

Desta forma penso que seria uma boa aposta estes serviços uma vez que para além de criar uma relação mais próxima com os utentes, contribuiriam para o seu melhor estado de saúde.

2.4.2 Aposta nas plataformas digitais

A sociedade está cada vez mais digital, e com isto a maior parte dos negócios também tende para tal.

A FM já se encontra presente em algumas redes sociais como o Facebook e o Instagram, onde faz publicidade a alguns dos seus produtos e promoções, como também divulga os seus projetos e trabalha de certa forma temas de saúde pública e de interesse para o bem-estar dos seus utentes.

Tendo em conta que a FM está inserida num grupo, seria uma oportunidade a ter em conta a criação de um site do grupo, onde para além de serem apresentados os serviços prestados pelas farmácias, os eventos que promovem, também poderia ter uma loja online de certos produtos comercializados nas farmácias do grupo. Isto poderia permitir chegar a mais locais para além da beira alta e publicitar o trabalho realizado pelo grupo.

A par do site, a criação de uma aplicação para os dispositivos móveis, que para além das funcionalidades do site, fosse dinâmica e personalizada ao perfil de cada utente, no sentido em que poderia enviar alertas sobre os produtos que habitualmente consome na FM, com uma função de calendário relativamente às prescrições médicas, fazer reservas automáticas, entre outras funções.

3. Considerações finais

A FM foi sem dúvida uma ótima escolha para realizar o estágio final, não só pelas diversas áreas que a farmácia trabalha, mas também pela incrível equipa, que me transmitiu não só conhecimentos científicos mas também a parte mais humana que é preciso no contacto com o utente em farmácia comunitária, e a forma como é gratificante poder ajudar pessoas, todos os dias. Permitiu-me crescer imenso não só como futura farmacêutica, mas também a nível pessoal.

Só tenho a agradecer a toda a equipa a visão que me passaram do papel participativo da farmácia comunitária na sociedade, não só como local de dispensa de medicamentos, mas como um local de promoção da saúde e bem-estar e de apoio ao utente. Que não é um sector estagnado e pode estar sempre em crescimento e a inovar, basta ter uma equipa motivada e com gosto em desempenhar cada vez melhor o seu papel numa sociedade cada vez mais exigente.

4. Bibliografia

DIÁRIO DA REPÚBLICA ELETRÓNICO. - **Decreto-Lei N.º 11765/2018**. Universidade de Coimbra, 2018. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/web/guest/home/-/dre/117279378/details/maximized?jp=true>

SISTEMA DE INFORMAÇÃO HMR/ ANÁLISE CEFAR – **Quota de mercado em valor**. 2018

INFARMED – **Gestão da indisponibilidade do medicamento**. 2019 [Acedido a 18 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1672954/Gest%C3%A3o+da+Indisponibilidade+do+Medicamento_3/98a197d7-835b-4647-b673-a912589fe342

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**. [Acedido a 15 de agosto de 2019]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/codigo_deontologico_da_of_4436676175988472c14020.pdf

Anexos

Anexo I – Caso clínico.

Uma jovem dirige-se à farmácia com uma receita de Lovenox (solução injetável enoxaparina sódica). Após aviar a receita a jovem lembra-se que precisava de levar o seu contraceptivo oral.

Com isto perguntei se a receita que estava a levantar era para ela e se o contraceptivo também. Ela referiu que sim, e que o médico lhe tinha receitado aquilo devido a uma tromboflebite que tinha tido recentemente.

Eu perguntei lhe se ela tinha referido ao médico que tomava um contraceptivo oral, ela disse que não.

Eu aconselhei que suspendesse temporariamente a toma, e fizesse outro método contraceptivo, enquanto não falava com o médico.

A tromboflebite é uma inflamação nas veias causada por um coágulo sanguíneo. Sendo que um dos fatores de risco é a toma de contraceptivo oral

Anexo II – Combur 10 Test® usado na avaliação de possíveis infecções urinárias.



Parte III

Nanoencapsulação de óleos essenciais para aplicação cosmética

Lista de abreviaturas

AO – Antioxidante

AM – Antimicrobiana

CD – Ciclodextrina

HPLC – Cromatografia líquida de alta pressão

HSV – Herpes simplex vírus

NLC – Transportadores Lipídicos Nanoestruturados

NP – Nanopartículas

OE – Óleo essencial

PDI – Índice de polidispersão

SLN – Nanopartículas Lipídicas Sólidas

TEM – Microscopia eletrônica de transmissão

Resumo

Os óleos essenciais (OE) são metabolitos secundários sintetizados por plantas que possuem várias características, para além do seu odor agradável. Propriedades como as antimicrobianas, antivirais, antioxidantes, anti-inflamatórias, podem ser úteis na aplicação cosmética e potenciadas pela nanoencapsulação.

Aliar a nanotecnologia às propriedades dos OE permite controlar a sua libertação, prolongar o seu prazo de utilização, uma vez que os OE são instáveis. Permite também aumentar a sua solubilidade, estabilidade e biodisponibilidade. Com isto os OEs nanoencapsulados podem ser um dos ingredientes a usar em cosméticos.

Nesta monografia, para além destas características dos OEs, abordam-se também metodologias de como as potenciar e os resultados obtidos, usando lipossomas, nanoemulsões, ciclodextrinas, nanopartículas lipídicas sólidas e transportadores lipídicos nanoestruturados.

Palavras-chave: Ciclodextrinas, Cosmética, Lipossomas, Nanoencapsulação, Nanopartículas Lipídicas Sólidas, Nanoemulsões, Óleos Essenciais, Transportadores Lipídicos Nanoestruturados.

Abstract

Essential oils (EO) are secondary metabolites, synthesized by plants, which have several characteristics other than their pleasant smell. Properties such as being antimicrobial, antiviral, antioxidant and anti-inflammatory can be useful for cosmetic application purposes and enhanced with nanoencapsulation.

Combining nanotechnology with the properties of EOs allows the control of their release, extend its time of effect as OEs are unstable. It allows the increase of its solubility, stability and bioavailability. This shows that nanoencapsulated EOs are great ingredient candidates for cosmetics.

In this work, in addition to its characteristics, the methodologies for the nanoencapsulation of EOs capable of enhancing were also discussed and their results shown, using liposomes, nanoemulsions, cyclodextrins, solid lipid carriers and nanostructured lipid carriers.

Keywords: Cosmetic, Cyclodextrin, Essential Oils, Liposome, Nanoemulsion, Nanoencapsulation, Nanostructured Lipid Carriers, Solid Lipid Nanoparticles.

I. Introdução

Os OE apresentam diversas características interessantes para o uso em cosméticos, nomeadamente, características antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias, antioxidantes, e podem também ser utilizados, dependendo do OE em questão, como princípios bioativos na preparação de formulações. Mas, em contraste, também apresentam efeitos indesejáveis quando são utilizados em formulações, como a sua baixa solubilidade aquosa, a sua pouca estabilidade e o seu odor forte, que por vezes se pode tornar desagradável. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014) (DREGER e WIELGUS, 2013)

A nanotecnologia é uma área em crescimento, podendo ser aplicada em variadas outras áreas, como por exemplo na cosmética.

A procura de produtos naturais é cada vez maior por parte dos consumidores e o uso das propriedades dos produtos naturais tem cada vez mais interesse para a indústria cosmética. Os OE são um exemplo de um mercado em crescimento.

Aplicar a nanotecnologia aos OE, irá permitir potenciar as suas características e colmatar os aspetos menos atrativos para que possam ser aplicados em formulações.

Nesta monografia são abordados os lipossomas, que são formados por uma bicamada de fosfolípidos, com forma esférica e núcleo aquoso. (ASBAHANI *et al.*, 2015) (CHARCOSSET *et al.*, 2015)(SHERRY *et al.*, 2013) Faz-se referência a nanoemulsões que são dispersões de líquidos imiscíveis, podendo ser bifásicas ou múltiplas. (LU *et al.*, 2018)(SINGH *et al.*, 2017)(SANTOS *et al.*, 2019) São referidas as ciclodextrinas que possuem uma estrutura tronco-cônica, com uma cavidade interna hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica. (SANTOS *et al.*, 2019)(KRINGEL *et al.*, 2017) (MARQUES, 2010) E por fim são abordados os nanotransportadores lipídicos sólidos, que se dividem em SLN e NLC. As SLN são a primeira geração dos nanotrasportadores lipídicos e são constituídas por lípidos sólidos à temperatura ambiente, enquanto os NLC são constituídos por lípidos sólidos e líquidos. (SANTOS *et al.*, 2019) (MU e HOLM, 2018)(IQBAL *et al.*, 2012)

Esta monografia tem como principal objetivo demonstrar a aplicabilidade dos OE à cosmética, abordando também as metodologias e os resultados do uso da nanoencapsulação dos OE de forma a potenciar as suas características interessantes e a ultrapassar aquelas que poderiam ser um problema para o desenvolvimento de formulações. São referidas exemplos

de metodologias e os seus respetivos resultados para diversos sistemas terapêuticos, nomeadamente, lipossomas, nanoemulsões, ciclodextrinas, NLC e SLN.

2. Definição e exemplos

Os óleos essenciais (OE) são complexas misturas de substâncias voláteis e lipofílicas, de variadas composições químicas e de diferentes concentrações. (CARVALHO *et al.*, 2016)(TONGNUANCHAN e BENJAKUL, 2014)(DO *et al.*, 2015)

Os componentes dos OE são metabolitos secundários biossintetizados por seres vivos, principalmente plantas aromáticas, com propriedades odoríferas únicas. São produzidos no citoplasma ou nos plastídeos das células das plantas, sendo armazenados em células secretoras, cavidades, canais, tricomas glandulares ou em células epidérmicas. (CARVALHO *et al.*, 2016)(MONTENEGRO *et al.*, 2017) (BAKKALI *et al.*, 2008)

Os OE podem ser extraídos de diferentes partes de plantas, como folhas, flores, cascas, entre outras, e por diferentes métodos como destilação a vapor, extração de fase sólida, extração com solvente, prensagem a frio, extração com fluido supercrítico, hidrodestilação ou simultaneamente por destilação-extração. (CARVALHO *et al.*, 2016) (CHOUHAN *et al.*, 2017)

As principais famílias de plantas de onde os OE são extraídos incluem as: Asteraceae, Myrtaceae, Lauraceae, Lamiaceae, Myrtaceae, Rutaceae e Zingiberaceae. (CARVALHO *et al.*, 2016)(RAUT e KARUPPAYIL, 2014) (PRAKASH *et al.*, 2015)

Os OE apresentam diversos tipos de aplicações, nomeadamente, na cosmética, na indústria farmacêutica, na indústria alimentar, na agricultura ou na indústria têxtil. Na cosmética usam-se os seguintes OE, da citronela, do jasmim, da lavanda, da rosa, da menta, do rosmaninho, da baunilha, entre muitos outros. (CARVALHO *et al.*, 2016)(MARTINS *et al.*, 2014)

Desde há muito tempo que se conhece o potencial farmacológico e terapêutico dos OE. No antigo Egipto, 1600 AC, os OE eram extraídos de flores e o seu odor usado por mulheres para melhorar a sua feminilidade. Estas práticas foram depois herdadas pelos gregos e romanos, em que eram usados OE como o de jasmim ou lavanda, em banhos de infusão para relaxarem física e mentalmente. (CARVALHO *et al.*, 2016) (DREGER e WIELGUS, 2013) (SHAABAN *et al.*, 2012)

Sendo nos dias de hoje, alvo de estudos científicos e de atenção por parte das indústrias cosméticas e farmacêuticas, devido ao seu potencial, tanto pelos seus compostos farmacologicamente ativos, como pelas suas propriedades de conservantes naturais. (DREGER e WIELGUS, 2013)(KOHYAMA *et al.*, 2015)

As aplicações dos OE vão para além das suas propriedades olfativas, estendendo-se a campos em que são utilizados como conservantes naturais em cosméticos, aditivos em alimentos humanos ou animais, ou até como fitofarmacêuticos. (CARVALHO *et al.*, 2016) (KOLAR *et al.*, 2009) (PRAKASH *et al.*, 2015)

3. OE e as suas propriedades biológicas

Os OE apresentam variadas propriedades biológicas como propriedades antimicrobianas (AM), antivirais, antimutagénicas, anticancerígenas, antioxidantes (AO), anti-inflamatórias, imunomodulatórias e antiprotzoárias. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

3.1 Propriedades antimicrobianas

Com o aumento da resistência a antibióticos, e da população imunodeprimida e tendo em conta a toxicidade associada ao uso prolongado destes em doses elevadas e que as infeções causadas por bactérias continuam a ser uma das principais causas de morte, é necessário explorar novas moléculas e abordagens alternativas. Assim, os OE apresentam atividades inibitórias contra certos tipos de bactérias Gram positivo e Gram negativo. A eficácia antibacteriana pode variar com o OE, tal como com diferentes bactérias. A atividade antibacteriana deve-se aos compostos fenólicos que possuem um grupo hidroxilo na sua estrutura. (DREGER e WIELGUS, 2013) (RAUT e KARUPPAYIL, 2014) (CHOUHAN *et al.*, 2017)

O modo de ação dos OE pode ocorrer por destabilização da membrana. Os OE são lipofílicos e como tal, permeiam facilmente a membrana e a parede celular, havendo interações entre os seus constituintes (fosfolípidos, polissacarídeos, ácidos gordos) e os terpenos e terpenóides constituintes dos OE, tornando as membranas mais permeáveis de modo a que a perda de protões e iões potássio conduzem à morte celular. (DREGER e WIELGUS, 2013) (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)(CHOUHAN *et al.*, 2017)

Os OE podem também interferir na atividade da bomba de protões e da mesma forma que anteriormente citado, levar à perda de integridade da membrana e à perda do conteúdo intracelular, conduzindo à perda da sua viabilidade. Outros mecanismos de ação importantes incluem a desnaturação de proteínas citoplasmáticas e a inativação de enzimas celulares que levam à morte da bactéria. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

Por exemplo o óleo de madeira de sândalo, o óleo de manuka e o óleo de vetiver são altamente ativos contra bactérias Gram positivo, mas não possuem atividade contra as Gram negativo. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

De um modo geral, os OE de tomilho, de oregão, de canela, da árvore do chá, de cravinho e do pau rosa são os OE AM mais ativos, apresentando esta atividade para concentrações inferiores a 1% V/V. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

3.2 Propriedades antifúngicas

Os OE possuem também atividade antifúngica. Tal como anteriormente, esta atividade varia de fungo para fungo e de óleo para óleo. O mecanismo de ação dos OE pode ser pela inibição da biossíntese de ergosterol, que leva a lesões na membrana citoplasmática, e pela inibição das vias de sinalização implicadas na morfogénese das hifas. (DREGER e WIELGUS, 2013) (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

Por exemplo, OE como o de eucalipto, da árvore do chá e de geranium, que possuem como principais constituintes o citral, o citronelol, o geraniol e o acetato de geraniol, inibem o ciclo celular da *Candida albicans* na fase S. Compostos presentes nos OE como: o eugenol, o timol e o carvacrol interferem com a homeostase do Ca^{2+} e do H^+ conduzindo a uma perda de iões e inibição da *Saccharomyces cerevisiae*. OE ricos em eugenol e α - bisabolol inibem o crescimento de dermatófitos. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

3.3 Propriedades antivirais

Outra das propriedades dos OEs é a sua atividade antiviral. Pensa-se que a inibição da replicação viral se deve a compostos presentes nos OE (monoterpenos, sesquiterpenos e fenilpropanóides). Os OE de eucalipto e tomilho inibem a atividade do vírus do herpes. O OE árvore do chá possui eficácia no tratamento de infeções recorrentes do Herpes Simplex Virus (HSV), esta atividade deve-se ao facto de interferir com a estrutura do envelope viral, impedindo assim a entrada do vírus nas células do hospedeiro. Por exemplo, o OE de oregão

enfraquece a capacidade infecciosa, na medida em que causa a dissolução do envelope do HSV. (DREGER e WIELGUS, 2013) (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

OE como o de camomila alemã, pinho, árvore do chá, manuka ou erva cidreira também são eficientes na inibição do HSV. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

3.4 Propriedades antioxidantes

Os OE apresentam, entre outras, propriedades AO. Estas são devidas aos seus constituintes fenólicos, flavonóides e terpenóides. Os radicais livres e as espécies de oxigénio reativo provocam danos celulares, que estão relacionados com vários problemas de saúde como o envelhecimento, cancro, doença de Alzheimer, diabetes, entre outros. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

Por exemplo, o timol e o carvacrol, que são os constituintes maioritários dos OEs de tomilho e orégão funcionam como fortes AO. (RAUT e KARUPPAYIL, 2014)

4. OE na indústria cosmética

Os cosméticos, devido à sua formulação aquosa e o contato com a flora bacteriana da pele, são um meio propício para o crescimento de microrganismos. Sendo necessário o uso de conservantes para evitar riscos para a saúde do consumidor. (DREGER e WIELGUS, 2013)

Os conservantes usados normalmente são biocidas químicos que atuam num largo espectro, tanto para bactérias como para fungos. Mas tendo em conta que muitos podem causar reações adversas na pele, como os parabenos, e também as resistências emergentes a estes, surgiu a necessidade de encontrar alternativas. É de realçar que os consumidores cada vez mais procuram produtos naturais. (DREGER e WIELGUS, 2013)

O facto de os OE serem naturais não inviabiliza o aspeto de poderem causar toxicidade ou reações alérgicas, sendo fonte de potenciais alergénios. E como são uma mistura complexa torna-se difícil identificar qual o agente que provoca a sensibilidade. Embora a maioria sejam seguros, em baixas concentrações, para a maioria da população, alguns podem causar fotossensibilização, irritação, reações alérgicas como dermatites de contacto. (DREGER e WIELGUS, 2013)(GROOT e SCHMIDT, 2016)(SARKIC e STAPPEN, 2018)

O desempenho dos OE como conservantes é mais eficaz em sinergia com os conservantes sintéticos. O que possibilita o uso de concentrações mais baixas de ambos e evita problemas nas formulações, como separação de fases ou uma viscosidade pouco apelativa, e uma menor concentração evita os odores fortes dos OE que são indesejáveis para os consumidores. (DREGER e WIELGUS, 2013)

Para além de aumentarem o prazo de validade, podem ser ingredientes bioativos nas formulações. São uma fonte natural de AO que protege a pele dos radicais livres responsáveis pelo envelhecimento, perda de elasticidade, rugas. OEs como o de camomila e de alecrim podem ser usados em produtos capilares, de forma a melhorar o crescimento do cabelo e melhorar também o seu aspeto, tornando-o mais brilhante. Propriedades anti-inflamatórias, como a do OE de camomila, são usadas para tratar e prevenir inflamações na pele. (CARVALHO *et al.*, 2016)(RIEGER, 2000) (MUKHERJEE *et al.*, 2011) (ABURJAI *et al.*, 2003) (LALL e KISHORE, 2014)

5. Mercado dos OE

A maior procura de OE está a impulsionar o seu mercado. Este está em crescimento e estima-se que ultrapassará os 13 biliões de dólares americanos em 2024. (GLOBAL MARKET INSIGHTS, INC, 2018)

A procura a nível global de OE foi de 226,9 mil toneladas em 2018. Por exemplo, o OE de laranja é o que apresenta mais crescimento, com uma procura de 52,1 toneladas em 2018. (GRAND VIEW RESEARCH, 2019)

6. Composição química

A composição química dos OE pode ser influenciada por diversos fatores tais como:

- Parâmetros da planta, tal como a espécie, diferentes quimiotipos, entre outros;
- Parâmetros ambientais, como por exemplo clima, solo, origem da planta, fertilização, entre outros;
- Parâmetros de colheita e pós-colheita, como a estação do ano em que é feita a colheita, condições de armazenamento da planta, entre outros;

- Parâmetros de produção, tal como o modo de produção, se é produzido de modo comercial ou em laboratório;
- E outros parâmetros, como por exemplo, as condições e o tempo de armazenamento, se está exposto ou não ao oxigénio ou radiação ultravioleta. (GROOT e SCHMIDT, 2016)

Os OEs são misturas multicomponentes, sendo os terpenos o grupo de compostos mais abundante nos OE.

De um modo geral, os constituintes dos OEs são: terpenos (monoterpenos e sesquiterpenos), compostos aromáticos (aldeídos, álcoois, fenóis, derivados metoxi) e terpenóides (isoprenóides). (TONGNUANCHAN e BENJAKUL, 2014)

Os terpenos são hidrocarbonetos compostos por unidades de isopreno com cinco carbonos (C_5H_8). A partir destas unidades podem ser construídas várias moléculas por biossíntese, podendo ser tanto de cadeia linear ou moléculas com um ou mais anéis. Esta biossíntese ocorre no citoplasma das células vegetais, pela via do ácido mevalónico, a partir da acetil-Coenzima A. (CHOUHAN *et al.*, 2017)(CABALLERO *et al.*, 2003)

Os monoterpenos e os sesquiterpenos são os componentes principais de um OE. Características como a volatilidade ou o odor típico dos OE são conferidas por estes dois grupos de compostos. (CHOUHAN *et al.*, 2017)(MOHAMED *et al.*, 2010)

Os monoterpenos têm 10 átomos de carbono e são constituídos por duas unidades de isopreno ($C_{10}H_{16}$) e representam mais de 80% da constituição dos OEs. Estes podem apresentar estruturas mono-, bicíclicas ou lineares de hidrocarbonetos. Exemplos de monoterpenos que são componentes de OEs são: canfeno, carvacrol, citronelol, eugenol, geranial, geraniol, limoneno, linalol, mentona, pulegona, timol, α -pineno. (ASBAHANI *et al.*, 2015)

Os sesquiterpenos possuem 15 átomos de carbono e são constituídos por três unidades de isopreno ($C_{15}H_{24}$). Estes podem apresentar estruturas mono-, bi-, tricíclicas ou lineares de hidrocarbonetos. Os sesquiterpenos representam cerca de 25% da fração de terpenos de um OE. Exemplos de sesquiterpenos que fazem parte da composição de OE são: curcumeno, α -bisaboleno, α -bisabolol, α -cadineno, α -farneceno, α -zingibereno. (ASBAHANI *et al.*, 2015)(GROOT e SCHMIDT, 2016)

Os isoprenóides são derivados oxigenados de terpenos hidrocarbonados, tais como, álcoois, aldeídos, cetonas, fenóis, ésteres, éteres. (ASBAHANI *et al.*, 2015) (BURT, 2004)

O número aproximado de componentes identificados num OE é variável, devendo-se ter em conta, que em alguns OEs, o baixo número de compostos identificados deve-se às poucas publicações científicas existentes. Por exemplo, no OE de alecrim foram identificados 505 compostos enquanto que no óleo de melissa foram identificados 310 componentes. Muitos OEs têm componentes em comum entre si. A maioria dos OE, é constituído por 2 a 5 componentes que constituem 50% - 60% do óleo. Noutros só um componente é que é o dominante. Por exemplo, o limoneno é o constituinte principal em todos os OE de citrinos, apresentando concentrações de mais de 95% nos OE de toranja, laranja e tangerina. Outro exemplo é o óleo de anis que pode conter mais de 99% de (E)-anetol. (GROOT e SCHMIDT, 2016)

7. Nanoencapsulação de óleos essenciais

Os OEs são pouco estáveis e são suscetíveis à degradação quando em contacto com o oxigénio, luz, temperatura e humidade. Alguns OEs contêm grupos funcionais instáveis como álcoois e aldeídos, nos quais o oxigénio atua como agente oxidante. Já a água provoca a hidrólise dos grupos éter e éster. E a radiação da luz provoca alterações nos monoterpenos e sesquiterpenos insaturados. (SHERRY *et al.*, 2013) (CHOUHAN *et al.*, 2017)

Tendo em conta também a baixa solubilidade em água dos OEs, a encapsulação destes parece ser um bom meio para a sua conservação, aumento da sua solubilidade, da sua biodisponibilidade e também uma forma de controlar a sua libertação de modo a aumentar a sua eficácia e controlar também a libertação do odor, que muitas das vezes pode ser demasiado intenso para o consumidor. (XIAO *et al.*, 2014) (SHERRY *et al.*, 2013)

A nanoencapsulação consiste num processo de colocar um princípio ativo dentro de um material transportador. Esta pode ser feita em diferentes sistemas como nanocápsulas, nanopartículas, nanoemulsões, lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC), ciclodextrinas (CD), entre outros. (SHERRY *et al.*, 2013) (ASBAHANI *et al.*, 2015) (BILIA *et al.*, 2014)

7.1 Lipossomas

Os lipossomas são sistemas esféricos fechados, organizados em bicamadas de fosfolípidos concêntricas que formam um núcleo aquoso. Uma vez que os fosfolípidos são moléculas anfipáticas, têm a capacidade de se auto organizar em meio aquoso. Tendo em conta a estrutura dos lipossomas, estes podem ser utilizados para transportar tanto moléculas hidrofílicas (nos compartimentos aquosos), moléculas lipofílicas (nas bicamadas) e moléculas anfipáticas. (ASBAHANI *et al.*, 2015) (CHARCOSSET *et al.*, 2015)(SHERRY *et al.*, 2013)(NARASIMHA e SHIVAKMAR, 2009)

Os lipossomas são biodegradáveis, biocompatíveis, não imunogénicos e não são tóxicos. Para além destas características, representam uma abordagem eficiente para incorporar compostos naturais como os OE e para ultrapassar os obstáculos à sua baixa solubilidade e baixa estabilidade física e química. (CHARCOSSET *et al.*, 2015) (SHERRY *et al.*, 2013)

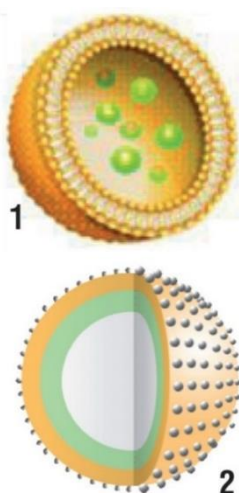


Fig.1: Estrutura de um lipossoma. 1- lipossoma unilamelar 2- lipossoma multilamelar. Adaptado de (QUÍMICA.BR.COM, 2016)

Estes são geralmente classificados de acordo com a lamelaridade e com o tamanho, em: vesículas multilamelares (Fig.1.2) (MLV), que são grandes vesículas com tamanho superior a 0,5 μm , pequenas vesículas unilamelares (Fig. 1.1) (SUV), que apresentam tamanhos entre 20 e 100 nm, e grandes vesículas unilamelares (LUV) que têm tamanhos superiores a 100 nm. (ASBAHANI *et al.*, 2015) (SHERRY *et al.*, 2013) (NARASIMHA e SHIVAKMAR, 2009)

Sebaaly e colaboradores (2015) prepararam lipossomas à base de soja na presença ou ausência de OE de cravo ou do seu constituinte maioritário o eugenol. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Para tal, dissolveram, mediante agitação, os fosfolípidos, colesterol, OE de cravo ou eugenol em etanol absoluto. Esta solução orgânica obtida foi, posteriormente, injetada sob agitação magnética, utilizando uma seringa, em água ultrapura com a temperatura acima da temperatura de transição (T_m) do fosfolípido utilizado. Os lipossomas formaram-se espontaneamente devido ao contacto entre a solução etanólica e aquosa. A solução lipossómica formada foi mantida sob agitação, à temperatura ambiente durante 15 minutos. (SEBAALY *et al.*, 2015)

A remoção do etanol e da água foi realizada por evaporação rotativa a 40 ° C sob pressão reduzida e a suspensão lipossômica obtida foi armazenada a 4 ° C. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Este método de hidratação por filme, seguido de sonicação foi utilizado para preparar os lipossomas contendo OE de cravo, eugenol e os lipossomas vazios (control). Sendo, normalmente, o método mais utilizado para carregar os lipossomas com OEs. (SHERRY *et al.*, 2013)

Nos estudos realizados, foram utilizados 3 tipos diferentes de fosfolípidos à base de soja: 2 hidrogenados: Phospholipon 80H e Phospholipon 90H e um não hidrogenado: Lipoid S100. Tendo sido observado que os lipossomas contendo Phospholipon 80H apresentavam menor diâmetro que os lipossomas contendo Phospholipon 90H e que os lipossomas contendo Lipoid S100. A razão entre o fosfolípido e o colesterol foi mantida constante, 10:5, tendo sido variada a quantidade de eugenol ou de OE de cravo adicionada. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Relativamente ao tamanho, ao índice de polidispersão e ao potencial zeta verificou-se o seguinte:

O tamanho dos lipossomas aumentou significativamente quando estes continham uma concentração de 2,5 mg /mL de eugenol. (SEBAALY *et al.*, 2015) (DRAGICEVIC-CURIC *et al.*, 2009)

Para a concentração de 5 mg/mL de eugenol, houve um aumento do tamanho dos lipossomas para as preparações de Phospholipon 80H e Phospholipon 90H. Já para os lipossomas contendo o Lipoid S100 verificou-se uma ampla distribuição de tamanhos (pdl>0,4), ou seja, tamanhos heterogêneos. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Para os Phospholipon 80H- e Phospholipon 90H, concentrações superiores conduziram a um aumento do tamanho e da heterogeneidade (pdl mais elevado). (SEBAALY *et al.*, 2015)

Os valores de pdl dos lipossomas que encapsulam eugenol e OE de cravo, que contêm o Phospholipon 80 encontram-se entre 0,22 a 0,33, os que contêm Phospholipon 90H foram inferiores a 0,14 e os que contêm o Lipoid S100 foram abaixo de 0,25, o que indica uma boa homogeneidade destes sistemas. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Concluindo, tanto o eugenol como o OE de cravo não tiveram grande impacto na distribuição do tamanho dos lipossomas contendo Phospholipon 80H-, Phospholipon 90H e Lipoid S100, para a gama de valores de 0-15 mg/mL, 0- 5 mg/mL e 0- 2,5 mg/mL, respetivamente. Quanto ao potencial Zeta, não houve diferenças de valores significativos entre os lipossomas controlo e os que transportavam OEs. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Quanto à eficiência da encapsulação:

A análise da eficiência de encapsulação foi realizada por HPLC, utilizando-se o timol como padrão interno. Foram determinados os tempos de retenção e construída a reta de calibração. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Tendo-se verificado que o aumento na concentração de eugenol conduz ao aumento da eficiência da encapsulação. (SEBAALY *et al.*, 2015)

A eficiência de encapsulação para o eugenol isolado foi maior do que para o OE de cravo, isto pode ser explicado pelo facto do OE de cravo conter 93,5% de eugenol e também pela maior hidrofobia de outros constituintes do OE, que podem competir com o eugenol na incorporação na bicamada fosfolipídica. (SEBAALY *et al.*, 2015) (VARONA *et al.*, 2011)

Comparando os 3 fosfolípidos utilizados, os maiores valores de eficiência de encapsulação foram conseguidos para o Lipoid S100 (fosfolípido insaturado). Os fosfolípidos saturados têm uma temperatura de transição mais elevada, o que pode levar a que durante a sua preparação ocorram perdas dos compostos voláteis. (SEBAALY *et al.*, 2015) (SINICO *et al.*, 2005) (ORTAN *et al.*, 2009)

Quanto à taxa de carga de eugenol:

As bicamadas lipídicas feitas com o Lipoid S100 insaturado são mais flexíveis e menos densamente empacotadas, relativamente aos fosfolípidos saturados. O que conduz a uma maior incorporação de eugenol, e conseqüentemente maiores valores de carga de eugenol. (SEBAALY *et al.*, 2015)

Quanto à morfologia:

Foi analisada por TEM (microscopia eletrônica de transmissão).

Imagens dos lipossomas vazios de Phospholipon 80H, Phospholipon 90H e Lipoid S100 mostraram a formação de vesículas de forma esférica com tamanho nanométrico, oligo e multilamelar. Dos lipossomas de Phospholipon 80H (Fig. 2) e Phospholipon 90H (Fig. 3) com eugenol ou OE de cravo resultaram imagens semelhantes, já dos lipossomas de Lipoid S100 (Fig. 3) com eugenol ou OE de cravo foram observadas estruturas não esféricas para além das outras. (SEBAALY *et al.*, 2015)

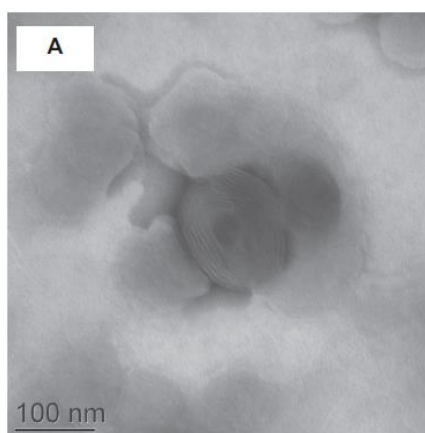


Fig. 2: Imagem de TEM de lipossomas de Phospholipon 80H com eugenol ou OE de cravo à concentração de 2,5 mg/mL. Adaptado de SEBAALY *et al.*, 2015.

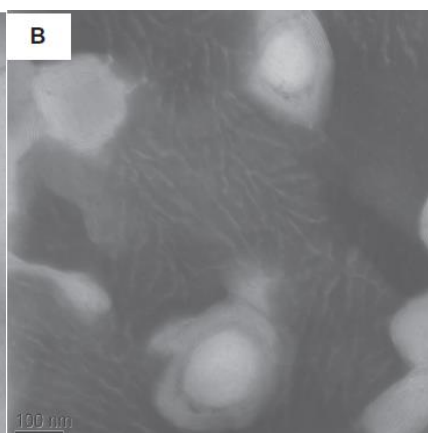


Fig. 3: Imagem de TEM de lipossomas de Phospholipon 90H com OE de cravo à concentração de 2,5 mg/mL. Adaptado de SEBAALY *et al.*, 2015.

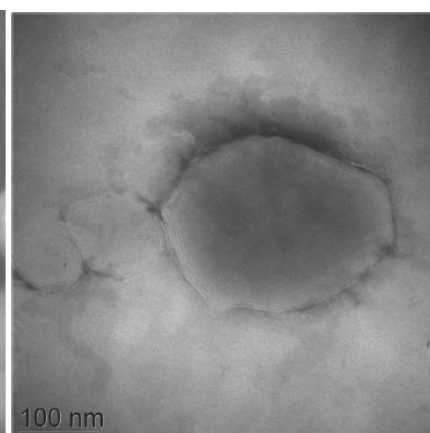


Fig. 4: Imagem de TEM de lipossomas de Lipoid S100 com OE de cravo à concentração de 2,5 mg/mL. Adaptado de SEBAALY *et al.*, 2015.

Quanto à estabilidade dos lipossomas:

Após 2 meses de armazenamento a 4^a C, os valores de tamanho de partícula, pdl e eficiência de encapsulação foram analisados. Concluiu-se que os lipossomas contendo Phospholipon 80H e Phospholipon 90H com eugenol ou OE de cravo permaneceram estáveis, mas que em oposição os fosfolípidos contendo Lipoid S100 apresentaram valores diferentes dos iniciais, mantendo-se apenas o valor da eficiência de encapsulação, o que sugere a retenção dos constituintes do OE durante o período de armazenamento. (CHARCOSSET *et al.*, 2015)

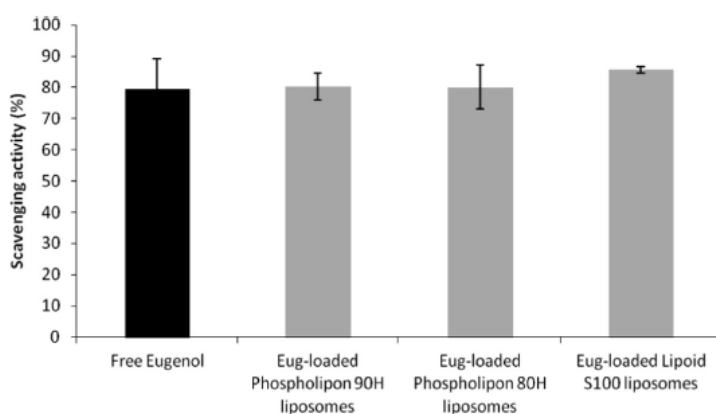
Quanto à fotoestabilidade do eugenol em solução aquosa e no lipossoma:

A fotoestabilidade foi analisada sobre irradiação de luz ultravioleta (UV). Concluindo-se que todas as formulações protegem o eugenol da degradação pela ação da luz, mas o maior

efeito protetor foi observado para o Lipoid S100. Isto pode dever-se ao facto da sua membrana ser mais flexível e permitir uma inserção do eugenol na bicamada, protegendo assim contra o efeito da luz UV. (CHARCOSSET *et al.*, 2015)

Quanto à atividade AO:

A atividade AO em sistema de varrimento de radicais livres- DPPH foi avaliada. O eugenol apresentou uma forte atividade AO. Os lipossomas com Phospholipon 80H, Phospholipon 90H e Lipoid S100 com eugenol mantiveram a atividade AO do eugenol livre



durante o varrimento dos radicais livres, concluindo-se que as formulações preservam a atividade AO do eugenol, como se pode observar na Fig. 5. (OGATA *et al.*, 2000) (CHARCOSSET *et al.*, 2015)

Fig. 5: Atividade AO -DPPH de eugenol livre e de eugenol transportado por lipossomas com Phospholipon 80H, Phospholipon 90H e Lipoid S100 Adaptado de SEBAALY *et al.*, 2015.

Tendo em conta os resultados obtidos e concluindo: as formulações com os 3 diferentes fosfolípidos

demonstraram ser capazes de manter estáveis após 2 meses de armazenamento a 4°C, protegendo da radiação UV e preservando a atividade AO. Permitindo uma encapsulação com elevada eficiência e taxa de carga. Demonstrando que são formulações adequadas para o eugenol e o OE de cravo. (CHARCOSSET *et al.*, 2015)

7.2 Nanoemulsões

As nanoemulsões são nanossistemas com um diâmetro médio de gotícula que varia entre 20 nm a 500 nm. Devido à pequena dimensão da gotícula, o seu aspeto visual é transparente ou translúcido e possuem maior estabilidade do que as emulsões convencionais quando se trata de sedimentação, floculação e coalescência. (LU *et al.*, 2018)(SINGH *et al.*, 2017)(RAJ *et al.*, 2012) (SANTOS *et al.*, 2019).

Estas podem ser dispersões, de líquidos imiscíveis, bifásicas (O/A ou A/O), como as representadas na Fig. 6, ou múltiplas (A/O/A ou O/A/O) que permitem o transporte de moléculas hidrofílicas e lipofílicas de forma eficaz. São constituídas por uma fase interna ou dispersa e uma fase externa ou contínua, que rodeia as gotículas. Normalmente, a fase com maior volume torna-se a externa. (LU *et al.*, 2018)(SINGH *et al.*, 2017)(SANTOS *et al.*, 2019)

Nanoemulsão O/A e A/O

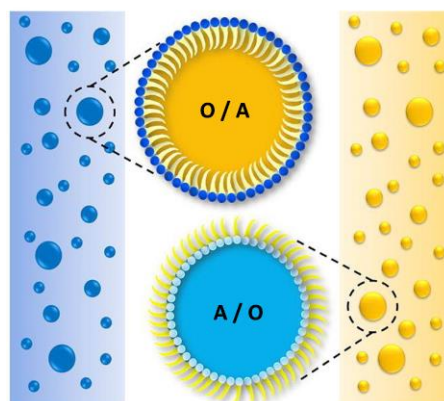


Fig 6: Esquema de uma nanoemulsão óleo em água e água em óleo. Adaptado de SINGH *et al.*, 2017

Uma vez que as nanoemulsões são termodinamicamente instáveis é necessário fornecer-lhe energia. Faz-se uso de um surfactante ou tensoativo anfipático, que impede a agregação das partículas por redução da tensão interfacial. Pode também ser utilizado um co-surfactante como complemento ao surfactante, que vai promover uma fluidificação do filme interfacial, que impede também a elevação da viscosidade do sistema. A quantidade e o tipo de surfactante utilizado é muito importante para a formação de uma nanoemulsão estável. (LU *et al.*, 2018)(SINGH *et al.*, 2017)(SANTOS *et al.*, 2019)

As nanoemulsões podem ser preparadas por métodos de alta energia e de baixa energia. Quanto aos métodos de alta energia, estes fazem uso de aparelhos mecânicos capazes de criar forças de cisalhamento que vão permitir reduzir o tamanho das partículas para a ordem dos nanómetros. Exemplos destes métodos são: homogeneização de alta pressão, micro-fluidização e sonificação. (SINGH *et al.*, 2017)(BALASUBRAMANI *et al.*, 2017)

Relativamente aos métodos de baixa energia, estes baseiam-se na formação espontânea de nanoemulsões, por alteração da composição ou das condições do ambiente envolvente. Exemplos de métodos utilizados são: métodos de emulsificação espontânea e métodos de inversão de fases. Estes métodos de baixa energia, comparativamente aos de alta, produzem gotículas de menores dimensões e são mais adequados para encapsular moléculas mais frágeis, uma vez que não são aplicadas forças mecânicas. (SINGH *et al.*, 2017)(BALASUBRAMANI *et al.*, 2017)

As propriedades físico químicas tornam as nanoemulsões interessantes pelo seu reduzido tamanho de gotícula e pela sua estabilidade a longo prazo, também pelo facto de

poderem ser veiculadas em diferentes formas farmacêuticas, como cremes, sprays, géis, aerossóis ou espumas. (SINGH *et al.*, 2017)

Hassanzadeh e os seus colaboradores (2018) prepararam uma nanoemulsão de OE de alho. Para tal, misturaram o OE de alho com o Tween 80 sob agitação magnética durante 5 minutos, a 500 rpm. Posteriormente, adicionaram lentamente esta fase, à fase aquosa (água destilada com 0,8% de ácido cítrico) sob agitação magnética durante 15 min a 700rpm. De seguida, transferiram a mistura para um banho de ultrassons (100 W e 40 kHz). A razão entre o surfactante e o OE foi mantida na estequiometria 1:1 e o teor da fase oleosa variou entre 5 a 25%. (GHOSH *et al.*, 2013) (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018)

Quanto ao tamanho de partícula:

Este foi determinado pelo método de Dispersão Dinâmica da Luz. (ALI *et al.*, 2016)

Verificou-se que o aumento do teor da fase dispersa (% de OE de alho), levou também a um aumento do tamanho de partícula. Para o teor de 25% de OE de alho, foi observado o maior aumento de tamanho de partícula ($92,5 \pm 2,5$ nm); já com teores de 5% de OE de alho, o tamanho da partícula foi de $80 \pm 2,5$ nm. (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018)

Relativamente à eficiência de encapsulação:

Foi determinada por cromatografia gasosa com detetor de ionização de chama.

Tendo-se verificado que o teor em fase dispersa influencia a eficiência de encapsulação: as nanoemulsões que continham 5% de OE de alho tiveram uma eficiência de encapsulação de 91% enquanto que nas nanoemulsões que continham 25% de OE de alho este valor diminuiu para 77%. Isto pode dever-se ao facto das moléculas do tensoativo não conseguirem rodear eficientemente as moléculas de óleo para teores de fases dispersas mais altos. (MAZLOOM *et al.*, 2014) (RACHMADI *et al.*, 2015) (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018)

Quanto à atividade AO:

A atividade AO em sistema de varrimento de radicais livres- DPPH foi avaliada. Concluindo-se que quanto maior o teor de OE de alho, maior a atividade AO, como se pode

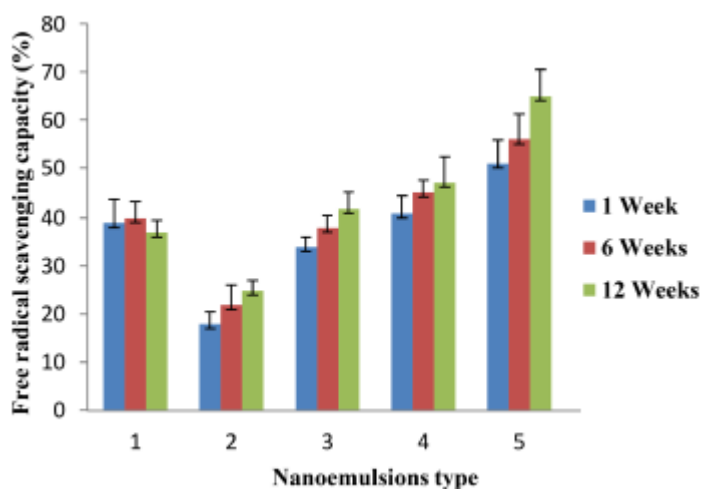


Fig. 7: atividade AO de nanoemulsoes a diferentes intervalos de tempo. 1: OE de alho puro: 2: nanoemulsão contendo OE de alho a 5%. 3: nanoemulsão contendo OE de alho a 10%. 4: nanoemulsão contendo OE de alho a 15%. 5: nanoemulsão contendo OE de alho a 25%. Adaptado de HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018

verificar na Fig.7. Além disso verificou-se que as nanoemulsões com teores de 25% de OE, apresentavam uma atividade AO superior às formulações que continham OE de alho puro, o que pode ser devido ao tamanho nanométrico das nanoemulsões. (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018) (HA *et al.*, 2015)

O aumento da capacidade de varrimento de radicais livres, ao longo das semanas, indicou uma libertação controlada durante o tempo de armazenamento.

Relativamente ao efeito do tempo de armazenamento na condutividade elétrica da nanoemulsão:

A condutividade elétrica do óleo é inferior à da água. Concluindo-se, com os resultados da condutividade elétrica, que a nanoemulsão com maior teor de OE de alho apresentou o menor valor de condutividade elétrica. Verificou-se também que ao longo das 14 semanas de armazenamento os valores de condutividade elétrica sofreram pequenas variações não significativas. (BERNARDI *et al.*, 2011) (PEREIRA *et al.*, 2016)

Relativamente ao efeito da temperatura na condutividade elétrica da nanoemulsão:

Em todas as emulsões, a condutividade aumentou linearmente, com o aumento da temperatura. Isto deve-se ao facto do aumento de temperatura diminuir a viscosidade da solução e conseqüentemente aumentar a mobilidade dos iões, levando, também, a uma dissociação das moléculas e aumento do número de iões em solução, o que conduziu a um aumento da condutividade elétrica. (BARRON *et al.*, 2005)

Quanto à análise termogravimétrica:

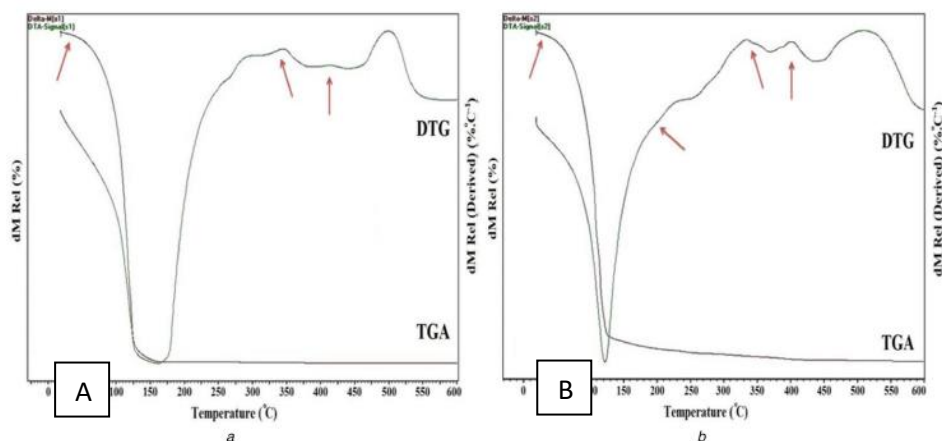


Fig. 8: Termogramas TGA/DT das nanoemulsões. Nanoemulsão A contém 5% de OE de alho, 5% surfactante e 90% de água e Nanoemulsão B contém 25% de OE de alho, 25% surfactante e 50% de água. Adaptado de HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018.

Fez-se uso da análise termogravimétrica para analisar a temperatura de degradação das nanoemulsões. (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018)

O termograma A da Fig. 8 demonstra uma primeira etapa de degradação por perda de água da superfície. Uma vez que a nanoemulsão A tem baixo teor em OE de alho e surfactante as etapas seguintes são negligenciáveis. (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018)

O termograma B da Fig. 8 demonstra uma primeira etapa de degradação por perda da água da superfície, numa faixa de temperatura de 40° a 190°C. Segue-se outra etapa de perda de massa, entre 190-340 ° C, que pode dever-se a uma perda de água e das porções voláteis do OE de alho. A terceira etapa é na faixa de 340 a 400 ° C, e pode dever-se à degradação de macromoléculas do OE. A última etapa, a 400 e 520 ° C, dever-se-á à degradação do surfactante, Tween 80. (SULAIMAN *et al.*, 2016)

Quanto ao teste microbiano:

Foi realizado utilizando o método de difusão em disco. Usaram-se bactérias Gram positivo (*Staphylococcus aureus*) e Gram negativo (*Escherichia coli*).

A alicina e os seus metabolitos, são os compostos aos quais é atribuída a atividade AM.

Concluiu-se que a atividade AM das emulsões é maior contra a *E. coli* do que contra o *S. aureus*.

Tendo em conta o diâmetro da zona de inibição, todas as nanoemulsões demonstraram atividade AM. Embora o diâmetro da zona de inibição das nanoemulsões seja menor do que o do OE de alho puro, deve ter-se em conta que os teores de OE nas nanoemulsões são mais baixos. Isto pode levar a concluir que as nanoemulsões aumentam a atividade AM do OE de alho, seja pela sua libertação controlada ou pela conservação dos constituintes ativos.

Tendo em conta os resultados obtidos é possível concluir que: as nanoemulsões constituem um método adequado para proteger os componentes do OE de alho e libertá-los de forma controlada. (HASSSANZADEH, ALIZADEH e REZAZAD, 2018)

7.3 Ciclodextrinas

As ciclodextrinas (CDs) são oligossacáridos cíclicos nas quais as unidades de glicopirranose se encontram unidas por ligações α -1,4 glicosídicas. As CDs naturais podem possuir seis, sete ou oito moléculas de glicose, respetivamente, α - (alfa), β - (beta) e γ - (gama) CDs, como exemplificado na Fig. 9. Apresentam uma estrutura tronco-cónica, com uma

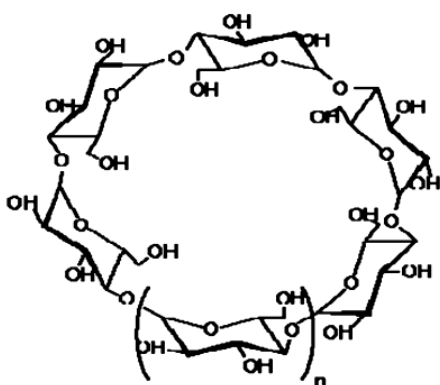


Fig.9: Estrutura química de uma ciclodextrina (CD), sendo que $n=1, 2$ e 3 correspondem respetivamente à α -CD, β -CD e γ -CD. Adaptado de MARQUES, 2010.

cavidade interna hidrofóbica e uma superfície externa hidrofílica. Nesta cavidade, podem ser introduzidas moléculas hidrofóbicas, de tamanho apropriado, que formam complexos de inclusão mediante estabelecimento de ligações não covalentes, que permitem um aumento da solubilidade e da estabilidade das moléculas encapsuladas. (SANTOS *et al.*, 2019)(KRINGEL *et al.*, 2017) (MARQUES, 2010) (SHRESTHA, HO e BHANDARI, 2017)

As CDs são muito utilizadas para formar complexos de inclusão com substâncias que são sensíveis à temperatura, como os OE e também de elevado interesse nestes, pois as CDs podem potenciar o seu odor, para além de promoverem a estabilidade, aumentarem a sua solubilidade e reduzirem a volatilidade. A escolha do tipo de CD a utilizar está dependente da molécula que se pretende complexar, sendo que entre elas, a mais utilizada é a β -CD. (SANTOS *et al.*, 2019) (KRINGEL *et al.*, 2017)

Kringel e os seus colaboradores (2017) prepararam complexos de inclusão de OE de laranja e de eucalipto com β -CD. Estes foram preparados pelo método de precipitação. Para

tal, dissolveram uma amostra de β -CD em água destilada, que foi mantida a 35°C numa placa de aquecimento. E adicionaram lentamente o OE à solução quente. A mistura foi mantida em agitação e à temperatura de 35°C durante um período de 3h. A temperatura foi reduzida gradualmente até à temperatura ambiente, e posteriormente, a solução foi colocada a 5°C durante a noite. O precipitado foi recuperado por filtração sob vácuo e, posteriormente, lavado com uma solução de etanol a 99% (V/V) e seco numa estufa sob vácuo a 50°C durante 24h. (KRINGEL *et al.*, 2017) (BHANDARI *et al.*, 1998.) (PETROVIC *et al.*, 2010)

As misturas físicas dos OE com a β -CD foram obtidas numa razão de 1:1, e refrigeradas a 4°C, após serem homogeneizadas num almofariz. (KRINGEL *et al.*, 2017)

Utilizando a cromatografia gasosa foi analisada a composição dos OE.

No OE de laranja foram identificados 7 compostos: o limoneno (95,95%), o β -mirceno (1,76%), o β -linalol (0,98%), o α -pineno (0,52%), cis-cimeno (0,44%), 4-thujene (0,30%) e o α -terpineol (0,05%). (KRINGEL *et al.*, 2017) (GALVÃO *et al.*, 2015) (HASHTJIN e ABBASI, 2015)

No OE de eucalipto foram identificados 10 compostos: 1,8-cineole (65,59%), o p-cimeno (8,37%), o γ -terpineno (7,73%), o α -pineno (6,99%), o β -mirceno (4,06%), o limoneno (3,92%), o β -pineno (1,46%), o α -felandreno (1,06%), e os restantes compostos encontravam-se abaixo de 1,0%. (KRINGEL *et al.*, 2017) (ELAISSI *et al.*, 2011)

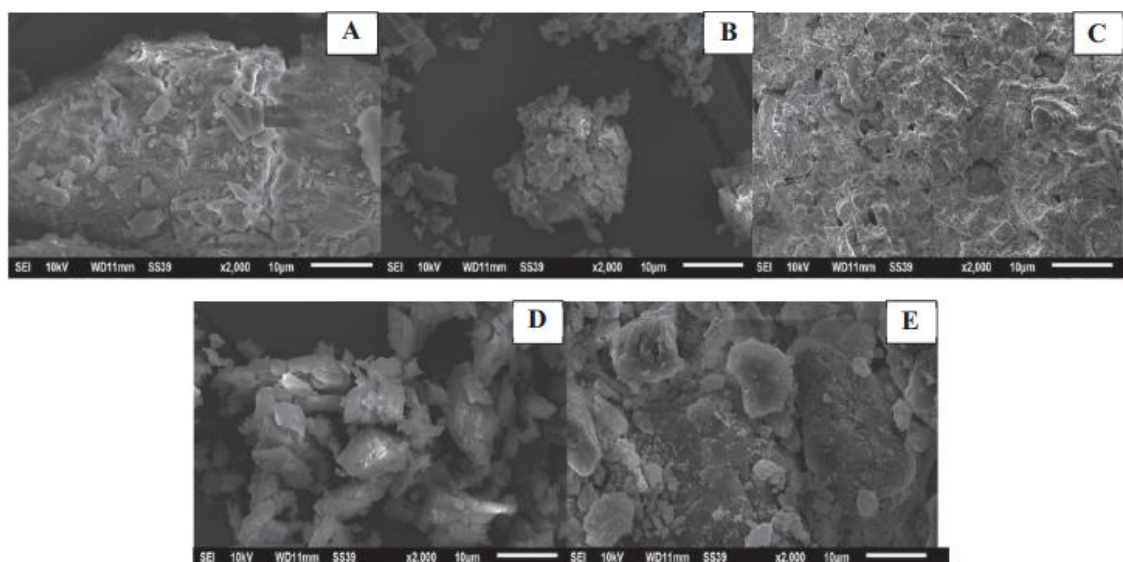


Fig. 10: Microscopia eletrônica de varredura de A: β -CD; B: complexo de inclusão da de β -CD com o OE de laranja; C: complexo de inclusão da de β -CD com o OE de eucalipto; D: mistura física do OE de laranja; E: mistura física do OE de eucalipto. Adaptado de (KRINGEL *et al.*, 2017).

Através da microscopia eletrônica de varrimento analisou-se a morfologia da β -CD, dos complexos de inclusão β -CD com os OE, e das misturas físicas, representados na Fig.10. Concluindo-se que a β -CD têm um tamanho de partícula e forma irregular. Observou-se ainda que os complexos de inclusão apresentavam alterações na forma e no tamanho das partículas, o que indicou a formação de complexos de inclusão entre a β -CD e os OEs. (Kringel et al., 2017) (GALVÃO et al., 2015) (WEN et al., 2016)

A caracterização térmica dos complexos de inclusão e das misturas físicas foi realizada por calorimetria diferencial de varrimento (DSC). (KRINGEL et al., 2017)

O termograma da amostra de β -CD pura revelou um pico endotérmico a $144,65^\circ$, o que pode estar relacionado com a perda de água do interior da cavidade hidrofóbica da CD. O complexo de inclusão com o OE de laranja apresentou também um pico a 159° , mas menos pronunciado que o da β -CD pura. (KRINGEL et al., 2017) (WANG et al., 2011)

No termograma do OE de laranja foi detetado um pico a 234°C , não sendo este detetado no termograma do complexo de inclusão da β -CD com o OE de laranja, indicando a inclusão do óleo na cavidade de CD, com a consequente formação de um complexo de inclusão. (KRINGEL et al., 2017)

O termograma do complexo de inclusão da β -CD com o OE de eucalipto apresentou um pico intenso a $135,07^\circ\text{C}$, o qual pode ser atribuído ao OE de eucalipto, e o deslocamento do pico de evaporação, revela uma maior estabilidade do complexo de inclusão da β -CD em relação ao OE livre. (KRINGEL et al., 2017)

Nos termogramas das misturas físicas observaram-se dois picos endotérmicos. Um a $107,17^\circ\text{C}$ referente à evaporação do OE de eucalipto e outro a $143,19^\circ\text{C}$ referente à desidratação da β -CD. Isto revela que não houve uma interação entre a β -CD e os OE, o que indica ser necessário o método de precipitação para a formação do complexo de inclusão. (KRINGEL et al., 2017) (GALVÃO et al., 2015) (MURA, 2015)

A estabilidade térmica da β -CD, dos complexos de inclusão β -CD com o EO de laranja e de eucalipto, das misturas físicas e dos OEs de laranja e de eucalipto foi avaliada por análise termogravimétrica. (KRINGEL et al., 2017)

Numa primeira fase, verificou-se que a β -CD perdeu massa (9.86%) entre os 60 e 90°C , o que pode estar associado à evaporação da água ligada à cavidade da β -CD. Numa segunda

fase, a perda de massa deu-se entre os 324 e 341°C, a qual estará associado à decomposição da β -CD. (KRINGEL *et al.*, 2017)

Quanto aos complexos de inclusão:

O complexo de inclusão da β -CD com o OE de eucalipto apresentou maior estabilidade térmica, pois perdeu 75,1% de massa a uma temperatura de decomposição de 323°C, enquanto que o complexo de inclusão da β -CD com o OE de laranja perdeu 82,3% de massa a uma temperatura de decomposição de 315°C. (KRINGEL *et al.*, 2017)

Os termogramas das misturas físicas apresentaram-se muito diferentes dos termogramas dos complexos de inclusão. Num primeiro passo, verificou-se a perda de massa dos 30 aos 150°C para ambas as misturas físicas, o que poderá estar relacionado com a degradação do OE. Num segundo passo, entre os 325 e 343°C para a mistura física de OE de eucalipto e entre os 324 e 342°C para a mistura física de OE de laranja, ocorreu a degradação da β -CD. Ocorreu uma perda de 100% dos OE, devido à sua evaporação. (KRINGEL *et al.*, 2017) (MURA, 2015) (ABARCA *et al.*, 2016)

Desta forma conclui-se que os complexos de inclusão da β -CD com os OEs aumentam a estabilidade térmica dos óleos. (MURA, 2015) (ABARCA *et al.*, 2016)

O perfil cromatográfico dos OE livres, das misturas físicas e dos complexos de inclusão, apresentou diferenças a nível quantitativo e qualitativo, isto deve-se ao facto de cada constituinte do OE poder formar um complexo de inclusão com diferentes afinidades para a β -CD. (KRINGEL *et al.*, 2017)

As perdas por volatilização foram de 0,02% para o complexo de inclusão β -CD com o OE de laranja, 22,70% para a mistura física do OE de laranja, 0,93% para o complexo de inclusão β -CD com o OE de eucalipto e 73,47% para a mistura física do OE de eucalipto, o que revela uma elevada estabilidade dos complexos de inclusão. (KRINGEL *et al.*, 2017)

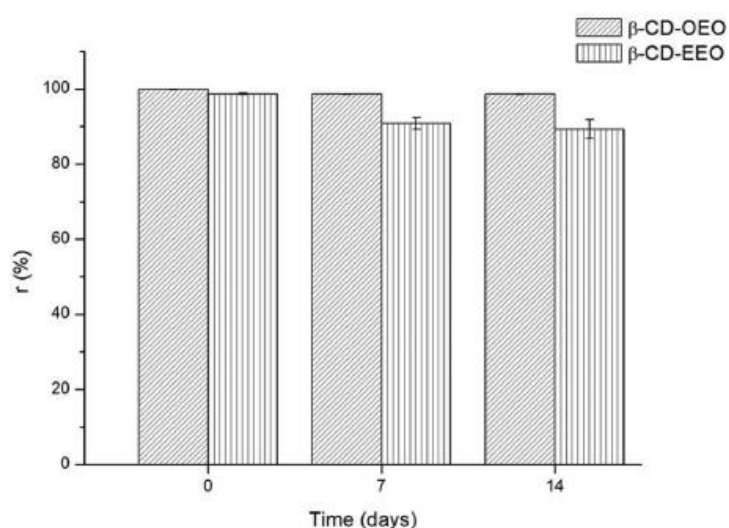


Fig.11: percentagem de retenção dos OE pelas β -CD em diferentes intervalos de tempo. Adaptado de KRINGEL *et al.*, 2017.

eucalipto, isto dever-se-á à maior afinidade dos constituintes do OE de laranja para a cavidade da β -CD. (KRINGEL *et al.*, 2017) (MARQUES, 2010)

Concluindo, a complexação dos OEs com a β -CD permitiu uma maior estabilidade dos mesmos, quando comparados com os OEs livres. O complexo β -CD com o OE de laranja foi o que apresentou maior retenção dos compostos voláteis, durante 14 dias de armazenamento. Concluindo-se que o uso de complexos de inclusão com β -CD é um processo eficiente e estável para a encapsulação de OEs a elevadas temperaturas. (KRINGEL *et al.*, 2017)

7.4 Nanotransportadores Lipídicos Sólidos

Estes nanotransportadores dividem-se em Nanopartículas Lipídicas Sólidas (SLN) e Transportadores Lipídicos Nanoestruturados (NLC). (SANTOS *et al.*, 2019) (MU e HOLM, 2018)(GARCÊS *et al.*, 2018)(KHOSA, REDDI e SAHA, 2018)

As SLN são a primeira geração destas nanopartículas à base de lípidos, com tamanho compreendido entre 50 e 1000 nm. (MISHRA *et al.*, 2018) (NARASIMHA e SHIVAKUMAR, 2009)

Estas contêm lípidos que são sólidos à temperatura ambiente. Estas são compostas por lípidos sólidos, surfactante e água. A matriz lipídica é constituída por lípidos fisiológicos, o que diminui a sua toxicidade. (ASBAHANI *et al.*, 2015) (SANTOS *et al.*, 2019) (MU e HOLM,

2018)(GARCÊS *et al.*, 2018) (MISHRA *et al.*, 2018) (NARASIMHA e SHIVAKUMAR, 2019)(PARDEIKE *et al.*, 2009)

As SLN podem ser preparadas por diversas técnicas como: homogeneização de alto cisalhamento, técnicas de ultra-som, homogeneização a alta pressão e preparação baseada em microemulsão. (ASBAHANI *et al.*, 2015)

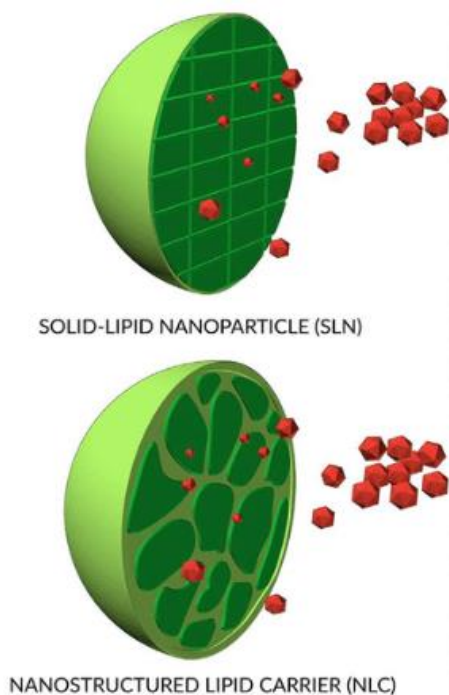


Fig. 12: Estrutura de uma SLN e um NLC.
Adaptado de TEIXEIRA *et al.*, 2017

Os NLC surgiram de forma a colmatar os problemas das SLN. Estas durante o armazenamento, sofrem rearranjos da estrutura cristalina o que leva à perda da substância encapsulada. (SANTOS *et al.*, 2019)

Estes são constituídos por lípidos sólidos e líquidos, o que faz com que a sua matriz lipídica seja menos organizada, conferindo-lhe maior estabilidade e menor perda da substância encapsulada durante o armazenamento. Possuem também maior capacidade de carga relativamente às SLN. (SANTOS *et al.*, 2019) (MU e HOLM, 2018)(IQBAL *et al.*, 2012)(KHOSA, REDDI e SAHA, 2018)

Podem ser preparados por vários métodos como: homogeneização a alta pressão, microemulsão, inversão de fase, emulsificação-*evaporação* de solvente, difusão de solvente, método de deslocamento de solvente, entre outros. (IQBAL *et al.*, 2012)

Montenegro e os seus colaboradores (2017) prepararam nanopartículas (NP) lipídicas que transportavam o OE de alecrim e avaliaram o seu efeito *in vivo* a nível da hidratação e elasticidade da pele. (MONTENEGRO *et al.*, 2011) (CALABRESE *et al.*, 2000).

Prepararam as SLN não carregadas e os NLC carregados com o OE de alecrim pelo método de temperatura de inversão de fase. Para tal, aqueceram a 85°C, separadamente, a fase aquosa e a fase oleosa que continha palmitato de cetilo, Oleth-20, oleato de glicerilo e diferentes percentagens do OE. Prepararam dois tipos de NLCs, nuns foram mantidas constante a percentagem de lípidos, 7%, e variaram o rácio entre os lípidos sólidos e líquidos, nos outros mantiveram constante a quantidade de lípidos sólidos (palmitato de cetilo) (7%) e variaram a quantidade dos lípidos líquidos (OE de alecrim). Adicionaram a fase aquosa,

lentamente, à fase oleosa com agitação, quando ambas se encontravam à mesma temperatura. Deixaram arrefecer até à temperatura ambiente sob agitação. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

À temperatura de inversão de fase, a mistura turva originou um sistema claro, fazendo-se uso de um medidor da condutividade.

Para a formulação do gel fizeram uso do Carbopol Ultrez 21, como agente gelificante; de trietanolamina como agente neutralizante. Adicionaram o agente gelificante na fase aquosa, sob uma ligeira agitação. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

A fase aquosa para o gel A, consistia em água desionizada; para o gel B e BI em água desionizada, OE e um solubilizante; para o gel C em SLN; para o gel D e DI em NLC. Uma vez que o OE de alecrim é pouco solúvel em água fizeram uso de um solubilizante. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

A mistura resultante foi deixada em ambiente escuro durante 24h, à temperatura ambiente, para o polímero se poder hidratar. Só depois fizeram a adição gota a gota da trietanolamina, com uma ligeira agitação para impedir a formação de bolhas de ar e assim se formou o gel. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

Relativamente à caracterização das NP lipídicas:

As SLN não carregadas possuem tamanhos pequenos, aproximadamente 36,45nm. E relativamente ao PDI, este é baixo, sendo aproximadamente 0.208. (MONTENEGRO *et al.*, 2012)

Nos NLC em que se manteve constante a quantidade de lípidos (7%) e se variou o rácio entre lípidos sólidos e líquidos, verificou-se um aumento do tamanho médio das nanopartículas lipídicas com o aumento da percentagem em lípidos líquidos (OE de alecrim). E os PDI foram superiores a 0.300, o que indica que a distribuição não era apenas de um único tamanho. Tendo-se observado duas populações de NP lipídicas, uma com tamanho mais reduzido (22 nm) e outra com tamanhos maiores (312 nm). A percentagens inferiores de OE de alecrim a população mais abundante era a das NP com dimensões inferiores. Quando se aumentava o teor de OE de alecrim as NP lipídicas de maiores dimensões eram mais abundantes. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

Nos NLC em que se manteve constante a quantidade de lípido sólido (7%) e se variou a quantidade de lípido líquido (OE de alecrim). Com o aumento o teor do OE de alecrim o tamanho médio das NP diminuiu e menores valores de PDI foram observados.

Ao teor de 3% de OE de alecrim existia apenas uma população de NP de pequenas dimensões. Já aos teores de 1 e 2% existiam duas populações de NP com tamanhos grandes e pequenos, 30 nm e 235 nm, respetivamente. Indicando estes resultados uma relação entre o rácio lípido líquido / lípido sólido e o tamanho da NLC. (BAHARI *et al.*, 2016)

Com recurso ao TEM, realizaram a análise morfológica das NP. Tanto as SLN como as NLC revelaram uma morfologia arredondada, como representado na Fig. 13, e valores de potencial zeta semelhantes para todas as NP, sugerindo isto que a incorporação do OE de alecrim nas NP não influenciou os valores da carga superficial. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

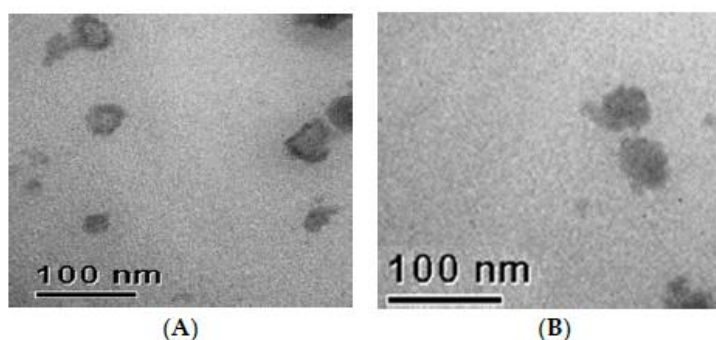


Fig.13: Imagens de TEM. A- SLN B- NLC com 3% de OE de alecrim e lípido sólido a 7% Adaptado de MONTENEGRO *et al.*, 2017

Os NLC com 3% de OE de alecrim e lípido sólido a 7%, foram usados para os testes de estabilidade, uma vez que possuíam uma população homogénea. Durante os dois meses de armazenamento, não foram registadas alterações significativas no tamanho nem no PDI. Também não foram registadas alterações organolépticas durante 1 mês de armazenamento à temperatura ambiente, em recipiente opaco. (MONTENEGRO *et al.*, 2017) Este foi o NLC usado nos géis para os testes in vivo.

Quanto à avaliação in vivo das formulações em gel, foi feita em 10 voluntários com idade média de 53,4 anos, e com pele normal ou seca. O estudo foi realizado sobre dupla ocultação e a medida da hidratação foi feita com sondas. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

Em aplicação tópica tanto as SLN como os NLCs formaram um filme sobre a superfície cutânea que impedia a perda de água da pele, aumentando assim a hidratação. (SOUTO *et al.*, 2007) (KATZ *et al.*, 2005) (ZHAI *et al.*, 2001) (WISSING *et al.*, 2003)

As SLN não carregadas foram usadas como controlo para a avaliação da elasticidade e hidratação das NLC que transportam o OE de alecrim. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

Os resultados do teste são apresentados como a diferença entre o valor de hidratação inicial e o valor de hidratação ao fim de uma semana. (MONTENEGRO *et al.*, 2017)

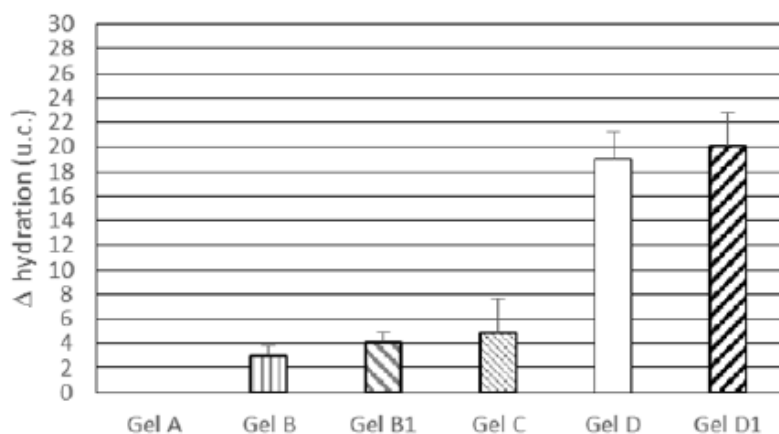


Fig.14: diferença entre o valor de hidratação inicial e o valor de hidratação ao fim de uma semana. Adaptado de MONTENEGRO *et al.*, 2017.

O gel A, que não continha nenhuma NP lipídica ou OE, como se pode verificar na Fig. 14 não conduziu a nenhuma alteração na hidratação da pele. O gel B e B1, continham respetivamente, 1,5% e 3% de OE de alecrim,

podendo se concluir que aumentaram a hidratação da

pele, mas que o aumento da quantidade de OE de alecrim não conduz ao aumento da hidratação da pele. O gel C, que continha apenas SLN não carregados, levou a uma hidratação da pele podendo se concluir que por si só atuam como hidratantes. (SOUTO *et al.*, 2007) (KATZ *et al.*, 2005). Os géis D e D1 demonstraram uma hidratação superior aos restantes, e que o aumento da percentagem de OE de alecrim não acrescenta diferenças significativas. Concluindo-se que carregando NLC com o OE de alecrim a capacidade de hidratação aumentava. (EL-GAMMAL, 2016) (LACATUSU *et al.*, 2010)

Relativamente à elasticidade da pele, o gel C, não teve resultados tão bom como os géis D e D1. O que leva a concluir a melhor atividade das NP que transportam o OE de alecrim.

Desta forma conclui-se que a aplicação tópica de géis contendo NLC com o OE de alecrim potência as suas propriedades de hidratação e elasticidade, o que pode ser uma estratégia a usar no futuro.

8. Conclusões e perspectivas futuras

Os consumidores tendem a utilizar cada vez mais cosméticos e produtos de cuidado pessoal. Além disso existe, cada vez mais, uma maior procura de produtos naturais. Os OE são um exemplo concreto. Podendo estes ser apontados como um mercado em crescimento, no qual sobressai a nanoencapsulação destes óleos. Sendo que o mercado da nanoencapsulação de aromas e fragrâncias rendeu mais de 6 mil milhões de dólares americanos em 2017. (Global Market Insights, Inc, 2018)

A encapsulação, e neste caso específico, a nanoencapsulação acrescenta vantagens a nível de conservação, aumento da biodisponibilidade, aumento do poder antibacteriano e AO, possibilidade de libertação controlada, entre outros.

Embora os OE possam causar sensibilização em concentrações elevadas, o seu uso em cosméticos é seguro para a maioria da população, e potenciado pela nanoencapsulação, pode ser uma boa alternativa aos conservantes convencionais, visto que estes também podem causar reações adversas na pele e alergias, e geram ainda mais resistências das bactérias. O uso sinérgico de OEs e conservantes poderá ser uma boa opção.

Aliado a estas características deve ter-se em conta diversas propriedades dos OEs que podem ser usadas como ingredientes bioativos em cosméticos, sendo estas melhoradas pela nanoencapsulação destes.

A nanoencapsulação de OEs e o seu uso em cosméticos aliados a todas as suas propriedades é uma estratégia interessante, que pode vir a ser mais aprofundada pela indústria cosmética.

O uso dos OEs aliado à nanoencapsulação poderá ser uma tecnologia promissora para a indústria cosmética criar melhores formulações e que correspondam às exigências dos consumidores. (Santos *et al.*, 2019) (Chouhan, Sharma e Guleria, 2017)

9. Bibliografia

ABARCA, R.L., RODRÍGUEZ, F.J., GUARDA, A., GALOTTO, M.J., BRUNA, J.E. **Characterization of beta-cyclodextrin inclusion complexes containing an essential oil component.** Food Chemistry 196 (2016) 968–75.

ABURJAI, T., NATSHEH, F.M., **Plants used in cosmetics.** Phytother. Res. 17, (2003) 987-1000.

ALI, A., MEKLOUFI, G., HUANG, N., AGNELY, F. **B-lactoglobulin stabilized nanemulsions – formulation and process factors affecting droplet size and nanoemulsion stability,** International Journal of Pharmaceutics. 500:1 (2016,) 291–304.

ASBAHANI, A. EL., MILADI, K., BADRI, W., SALA, M., AITADDI E.H., CASABIANCA, H., MOUSADIK, A. EL., HARTMANN, D., JILALE, A., RENAUD, F.N.R., ELAISSARI, A. **Essential oils: From extraction to encapsulation.** International Journal of Pharmaceutics. 483 (2015) 220–243.

BAHARI, L.A.S., HAMISHEHKAR, H. **The impact of variables on particle size of solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers; a comparative literature review.** Advanced Pharmaceutical Bulletin6 (2016) 143–151.

BAKKAALI, F., AVERBECK, S., AVERBECK, D., IDAOMAR, M., **Biological effects of essential oils – a review.** Food Chemistry Toxicol. 46 (2008) 446–475.

BALASUBRAMANI, S., RAJENDHIRAN, T., MOOLA, A.K., DIANA, R.K.B. **Development of nanoemulsion from Vitex negundo L. essential oil and their efficacy of antioxidant, antimicrobial and larvicidal activities (Aedes aegypti L.).** Environmental Science and Pollution Research. 24:17 (2017) 15125–15133.

BARRON, J.J., ASHTON, C. **The effect of temperature on conductivity measurement.** TSP. (2005) .

BERNARDI, D.S., PEREIRA, T.A., MACIEL, N.R., BORTOLOTO, J., VIERA, G., OLIVEIRA, G., ROCHA-FILHO, P. **Formation and stability of oil-in-water nanoemulsions containing rice bran oil: in vitro and in vivo assessments.** Journal of Nanobiotechnology. 9:1 (2011) 44.

BHANDARI, B.R., D'ARCY, B.R., BICH, L.L.T. **Lemon oil to β -cyclodextrin ratio effect on the inclusion efficiency of β -cyclodextrin and the retention of oil volatiles in the complex.** *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 46 (1998) 1494–9.

BILIA, A. R., GUCCIONE, C., ISACCHI, B., RIGHESCHI, C., FIRENZUOLI, F., BERGONZIL, M.C. **Essential Oils Loaded in Nanosystems: A Developing Strategy for a Successful Therapeutic Approach.** *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2014 (2014) 1–14.

BURT, S. **Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review.** *International Journal of Food Microbiology* 94 (2004) 223–53.

CABALLERO, B., TRUGO, L.C. FINGLAS, P.M. **Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition.** Academic Press. Amsterdam, The Netherlands, 2003.

CALABRESE, V., SCAPAGNINI, G., CATALANO, C., GERACI, D., MORGANTI, P. **Biochemical studies of a natural antioxidant isolated from rosemary and its application in cosmetic dermatology.** *International Journal of Tissue Reactions* 22 (2000) 5–13.

CARVALHO, I. T., ESTEVINHO, B. N., SANTOS, L. **Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products - A review.** *International Journal of Cosmetic Science*, 38 (2016) 109–119.

CHE SULAIMAN, I.S., BASRI, M., FARD MASOUMI, H.R., ASHARI, S. E., ISMAIL, M. **Design and development of a nanoemulsion system containing extract of *Clinacanthus nutans* (L.) leaves for transdermal delivery system by D-optimal mixture design and evaluation of its physicochemical properties.** *RSC Advances* 71 (2016) 67378–67388.

CHOUHAN, S., SHARMA, K., GULERIA, S. **Antimicrobial Activity of Some Essential Oils.** *Present Status and Future Perspectives. Medicines*. . 4 (2017) 58.

DANESHMAND, S., GOLMOHAMMADZADEH, S., JAAFARI, M.R., MOVAFFAGH J., REZAEI, M., SAHEBKAR, A., MALAEKEH-NIKIUEI, B. **Encapsulation challenges, the substantial issue in solid lipid nanoparticles characterization.** *Journal of Cellular Biochemistry*. 119:6 (2018) 4251–4264.

DO, T., HADJI-MINAGLOU, F., ANTONIOTTI, S., FERNANDEZ, X., **Authenticity of essential oils.** *TrAC, Trends in Analytical Chemistry* 66 (2015) 146– 157.

DRAGICEVIC-CURIC, N., SCHEGLEMANN, D., ALBRECHT, V., FAHR, A. **Development of different temoporfin-loaded invasomes-novel nanocarriers of temoporfin: Characterization, stability and in vitro skin penetration studies.** *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 70 (2009) 198–206.

DREGER, M., WIELGUS, K. **Application of essential oils as natural cosmetic preservatives.** *Herba Polonica*. 59:4 (2013) 142–156.

ELAISSI, A., SALAH, K.H., MABROUK, S., LARBI, K.M., CHEMLI, R., HARZALLAH-SKHIRI, F. **Antibacterial activity and chemical composition of 20 Eucalyptus species' essential oils.** *Journal of Food Science* 129 (2011) 1427–34.

EL-GAMMAL, R.E., **Antioxidative activity of nanoparticles of rosemary.** *Int. J. ChemTech Res.* 9 (2016) 844–854.

GALVÃO, J.G., SILVA, V.F., FERREIRA, S.G., FRANÇA, F.R.M., SANTOS D.A., FREITAS, L.S., ALVES, P.B., ARAÚJO, A.A.S., CAVALCANTI, S.C.H., NUNES, R.S. **β -cyclodextrin inclusion complexes containing Citrus sinensis (L.) Osbeck essential oil: an alternative to control Aedes aegypti larvae.** *Thermochim Acta* 608 (2015)14–9.

GARCÊS, A., Amaral, M.H., Sousa Lobo, J.M., Silva, A.C. **Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review.** *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 112 (2018) 159–167.

GHAYEMPOUR, S., MONTAZER, M. **Micro/nanoencapsulation of essential oils and fragrances: Focus on perfumed, antimicrobial, mosquito-repellent and medical textiles.** *Journal of Microencapsulation*. 33:6 (2016) 497–510.

GHOSH, V., MUKHERJEE, A., CHANDRASEKARAN, N. **Ultrasonic emulsification of food-grade nanoemulsion formulation and evaluation of its bactericidal activity.** *Ultrason. Sonochem.* 20:1 (2013) 338–344.

GLOBAL MARKET INSIGHTS, INC. **Essential Oils Market to exceed USD 13 billion by 2024: Global Market Insights, Inc.** 2018 [Acedido a 05 de Abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://globenewswire.com/news-release/2018/10/24/1626070/0/en/Essential-Oils-Market-to-exceed-USD-13-billion-by-2024-Global-Market-Insights-Inc.html>

GROOT, A., SCHMIDT, E., **Essential Oils, Part III: Chemical Composition.** *Dermatitis*. 27:4 (2016) 161–169.

HA, T.V.A., KIM, S., CHOI, Y., KWAK, H.S., LEE, S.J., WEN, J., OEY, I., KO, S. **Antioxidant activity and bioaccessibility of size-different nanoemulsions for lycopene-enriched tomato extract.** Food Chemistry.178 (2015) 115–121.

HASHTJIN, A.M., ABBAS, S. **Nano-emulsification of orange peel essential oil using sonication and native gums.** Food Hydrocoll. 44 (2015) 40–48.

HASSSANZADEH, H., ALIZADEH, M., REZAZAD BARI, M. **Formulation of garlic oil-in-water nanoemulsion: antimicrobial and physicochemical aspects.** IET Nanobiotechnology.12:5 (2018) 647–652.

IQBAL, M. A., MD, S., SAHNI, J. K., BABOOTA, S., DANG, S., ALI, J. **Nanostructured lipid carriers system: Recent advances in drug delivery.** Journal of Drug Targeting. 20:10 (2012) 813–830.

KATZ, L.M., DEWAN, K., BRONAUGH, R.L., **Nanotechnology in cosmetics.** Food Chemistry Toxicology. 85 (2015) 127–137.

KHOSA, A., REDDI, S., SAHA, R. N. - **Nanostructured lipid carriers for site-specific drug delivery.** Biomedicine and Pharmacotherapy. 103(2018) 598–613.

KOHIYAMA, C.Y., YAMAMOTO, M.M, MOSSINI, S.A.G, **Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production of *Thymus vulgaris* L. by *Aspergillus flavus* Link.** Food Chemistry. 173 (2015) 1006–1010.

KOLAR, M.H., URBANCIC, S., DIMITRIJEVIC, D., **Nutritional Cosmetics,** Elsevier, Burlington. 2009. pp. 399–419.

KRINGEL, D., ANTUNES, M. D., KLEIN, B., CRIZEL, R. L., WAGNER, R., OLIVEIRA, R.P., DIAS, A. R., ZAVAREZE, E. **Production, Characterization, and Stability of Orange or Eucalyptus Essential Oil/ β -Cyclodextrin Inclusion Complex.** Journal of Food Science. 82:11 (2017) 2598–2605.

LACATUSU, I., BADEA, N., MURARIU, A., NICHITA, C., BOJIN, D., MEGHEA, A., **Antioxidant capacity of lipid nanoparticles loaded with rosemary extract.** Molecular Crystals and Liquid Crystals 523 (2010) 260–272.

LALL, N., KISHORES, N. **Are plants used for skin care in South Africa fully explored?** Journal of Ethnopharmacology 153 (2014) 61–84.

LU, W. C., HUANG, D. W., WANG, C. C. R., YEH, C.H., TSAI, J.C., HUANG, Y.T., LI, P. H. **Preparation, characterization, and antimicrobial activity of nanoemulsions incorporating citral essential oil.** *Journal of Food and Drug Analysis.* . 26:1 (2018) 82–89.

MARKET RESEARCH REPORT. **Essential Oils Market Size, Share & Trends Analysis Report By Application (Cleaning & Home, Medical, Food & Beverages, Spa & Relaxation), By Product, By Sales Channel, And Segment Forecasts, 2019 – 2025,** 2019. [Acedido a 05 de Abril de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/essential-oils-market>

MARQUES, H. **A review on cyclodextrin encapsulation of essential oils and volatiles.** *Flavour and Fragrance Journal.* 25:5 (2010) 313–326.

MARTINS, I. M., BARREIRO, M. F., COELHO, M., RODRIGUES, A. E., **Microencapsulation of essential oils with biodegradable polymeric carriers for cosmetic applications.** *Chemical Engineering Journal.* 245 (2014) 191–200.

MAZLOOM, A., FARHADYAR, N. **Producing oil in water nano-emulsion by ultrasonication for spray drying encapsulation.** *Researcher.* 6:4 (2014) 32–36.

MISHRA, V., BANSAL, K. K., VERMA, A., YADAV, N., THAKUR, S., SUDHAKAR, K., ROSENHOLM, J., **Solid lipid nanoparticles: Emerging colloidal nano drug delivery systems.** *Pharmaceutics.* 10:4 (2018) 1–21.

MOHAMED, A.A., EL-EMARY, G.A., ALI, H.F., **Influence of some citrus essential oils on cell viability, glutathione-s-transferase and lipid peroxidation in Ehrlich ascites Carcinoma cells.** *Journal of American Science* 6 (2010.)820–6.

MONTENEGRO, L., CAMPISI, A., SARPIETRO, M.G., CARBONE, C., ACQUAVIVA, R., RACITI, G., PUGLISI, G. **In vitro evaluation of idebenone-loaded solid lipid nanoparticles for drug delivery to the brain.** *Drug Development and Industrial Pharmacy.* 37 (2011) 737–746.

MONTENEGRO, L., PASQUINUCCI, L., ZAPPALÀ, A., CHIECHIO S., TURNATURI, R., PARENTI, C. **Rosemary Essential Oil-Loaded Lipid Nanoparticles: In Vivo Topical Activity from Gel Vehicles.** *Pharmaceutics.* 9:4 (2017) 21.

MONTENEGRO, L., SINICO, C., CASTAGIA, I., CARBONE, C., PUGLISI, G. **Idebenone-loaded solid lipid nanoparticles for drug delivery to the skin: In vitro evaluation.** *International Journal of Pharmaceutics.* 434 (2012)169–174.

MU, H., HOLM, R. **Solid lipid nanocarriers in drug delivery: characterization and design.** Expert Opinion on Drug Delivery. 15:8 (2018) 771–785.

MUKHERJEE, P.K., MAITY, N., NEMA, N.K., SARKAR, B.K., **Bioactive compounds from natural resources against skin aging.** Phytomedicine 19 (2011) 64–73.

MURA, P. **Analytical techniques for characterization of cyclodextrin complexes in the solid state: a review.** Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 113 (2015) 226–38.

MURTHY, S. N., SHIVAKUMAR, H. N. **Non-Invasive and Minimally-Invasive Drug Delivery Systems for Pharmaceutical and Personal Care Products: Topical and Transdermal Drug Delivery.** Personal Care & Cosmetic Technology. 1 (2010) 1-36.

OGATA, M., HOSHI, M., URANO, S., ENDO, T. **Antioxidant activity of eugenol and related monomeric and dimeric compounds.** Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 48 (2000) 1467–1469.

ORTAN, A., CAMPEANU, G., DINU-PIRV, C., POPESC, L. **Studies concerning the encapsulation of Anethum graveolens essential oil in liposomes.** Romanian Biotechnology Letter, 14 (2009) 4411–4417.

PARDEIKE, J., HOMMOSS, A., MÜLLER, R.H., **Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products.** International Journal of Pharmaceutics. 366, (2009) 170–184.

PEREIRA, T.A., GUERREIRO, C.M., MARUNO, M., FERRARI, M., ROCHA-FILHO, P.A. **Exotic vegetable oils for cosmetic o/w nanoemulsions: in vivo evaluation.** Molecules. 21:3 (2016) 248.

PETROVIC, G.M., STOJANOVIĆ, G.S., RADULOVIC, N.S. **Encapsulation of cinnamon oil in β -cyclodextrin.** Journal of Medicinal Plant Research 4 (2010) 1382–90.

PRAKASH, B., KEDIA, A., MISHRA, P.K., DUBEY, N.K. **Plant essential oils as food preservatives to control moulds, mycotoxin contamination and oxidative deterioration of agri-food commodities – potentials and challenges.** Food Control. 47 (2015) 381–391.

QUÌMICA.BR. **Nanotecnologia aplicada aos cosmeticos.** 2016 [Acedido a 24 de Junho de 2019]. Disponível na Internet: <https://www.quimica.com.br/abc-cosmetologia-nanotecnologia-aplicada-aos-cosmeticos/>

RACHMADI, U.W., PERMATASARI, D., RAHMA, A. **Self-nanoemulsion containing combination of curcumin and silymarin: formulation and characterization.** Res. Dev. Nanotechnol. Indonesia, 2:1 (2015) 37–48.

RAJ, S., JOSE, S., SUMOD, U. S., SABITHA, M. **Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges.** Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. 4:3 (2012) 186.

RAUT, J. S., KARUPPAYIL, S. M. **A status review on the medicinal properties of essential oils.** Industrial Crops and Products. 62 (2014) 250–264.

RIEGER, M.M., Cosmetics. Kirk-Othmer **Encyclopedia of Chemical Technology**, Wiley Blackwell (2000).

SANTOS, A. C., MORAIS, F., SIMÕES, A., PEREIRA, I., SEQUEIRA, J., PEREIRA-SILVA, M., VEIGA, F., RIBEIRO, A. **Nanotechnology for the development of new cosmetic formulations.** Expert Opinion on Drug Delivery. 16:4 (2019) 313-330.

SARKIC, A., STAPPEN, I. **Essential Oils and Their Single Compounds in Cosmetics—A Critical Review.** Cosmetics. 5:1 (2018) 11.

SEBAALY, C., JRAIJ, A., FESSI, H., CHARCOSSET, C., GREIGE-GERGES, H. **Preparation and characterization of clove essential oil-loaded liposomes.** Food Chemistry. 178 (2015) 52–62.

SHAABAN, H.A.E., EL-GHORAB, A.H., SHIBAMOTO, T. **Bioactivity of essential oils and their volatile aroma components: review.** Journal of Essential Oil Research 24 (2012) 203–212.

SHERRY, M., CHARCOSSET, C., FESSI, H., GREIGE-GERGES, H. **Essential oils encapsulated in liposomes: A review.** Journal of Liposome Research. 23:4 (2013) 268–275.

SHRESTHA, M., HO, T. M., BHANDARI, B. R. **Encapsulation of tea tree oil by amorphous beta-cyclodextrin powder.** Food Chemistry. 221 (2017) 1474–1483.

SINICO, C., DE LOGU, A., LAI, F., VALENTI, D., MANCONI, M., LOY, G., BONSIGNORE, L., FADDA, A.M. **Liposomal incorporation of Artemisia arborescens L. essential oil and in vitro antiviral activity.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 1 (2005) 161–168.

SINGH, Y., MEHER, J.G., RAVAL, K., KHAN, F.A., CHAURASIA, M., JAIN, N.K., CHOURASIA, M. K. **Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery.** Journal of Controlled Release. 252 (2017) 28–49.

SOUTO, E. B., ALMEIDA, A.J., MÜLLER, R.H., **Lipid nanoparticles (SLN®, NLC®) for cutaneous drug delivery: Structure, protection and skin effects.** Journal of Biomedical Nanotechnology. 3 (2007) 317–331.

TEIXEIRA, M.C., CARBONE, C., SOUTO, E. B. **Beyond liposomes: Recent advances on lipid based nanostructures for poorly soluble/poorly permeable drug delivery.** Progress in Lipid Research. 68 (2017) 1-11.

TONGNUANCHAN, P., BENJAKUL, S. **Essential Oils : Extraction , Bioactivities , and Their Uses for Food Preservation.** Journal of Food Science 79:7 (2014) 1231–1249.

VARONA, S., MARTÍN, Á., COCERO, M. J. **Liposomal incorporation of Lavandin essential oil by a thin-film hydration method and by particles from gas saturated solutions.** Industrial and Engineering Chemistry Research, 50 (2011) 2088–2097.

VERMA, V., **Encapsulated Flavors and Fragrances Market Size Report 2018-2024.** GLOBAL MARKET INSIGHTS, Junho de 2018. [Acedido a 05 de Abril de 2019]. Disponível na Internet: https://www.gminsights.com/industry-analysis/encapsulatedflavorsandfragrancesmarket?utm_source=globenewswire.com&utm_medium=referral&utm_campaign=Paid_globenewswire

WANG, J., CAO, Y., SUN, B., WANG, C. **Physicochemical and release characterisation of garlic oil- β -cyclodextrin inclusion complexes.** Food Chemistry 127 (2011) 1680–5.

WEN, P., ZHU, D., FENG, K., LUI, F., LOU, W., LI, M., ZONG, M., WU, H. **Fabrication of electrospun polylactic acid nanofilm incorporating cinnamon essential oil/ β -cyclodextrin inclusion complex for antimicrobial packaging.** Food Chemistry. 196 (2016) 996–1004.

WISSING, S.A., MÜLLER, R.H., **The influence of solid lipid nanoparticles on skin hydration and viscoelasticity-in vivo study.** European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 56 (2003) 67–72.

XIAO, Z., LIU, W., ZHU, G., ZHOU R., NIU, Y. **A review of the preparation and application of flavour and essential oils microcapsules based on complex**

coacervation technology. *Journal of the Science of Food and Agriculture.* 94:8 (2014) 1482–1494.

ZHAI, H., MAIBACH, H.I., **Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: An overview.** *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology.* 14 (2001) 1–10.