



UNIVERSIDADE D
COIMBRA



Joana Ferraz Belém Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O *Stress* Oxidativo e o Envelhecimento da Pele” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dra. Cláudia Silvestre e Dra. Mariana Morgado dos Santos e do Professor Doutor Carlos Cavaleiro e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2018

Joana Ferraz Belém Pinto

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Oxidativo e o Envelhecimento da Pele”

Sob a orientação da Dra. Cláudia Silvestre, Dra. Mariana Morgado dos Santos e Professor Doutor Carlos Cavaleiro, apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA



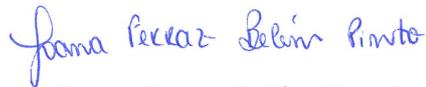
Setembro 2018

DECLARAÇÃO DE HONRA

Eu, Joana Ferraz Belém Pinto, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº2012154418, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento dos Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “O Stress Oxidativo e o Envelhecimento da Pele” 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, 5 de setembro de 2018.



(Joana Ferraz Belém Pinto)

Agradecimentos

Aos que são verdadeiramente nossos – à minha família,

Aos que crescemos com eles – à Kika e Carolina,

Aos que conquistamos pelo caminho – à Rita e André.

Ao Professor Doutor Carlos Cavaleiro por toda a ajuda e apoio,

À equipa da Pharmilab,

À equipa da Farmácia de Celas.

ÍNDICE

Agradecimentos	4
Capítulo I - Relatório do Estágio em Farmácia Comunitária	8
Lista de Abreviaturas	9
Resumo	10
Abstract	10
1. Introdução	11
2. Análise SWOT	12
2.1. Pontos Fortes	12
2.1.1. Filosofia <i>Kaizen</i>	12
2.1.2. Valor do ato farmacêutico	13
2.1.3. Preparação de medicamentos manipulados	14
2.1.4. Farmácia de Celas: uma farmácia dinâmica	14
2.2. Pontos Fracos	15
2.2.1. Plano curricular do MICF	15
2.2.2. Uso irresponsável do medicamento	16
2.2.3. Duração do estágio curricular	16
2.3. Oportunidades	16
2.3.1. Heterogeneidade de utentes	16
2.3.2. Formação profissional contínua	17
2.3.3. Serviços disponibilizados	17
2.3.4. Cartão saúde	18
2.4. Ameaças	18
2.4.1. Informações sobre os encargos descritos na receita eletrónica	18
2.4.2. Medicamentos retirados do mercado	18
2.4.3. Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM	19
2.4.4. Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos	20
3. O Papel do Farmacêutico na Farmácia Comunitária	20
4. Conclusão	23
Referências Bibliográficas	24
Anexo	25
Capítulo II – Relatório do Estágio em Indústria Farmacêutica	27
Resumo	28
Abstract	28

Lista de Abreviaturas	29
1. Introdução	30
2. Análise SWOT	31
2.1. Pontos Fortes	31
2.1.1. Empresa inserida no IPN	31
2.1.2. Diversidade dos produtos em análise	31
2.1.3. Forte componente laboratorial do MICEF	32
2.1.4. Trabalho técnico/laboratorial realizado	32
2.2. Pontos Fracos	34
2.2.1. Curto período de estágio	34
2.2.2. Pouco contacto com outras áreas de domínio farmacêutico	34
2.2.3. Imprevisibilidade de receção e aquisição de produtos	34
2.3. Oportunidades	35
2.3.1. Experiência na área do controlo de qualidade de PCHC	35
2.3.2. Formação interna de acordo com a ISO 11930:2012	35
2.3.3. Aquisição de competências em equipamentos e ferramentas informáticas	35
2.4. Ameaças	36
2.4.1. Dependência de empresas subcontratadas	36
2.4.2. Inserção de profissionais de outras áreas científicas	36
3. Conclusão	37
Referências Bibliográficas	38
Anexo	39
Capítulo III – Monografia “O Stress Oxidativo e o Envelhecimento da Pele”	41
Resumo	42
Lista de Abreviaturas	43
1. Introdução	45
2. A Pele	45
2.1. Estrutura e funções	45
3. O Envelhecimento da Pele	47
3.1. Principais fatores desencadeantes do envelhecimento da pele	47
3.1.1. Fatores extrínsecos	47
3.1.2. Fatores intrínsecos	47
3.2. Mecanismos do envelhecimento da pele	48
3.2.1. O <i>stress</i> oxidativo	48
3.2.2. Mecanismos celulares e moleculares do envelhecimento da pele	49

4. Ações Preventivas no Envelhecimento da Pele	51
4.1. Antioxidantes não enzimáticos	52
4.1.1. Vitamina C	52
4.1.2. Vitamina E	53
4.1.3. Carotenoides e vitamina A	53
4.2. Antioxidantes enzimáticos	54
4.2.1. Superóxido dismutase (SOD)	54
4.2.2. Catalase	54
4.2.3. Glutatião peroxidase	55
4.3. Ação fotoprotetora	55
5. Ingredientes Derivados de Plantas com Relevância para a Formulação de Cosméticos	
Antienvelhecimento	56
5.1. <i>Camellia sinensis</i> (L.) O. KUNTZE	56
5.1.1. Polifenóis do chá	56
5.1.2. Sais minerais	57
5.2. <i>Vitis vinifera</i> L.	58
5.2.1. Resveratrol	58
5.2.2. Taninos	59
5.3. <i>Glycine max</i> (L.) Merr.	59
5.3.1. Isoflavonas de soja	60
5.3.2. Proteases da soja	60
5.4. <i>Borago officinalis</i> L..	61
5.4.1. Ácidos gordos	61
6. Conclusão	63
Referências Bibliográficas	64

Capítulo I

Relatório do Estágio Curricular

Farmácia Comunitária



farmáciadecelas

Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação Comum Internacional

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

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças

Resumo

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina na realização de um estágio curricular na área clássica de atuação do Farmacêutico – a Farmácia Comunitária.

Assim sendo, durante quatro meses realizei o estágio curricular na Farmácia de Celas, em Coimbra consolidando os conhecimentos adquiridos ao longo dos anos de formação tendo noção do papel do farmacêutico como profissional de saúde nesta área.

O presente relatório é escrito sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) fundamentada com pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas com a realização do estágio, bem como uma avaliação crítica relativa à frequência do estágio, integração da aprendizagem e adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

Palavras-chave: Relatório de Estágio; Farmácia Comunitária; Análise SWOT.

Abstract

The study plan of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences culminates, in the achievement of a curricular internship, in the classic area of the pharmacist's activity - the Community Pharmacy.

Therefore, for four months, I completed the curricular internship at the Farmácia de Celas, in Coimbra, consolidating the knowledge acquired during the academic years, taking into account the role of the pharmacist, as a health professional, in this area.

This report is written in the form of a SWOT analysis with strengths, weaknesses, opportunities and threats, experienced through the end of the internship, doing a critical assessment of the internship frequency and integration of knowledge, to future professional perspectives.

Key words: Internship report; Community pharmacy; SWOT Analysis.

I. Introdução

Como futuros profissionais de saúde é fundamental que os alunos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) concluam a sua formação com a realização de um estágio curricular em farmácia comunitária.

De acordo com os estatutos da Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico é *“um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que respeitam às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde”*¹.

Assistimos a uma evolução gradual no setor das farmácias comunitárias. Os novos serviços, a gama mais alargada de produtos cosméticos e de higiene corporal e a diversidade de laboratórios de medicamentos genéricos, revelam-se uma mais-valia para a promoção do bem-estar do utente.

É à farmácia comunitária que os utentes se dirigem, quando se deparam com um problema de saúde. Portanto, é fundamental a ligação farmacêutico-utente, o saber ouvir, a empatia e confiança no aconselhamento. São estes pontos enumerados, os alicerces trabalhados durante o estágio curricular.

Deste modo, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) do meu estágio curricular realizado na Farmácia de Celas, em Coimbra, irei referenciar a nível interno, os pontos fortes e pontos fracos e a nível externo, as oportunidades e ameaças.

A análise SWOT realizada é uma análise crítica relativa à frequência do estágio, integração da aprendizagem e adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

2. Análise SWOT

Dimensão Interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
Filosofia <i>Kaizen</i> ; Valor do ato farmacêutico; Preparação de medicamentos manipulados; Farmácia de Celas: uma farmácia dinâmica.	Plano curricular do MICF; Uso irresponsável do medicamento; Duração do estágio.
Dimensão Externa	
Oportunidades	Ameaças
Heterogeneidade de utentes; Formação profissional contínua; Serviços disponibilizados; Cartão saúde.	Informações sobre os encargos descritos na receita eletrónica; Medicamentos retirados do mercado; Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM; Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Filosofia *Kaizen*

A equipa da Farmácia de Celas implementou na sua filosofia de trabalho o método *Kaizen* ou seja, mudar (“*Kai*”) para melhor (“*Zen*”) o que possibilitou a deteção de erros, possíveis desperdícios, melhorar a qualidade do atendimento e a rentabilidade da farmácia².

No decorrer do estágio, o método *Kaizen* foi introduzido em todas as etapas realizadas, desde a receção de encomendas até ao atendimento e aconselhamento farmacêutico.

Após inserção no sistema informático, os medicamentos eram separados por categorias segundo uma “*triagem*”: um grupo de medicamentos de “*cockpit*”; um de colírios e pomadas oftalmológicas; um de dispositivos médicos; e um de cosméticos, o que facilitou todo o processo de arrumação e diminuição de erros de *stock*. Este é um dos pontos fortes do meu estágio, pois permitiu perceber como é que a farmácia estava organizada.

Outra estratégia promovida pelo sistema *Kaizen* foi a inserção de um “*cockpit*” da farmácia.

O “*cockpit*” da farmácia corresponde aos medicamentos e/ou dispositivos médicos com maior rotação, colocados em gavetas fechadas e longe do alcance do utente. Encontra-se

mesmo atrás do balcão de atendimento, o que permite o seu acesso rápido. Com esta estratégia, a nossa linha de aconselhamento não era quebrada, uma vez que não era necessário recorrer ao *back office* para ir de encontro ao pretendido.

Sendo a melhoria contínua, um dos pilares da filosofia *Kaizen*, eram realizadas reuniões semanais onde se partilhavam estratégias para aumentar a rentabilidade da farmácia. Reuniões estas que consistiam, entre outros assuntos, encontrar soluções para que um produto de menor rotação fosse escoado do *stock*.

A troca de ideias nestas reuniões permitiu que eu, enquanto estagiária, desenvolve-se capacidades de diálogo e de interação com o utente, indo de encontro às suas necessidades, sem o apoio constante da equipa da Farmácia de Celas.

2.1.2. Valor do ato farmacêutico

O farmacêutico é um profissional de saúde altamente qualificado e eu, como futura farmacêutica, tirei partido do estágio curricular para aprender o quão importante é a ligação farmacêutico-utente e um aconselhamento de excelência.

Nos primeiros momentos ao balcão, sentia a pressão de ter uma pessoa à espera do meu aconselhamento. Com o passar do tempo, ganhei mais confiança e a minha preocupação passou a ser uma – ouvir o utente e as suas necessidades.

Os utentes idosos polimedicados, fidelizados à farmácia, eram os que mais valorizavam o papel do farmacêutico e depositavam total confiança no meu aconselhamento, conseguindo clarificar algumas dúvidas sobre a sua medicação. Valorizavam o simples ato de escrever a posologia na embalagem e a explicação de como haveriam de proceder, para que a toma de 5/6 comprimidos diários fosse um processo simples.

Outro aspeto a salientar é o facto da Farmácia de Celas ser uma referência no que respeita à medicação dos tratamentos de fertilidade. Era nosso dever ensinar a utente como deveria proceder para a administração dos injetáveis e alertar para o devido armazenamento dos mesmos. Estes cuidados não são referidos no centro de saúde ou na consulta médica, podendo comprometer a eficácia e efetividade do tratamento pretendido.

2.1.3. Preparação de medicamentos manipulados

Os medicamentos manipulados representam uma área de intervenção do farmacêutico comunitário. Este assume toda a responsabilidade na sua preparação, aquisição de matérias-primas, até à sua dispensa.

A manipulação dos medicamentos permite dar resposta às necessidades específicas de um utente, inexistentes na Indústria Farmacêutica³.

A Farmácia de Celas contrariando a tendência das restantes farmácias comunitárias, mantém a produção destes medicamentos de acordo com os requisitos legais impostos pelo INFARMED I.P.. Este facto advém da proximidade ao Hospital Pediátrico, o que faz com que seja recorrente a manipulação de suspensões orais de furosemida, propranolol e de captopril.

Durante o estágio, tive a oportunidade de ser responsável pela manipulação da solução alcoólica de ácido bórico à saturação, preparação para uso auricular que exerce funções antissépticas, bacteriostáticas e fungistáticas.

Procedi ao preenchimento da ficha de preparação do manipulado (Figura 1, do Anexo) onde constam as matérias-primas a utilizar, os respetivos lotes e validades; características organolépticas e o cálculo do preço de venda (Figura 2, do Anexo); as condições de armazenamento e prazo de validade. Esta ficha, depois de datada e assinada, é arquivada juntamente com uma cópia da receita e do rótulo.

O facto de ter sido responsável pela manipulação desta solução, permitiu que me sentisse mais confiante no meu trabalho.

2.1.4. Farmácia de Celas: uma farmácia dinâmica

As variáveis de *merchandising* como a exposição dos produtos, a sua localização e posição, atraem a atenção do utente. Consequentemente, verifica-se um aumento das suas vendas, promovendo a rotação do *stock*.

O estágio decorreu nos meses de transição de estação, Primavera-Verão e a preocupação em escoar os produtos sazonais, era visível na equipa da Farmácia.

Ensinarão-me que, a forma como os produtos estão dispostos, a “mancha” visual, as campanhas promocionais e a divulgação nas redes sociais, são estratégias eficazes e rentáveis para promover escoamento de produtos.

Dou um exemplo concreto: numa das reuniões *Kaizen*, foi analisada a percentagem de vendas de cada balcão de atendimento. Junto ao balcão menos rentável, estava um expositor

de rebuçados medicinais da marca *Kaiser*[®] importantes para o complemento da medicação, no caso de tosse ou dor de garganta. De seguida analisámos, qual dos balcões de atendimento vendia estes rebuçados medicinais. Verificámos que o balcão com menor percentagem de vendas, era o único que vendia os rebuçados *Kaiser*[®], o que permitiu concluir que se queremos vender um produto sazonal, temos que o dar a conhecer, conduzindo o utente à sua compra.

Esta é uma das razões que me permite concluir que o farmacêutico é um profissional com conhecimentos tão vastos, não só ligados à saúde, como também à gestão da farmácia, assumindo um papel primordial na dinamização de estratégias de vendas de produtos, tais como os sazonais.

Outro ponto relevante e que me faz considerar a Farmácia de Celas uma farmácia dinâmica, é a preocupação constante em querer estabelecer o contacto direto com a população, fora do ambiente receita-medicamento. A título de exemplo, a farmácia foi responsável pela realização de um Rastreio Cardiovascular. Aos estagiários foi permitido assumir um papel central na realização e condução do mesmo, desde a elaboração de um questionário relativo ao estilo de vida do utente, passando pelas medições de glicémia, colesterol, tensão arterial, pulso e perímetro abdominal. No final do questionário, foi calculado o risco cardiovascular e permitiu despistar possíveis problemas iniciais de saúde.

Iniciativas como estas promovem e reforçam a ligação entre o estagiário e o utente.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Plano curricular do MICF

Encontrando-me na reta final da formação académica, concluo que existem lacunas no plano curricular do MICF passíveis de correção.

Refiro-me à grande dificuldade sentida no aconselhamento de preparações de uso veterinário. Por exemplo, sempre que um utente me questionava qual a melhor solução para a desparasitação do seu animal de estimação ou cicatrização de feridas, concluía que não dominava esta área da farmácia.

Adaptar o plano curricular da disciplina de Preparações de Uso Veterinário para uma vertente mais direcionada para a prática da farmácia comunitária seria, na minha opinião, uma mais-valia para futuros farmacêuticos comunitários.

2.2.2. Uso irresponsável do medicamento

Durante o estágio, deparei-me com uma realidade que até então desconhecia: a sociedade não encara os medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) com o devido cuidado.

Arrisco-me a dizer que, rara era a semana, que um utente não me solicitava um antibiótico, argumentando o seu pedido ao dizer “é para ter em casa se for necessário outra vez”.

A minha responsabilidade era alertar os utentes que o uso dos antibióticos deveria ser encarado com precaução e apenas sob prescrição médica.

Era recorrente alguns utentes mostrarem-se céticos em relação ao meu aconselhamento, dizendo que as alternativas por mim apresentadas não seriam efetivas, no seu caso concreto.

Julgo que este tema é uma chamada de atenção para todos os profissionais de saúde, que numa visão conjunta, deveriam lutar pela literacia em saúde contrariando as tendências crescentes das resistências aos antibióticos, este sim, um verdadeiro flagelo da sociedade.

2.2.3. Duração do estágio curricular

O estágio é o apogeu da formação académica, ao fim de quatro anos de teoria. Contudo, sinto que a duração do mesmo é bastante curta.

Encarar o utente e aconselhar, são alguns dos passos que demoram a ser efetuados com alguma segurança e quando adquirir o conforto e o gosto pelo atendimento, o estágio estava a terminar.

Face ao exposto, sou da opinião que componentes práticas direcionadas ao ambiente da farmácia comunitária deveriam ser incorporadas ao longo do plano curricular do MICE, com a realização de estágios nestes estabelecimentos de saúde.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Heterogeneidade de utentes

A Farmácia de Celas localiza-se junto às vias de acesso rápido ao Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra, ao Hospital Pediátrico, *Idealmed* e *CUF Descobertas* Hospital. Graças a esta localização privilegiada, a maior parte dos casos de aconselhamento farmacêutico eram um desafio constante, uma vez que tínhamos utentes de todas as faixas etárias. Como tal, durante as primeiras semanas de estágio, deu-se o maior enfoque no estudo de fluxogramas, manuais e esquemas de aconselhamento farmacêutico.

O aconselhamento deve ser personalizado à pessoa em questão e adaptado às suas necessidades, pois cada utente é único.

O grande à vontade que hoje sinto em aconselhar e responder às necessidades do utente, deve-se à diversidade de utentes que se deslocavam diariamente à Farmácia de Celas.

2.3.2. Formação profissional contínua

É dever do farmacêutico estar em constante desenvolvimento profissional isto é, “*atualização permanente e o desenvolvimento sistemático de conhecimentos, competências e aptidões ao longo da sua vida ativa*”⁴.

Ao longo de quatro meses de estágio, assisti a formações de carácter profissional, iniciativas de laboratórios, como é o caso da *Gedeon Richter*[®], sobre contraceção e acne; da *Edol*[®] sobre olho seco e olho vermelho, situações recorrentes com a chegada da primavera onde surgem as primeiras situações de alergias oculares; da *Cosmética Ativa*[®], marca que abrange *La Roche Posay*[®], *Vichy*[®], *Skinceuticals*[®] e *CeraVe*[®] dando a conhecer a sua gama de proteção solar, tema bastante importante com o arranque da época balnear.

Saliento também uma das formações que, segundo a prática ao longo do estágio, se revelou de extrema importância – Casos Clínicos na Área Veterinária – ministrada pela Associação Nacional das Farmácias.

Estas formações foram essenciais para o preenchimento de algumas lacunas do plano curricular do MICF já supra referenciadas, logo realço a importância destas e a participação nas mesmas.

2.3.3. Serviços disponibilizados

Em abril de 2018, foi aprovada uma nova Portaria⁵ que define os serviços que as Farmácias podem prestar.

A Farmácia de Celas tem uma oferta alargada no que se refere a serviços, sejam consultas de nutrição, podologia ou serviços de estética, realizados por profissionais adequados. Estes serviços podem ser encarados como um exemplo de *cross-selling*, uma vez que estamos a aconselhar um tratamento complementar, relacionado com a necessidade inicial, o que gera valor para o utente e rentabilidade para a farmácia.

2.3.4. Cartão saúde

A Farmácia de Celas dinamiza e tenta rentabilizar o cartão saúde dos seus utentes.

Os produtos de saúde e de bem-estar, medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e os serviços farmacêuticos, podem ser trocados por pontos e ao fim de um determinado número acumulado no cartão há a oferta de produtos, com relevância os produtos cosméticos e de higiene corporal⁶. Considero ser uma boa estratégia para compensar os utentes mais idosos e de classe económico-social mais baixa.

Encaro este cartão como uma oportunidade de fidelizar os utentes, uma vez que o leque de produtos à disposição gera valor àqueles que, por sua vez, sentem-se acarinhados por levar da farmácia, não apenas a sua medicação habitual.

2.4. Ameaças

2.4.1. Informações sobre os encargos descritos na receita eletrónica

A receita eletrónica é atualmente, bem aceite pelos utentes uma vez que permite a compra dos medicamentos de acordo com as suas necessidades. Por outro lado, é vantajosa para as farmácias pois não ocorrem erros na atribuição do plano de comparticipação ou a dispensa de medicação, fora do prazo prescrito pelo médico.

Contudo, estas receitas para além do guia de tratamento, possuem uma secção de “*Informação sobre os Encargos para o Utente*” e é precisamente este ponto que considero uma ameaça para as farmácias.

O facto de constar na receita “*Este medicamento custa-lhe, no máximo, € nn,nn*”, faz com que o utente prepare previamente, o montante que vai gastar na sua medicação.

Devido às constantes atualizações de preços e comparticipações por parte do Estado e não das farmácias, verifica-se no final do atendimento, uma discrepância de valores face ao inicialmente esperado. Estas situações são frequentes e geram revolta ao utente, pois pensa estar a ser enganado. Um problema este, que na maioria das vezes, é alheio à farmácia.

2.4.2. Medicamentos retirados do mercado

Com a realização do estágio, tive a percepção que a retirada de lotes de medicamentos por parte do INFARMED I.P. é uma situação recorrente, no âmbito da farmácia comunitária.

A título de exemplo, em julho de 2018, o INFARMED I.P. ordenou a retirada de vários lotes de medicamentos com a substância ativa valsartan pois o controlo de qualidade indicou a presença de impurezas⁷.

Após o alarme lançado pelos *media*, os utentes prescritos com esta molécula, dirigiram-se à farmácia, questionando a continuidade da sua terapêutica.

Calmamente, expliquei que não deveriam suspender a medicação espontaneamente, pois o risco poderia ser superior ao benefício, podendo desencadear um descontrolo da pressão arterial.

Caso a caso, analisava o lote do medicamento de cada utente e comparava com a lista emitida pelo INFARMED I.P.. Nos casos em que não havia perigo de prosseguir a medicação, dado que o lote não constava na referida lista, os utentes continuavam com a sua medicação. Contudo, caso o lote do medicamento em questão constasse na lista, era meu dever e obrigação, alertar o utente para a possível troca de laboratório do medicamento genérico e caso não se sentisse confortável com a mudança, contactava o seu médico.

São situações como estas que fazem parte da rotina do farmacêutico comunitário e, como tal, devemos estar disponíveis para responder a todo o tipo de questões levantadas, analisando em todos os casos, a relação benefício/risco.

Além disso, estas situações alheias à farmácia têm um impacto negativo nos utentes. Ao ouvirem o alerta emitido pelos canais de comunicação, pensam imediatamente, que a sua medicação só lhes acarreta riscos, acabando por suspender alguns dos seus tratamentos.

2.4.3. Concorrência dos estabelecimentos de venda de MNSRM

A venda de MNSRM fora das farmácias comunitárias constitui, na minha opinião, uma das principais ameaças à saúde pública. Estes estabelecimentos são uma afronta económica às farmácias, pois conseguem adquirir produtos cosméticos e de higiene corporal e MNSRM com preços muito baixos, impraticáveis e inviáveis numa farmácia comunitária.

É urgente avaliar a segurança destes estabelecimentos, pois considero uma ameaça e desvalorização do ato farmacêutico. Com a abertura destes espaços de saúde, há o incentivo da automedicação irresponsável, sem qualquer tipo de aconselhamento farmacêutico.

Dou o exemplo de um utente que me abordou, dizendo que terá comprado numa grande superfície comercial, “uma embalagem de pastilhas para a dor de garganta” e que “não fez efeito”. Perante esta situação, questionei o utente sobre a referida dor de garganta,

aconselhando a melhor solução para o seu caso. Dias mais tarde, o utente retornou à farmácia e agradeceu o cuidado que tive, pois a situação ficou resolvida em poucos dias.

2.4.4. Ceticismo em relação aos medicamentos genéricos

Durante os meses de estágio tive a percepção de uma realidade que até então não tinha consciência: o desconhecimento do que é um medicamento genérico, por parte da sociedade.

Atualmente, com a prescrição por denominação comum internacional (DCI) é dever e obrigação do farmacêutico, esclarecer o utente que pode optar por um medicamento de marca ou medicamento genérico, dizendo que este último, é um medicamento com a mesma substância ativa, forma farmacêutica, apresentação e dosagem em relação ao de marca e só acarreta poupança económica.

No decurso do atendimento, perguntava sempre ao utente se optava pelo medicamento de marca ou genérico e arrisco-me a dizer que 90% dos utentes mostravam preferência pelo de marca, uma vez que “os genéricos não fazem nada”.

Esta desconfiança face aos medicamentos genéricos deve-se ao facto do preço ser significativamente mais baixo comparativamente ao de marca e, ao conselho por parte do médico prescriptor em optar pelo medicamento de marca.

Coube-me a mim desmitificar algumas destas crenças, adaptando sempre o discurso e argumentos com o utente em questão. Explicava o porquê do custo do genérico ser mais baixo e a razão da divergência de preço entre os diferentes laboratórios. Na sequência da minha explicação, a maioria dos utentes mostravam-se recetivos à compra dos medicamentos genéricos.

Optar pelos medicamentos genéricos aumenta a rentabilidade da farmácia com a subida da quota dos genéricos. Em contrapartida, gera poupança ao utente, ao diminuir o seu esforço económico na compra da sua medicação.

3. O Papel do Farmacêutico na Farmácia Comunitária

Refiro, em seguida, alguns dos casos clínicos que suscitaram especial atenção com o decorrer do estágio.

Caso Clínico 1 - Aconselhamento farmacêutico em área veterinária

Um utente solicita o meu aconselhamento para efetuar a desparasitação do seu animal de estimação, um cão de porte grande, da raça *Golden Retriever* pois encontrou algumas pulgas junto à coleira.

Questionei se fazia algum tipo de desparasitação, como coleiras desparasitantes, desparasitação interna ou externa. O utente afirmou que não.

Primeiro, sugeri a realização da desparasitação externa com *Advantix*[®] solução para unção punctiforme para cães com mais de 25kg, uma combinação de imidaclopride e permetrina, capaz de atuar contra as pulgas, carraças, flebótomos, mosquitos, moscas e piolhos, reduzindo o risco de transmissão de doenças, como é o caso da Leishmaniose. Adverti para alguns aspetos importantes: devia repetir o processo de 4 em 4 semanas, colocar a pipeta em *spot* na pele do animal e caso pretenda dar banho, esperar 2 dias após lavagem para administrar a solução⁸.

Para a desparasitação interna recomendei *Drontal*[®] (associação de praziquantel e pirantel) e aconselhei repetir o processo, de 3 em 3 meses.

Além disso, o espaço envolvente do cão também deveria ser descontaminado. Para tal, recomendei *Bolfo casa*[®].

Por último, mas não menos importante, alertei para a importância da desparasitação interna das pessoas que conviviam com o animal, sugerindo *Zentel*[®] (albendazol), um comprimido de toma única.

Caso Clínico 2 - A responsabilidade da indicação farmacêutica

Um utente recorre à farmácia a dizer “quero uma solução rápida para a minha conjuntivite”.

Questionei o utente se tinha acordado com o olho fechado, com secreções ou dor ocular, na qual a resposta foi negativa.

Após observação, conclui que se tratava de uma conjuntivite alérgica sazonal, com olhos vermelhos, lacrimejantes, pálpebras inchadas e muito prurido na zona ocular.

Neste sentido, aconselhei a limpeza da zona ocular com umas toalhetas esterilizadas, *Biotrue Toalhetas*[®], advertindo que era de utilização única e descartável. Seguidamente, com os devidos cuidados, perguntando se era hipertenso, se tinha glaucoma ou outra patologia, aconselhei *Allergodil*[®], cloridrato de azelastina, aplicando uma gota em cada olho, de manhã e à noite.

Os sintomas após limpeza com as toalhetas em conjunto com o colírio deveriam ser controlados, num curto período de tempo.

Caso Clínico 3 - O farmacêutico e o uso responsável do medicamento

Uma utente diz que está com uma infeção urinária. Solicita “uma caixa cinzenta com letras rosa e com 2 saquetas”, na qual tinha tomado meses antes e “resultou imediatamente”.

Conclui que a utente se referia a *Fosfomicina Monuril*[®], antibiótico, que tinha sido prescrito pelo médico. Disse que não lhe iria dispensar, visto ser um antibiótico e poderia não ser o mais indicado para a atual infeção urinária.

Seguidamente, pedi para me caracterizar o que sentia para concluir que tinha uma infeção urinária. Descreveu que tinha dor ligeira ao urinar, que ainda não tinha sangue na urina, tinha a sensação frequente de bexiga cheia e um mal-estar geral.

Após perceber que se trataria de uma possível infeção urinária recorrente, a minha preocupação foi encontrar soluções, que inibissem de imediato, a adesão bacteriana no trato urinário, eliminando microrganismos patogénicos e o aumento da diurese.

Recomendei algumas medidas não-farmacológicas e farmacológicas: beber cerca de 1,5 litros de água diluindo 2 saquetas de chá à base de arando americano e hibisco da *Biolys*[®] e a toma de 2 comprimidos após o pequeno-almoço e ao jantar, de *Advancis UriTabs*[®].

Caso os sintomas perdurassem, adverti para a necessidade de consultar o seu médico.

4. Conclusão

Concluído o estágio curricular, o balanço não poderia ter sido mais positivo. Acabo com a satisfação de dever cumprido e, sobretudo, aprendi que a profissão farmacêutica é das mais gratificantes.

O contacto com o utente, a interação utente-farmacêutico, a desmitificação de crenças em relação aos medicamentos genéricos, a responsabilidade do ato de dispensa de MNSRM e MSRM, caracterizam o dia-a-dia do farmacêutico comunitário.

O farmacêutico é um profissional em constante aprendizagem e é responsável pelo aconselhamento e prevenção de possíveis patologias agudas e/ou crónicas, sendo um elo de ligação com o médico do utente.

É como estagiários que sentimos as nossas maiores fraquezas. O medo inicial e todas as inseguranças vão desvanecendo com a prática que vamos adquirindo durante o estágio. As nossas *soft-skills* são desenvolvidas diariamente, como a capacidade de comunicação e de interação.

O foco do farmacêutico não é o medicamento, mas sim adequar o medicamento para cada utente. Este facto é de extrema importância, uma vez que a farmácia corresponde ao fim da cadeia dos cuidados de saúde e portanto, assumimos a responsabilidade no sucesso da terapêutica.

No entanto, considero haver um grande caminho a percorrer no que se refere à valorização do ato farmacêutico. Espero que num futuro próximo, o farmacêutico tenha um papel central na saúde de todos os portugueses.

Por fim, uma palavra de agradecimento a toda a equipa da Farmácia de Celas que contribuiu para a minha formação como futura farmacêutica e me ensinaram o verdadeiro valor da nossa profissão.

Referências Bibliográficas

1. **ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**, 1998. [Acedido a 1 de julho 2018]. Disponível na Internet: <http://www.ceic.pt/documents/20727/38736/C%C3%B3digo+Deontol%C3%B3gico+da+Ordem+dos+Farmac%C3%A8uticos/0e2861ff-ab1f-4368-b6b8-ed097ba4eda3>
2. **KAIZEN**. [Acedido a 1 de julho 2018]. Disponível na Internet: <https://www.revistasauda.pt/noticias/Pages/Kaizen.aspx>
3. **Medicamentos Manipulados**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: http://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/Medicamentos_Manipulados.aspx
4. **Desenvolvimento Profissional Contínuo**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/formacao-continua/desenvolvimento-profissional-continuo/>
5. **Portaria n.º 97/2018, de 9 de abril. Diário da República, I Série, nº69 (2018)**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/home/-/dre/115006162/details/maximized>
6. **FARMÁCIAS PORTUGUESAS – Saúde**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda>
7. **INFARMED – Recolha de Lotes de Medicamentos contendo Valsartan**. [Acedido a 15 de agosto de 2018]. Disponível na Internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/infarmed/-/journal_content/56/15786/2710606
8. **BAYER® – Advantix®**. [Acedido a 1 de julho de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.advantix.pt/>

Anexo

Figura I – Ficha de Preparação do Medicamento Manipulado

FARMÁCIA DE CELAS, LDA. Direcção técnica: Cont. N.º 500 813 126 Cécilia C. S. C. Correia Dias Mestre Cart. Prof. N.º 10160 Est. de Coselhas, 279 - 3000-125 COIMBRA Tel. 239 484 045 - Tím. 918 752 837 (Jarimbo da Farmácia)		FICHA DE PREPARAÇÃO		
Solução Alcoólica de Ácido Bórico à saturação				
N.º MANIPULAÇÃO (LOTE) 69/2018				
MATÉRIAS-PRIMAS	N.º DO LOTE/VALIDADE	FUNÇÃO	BOLETIM DE ANÁLISE	QUANTIDADE PESADA
Ácido Bórico	L: 17110023 val:04-19	Anti-séptico	-	5g
Álcool Etilíco a 70º	L: 17/0417 val:04-2022	Veículo	-	q.b.p 100mL
PROCEDIMENTO DE MANIPULAÇÃO Conforme método descrito em anexo.				
ACÇÃO FARMACOLÓGICA Anti-séptico para uso auricular/bacteriostático e fungistático.				
CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO – <input checked="" type="checkbox"/> Temperatura Ambiente <input type="checkbox"/> Frio [2º - 5º C] <input checked="" type="checkbox"/> Frasco de vidro bem fechado <input type="checkbox"/> Agitar antes de usar <input checked="" type="checkbox"/> Abrigo da luz <input type="checkbox"/> Recipiente opaco e bem fechado				
PRAZO DE UTILIZAÇÃO – 2 meses após preparação.				
NOME – _____ MORADA _____ NOME DO PRESCRITOR _____				
CONTROLO DO PRODUTO ACABADO				
CARACTERÍSTICAS			RESULTADO	
CARACTERES ORGANOLÉPTICOS (COR, CHEIRO, ASPECTO GERAL, ETC.)			V	
PH			V	
QUANTIDADE/ MASSA/ VOLUME CONFORME PRESCRIÇÃO			V = 100mL	
ANEXOS <input type="checkbox"/> RECEITA MÉDICA <input checked="" type="checkbox"/> ANEXO COM MÉTODO DE PREPARAÇÃO <input checked="" type="checkbox"/> OUTRO Rótulo + validação de pesagem				

Figura 2 – Cálculo do Preço de Venda do Medicamento Manipulado

Tel: 2394846

FARMACIA DE CELAS
 Dra. Cláudia Correia Dias Silvestre Médico:
 Estrada do Coselhas, 279 Utenle:
 3000-125 COIMBRA Solução Alcoólica Ac. Bórico Saturação

Ac. Bórico 1,5 g
 Alcool a 70% qpb 30 mL

CÁLCULO DO PREÇO DE VENDA

MATÉRIAS – PRIMAS

Lote N°3392018 Temp. Ambiente Preparado em: 29-06-18 Válido até: 29-08-18
 ISO EXTERNO Uma dada quantidade Uso Externo/ Uso Auricular
 UNITÁRIAS (S/ IVA) (€)

MATÉRIAS-PRIMAS	EMBALAGEM EXISTENTE EM ARMAZÉM		QUANTIDADE UNITÁRIA	PREÇO	QUANTIDADE A USAR	FACTOR MULTIPLICATIVO	PREÇO DA MATÉRIA-PRIMA UTILIZADA NA PREPARAÇÃO
	QUANTIDADE ADQUIRIDA	PREÇO DE AQUISIÇÃO (S/ IVA)					
Ácido Bórico	30g	0,90 €	1g	0.03	X 5	X 2,2	= 0.33€
Álcool Etilíco 70º	250mL	0,44 €	1mL	0.001	x 100	x 1.6	= 0.26€
					x	x	=
					x	x	=
					x	x	=
SUBTOTAL A							0.59€

HONORÁRIOS DE MANIPULAÇÃO

	FORMA FARMACÉUTICA	QUANTIDADE	F (€)	FACTOR MULTIPLICATIVO	VALOR
VALOR REFERENTE À QUANTIDADE BASE	Solução	100mL	4,98	x 3	=14,94€
VALOR ADICIONAL					
SUBTOTAL B					

MATERIAL de Embalagem

MATERIAL DE EMBALAGEM	PREÇO DE AQUISIÇÃO (S/ IVA)	QUANTIDADE	FACTOR MULTIPLICATIVO	VALOR
Frasco de vidro âmbar 250mL	0.61€	x 1	x 1,2	=0.73€
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
		x	x 1,2	=
SUBTOTAL C				0.73€

P.V.P. p/30ml de frasco com 3 gotas = 22 €

PREÇO DE VENDA AO PÚBLICO DO MEDICAMENTO MANIPULADO	(A + B + C) x 1,3	21,14 €
	+ IVA	1,27 €
	D	22,41 €

DISPOSITIVOS AUXILIARES DE ADMINISTRAÇÃO

DISPOSITIVO	PREÇO UNITÁRIO	QUANTIDADE	VALOR
E			

Preço Final (D + E) 22,41 €

OPERADOR – *José Costa* SUPERVISOR – *R. Teixeira*

RUBRICA DIRECTOR TÉCNICO <i>[Assinatura]</i>	DATA 29/6/2018
---	-------------------

Capítulo II

Relatório do Estágio Curricular

Indústria Farmacêutica



pharmilab

Resumo

O plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) culmina na realização de um Estágio Curricular.

Para além da área clássica do farmacêutico, a farmácia comunitária, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC) possibilita a realização de um estágio noutra área de domínio farmacêutico.

Assim, ao longo de três meses, aprendi e consolidei conhecimentos em Indústria Farmacêutica, com integração na equipa do Controlo de Qualidade da Pharmilab, uma empresa de consultoria especializada em cosméticos, dispositivos médicos e suplementos alimentares.

O presente relatório é escrito sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities e Threats*) fundamentada com pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças sentidas com a realização do estágio, bem como uma avaliação crítica relativa à frequência do estágio, integração da aprendizagem e adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

Palavras-chave: Relatório de Estágio; Controlo de Qualidade; Pharmilab; Análise SWOT.

Abstract

The study plan of the Integrated Master in Pharmaceutical Sciences culminates in the achievement of a Curricular Internship.

In addition to the classical area of pharmaceutical insertion - community pharmacy - the Faculty of Pharmacy of the University of Coimbra, allows the realization, from another internship in another area of pharmaceutical intervention.

So, for three months, I learned and consolidated my knowledge in Pharmaceutical Industry, another area of pharmaceutical domain, integrating Pharmilab's Quality Control team, a consultant specializing in cosmetics, medical devices and food supplements.

This report is written in the form of a SWOT analysis with strengths, weaknesses, opportunities and threats, experienced through the end of the internship, doing a critical assessment of the internship frequency and integration of knowledge, to future professional perspectives.

Keywords: Internship report; Quality Control; Pharmilab; SWOT analysis.

Lista de Abreviaturas

CQ – Controlo de Qualidade

EE – Estudos de Estabilidade

FFUC – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FQ – Físico-químico

IF – Indústria Farmacêutica

IPN – Instituto Pedro Nunes

MICF – Mestrando Integrado em Ciências Farmacêuticas

PAO – *Period After Opening* – Período após abertura

PCHC – Produto Cosmético e de Higiene Corporal

PHL – Pharmilab

SDA – *Sabouraud Dextrose Agar* – Agar *Sabouraud Dextrose*

SRI – *Stain Removal Index* – Índice de Remoção de Nódos

STR – *Stability Test Report* – Relatório do Teste de Estabilidade

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities, Threats* – Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças

TSA – *Trypticase Soy Agar* – Agar de Trypticase de soja

UFC – Unidades de Formação de Colónias

I. Introdução

O atual conteúdo programático do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) oferece uma vasta formação académica e qualifica profissionais capazes de intervir nas mais diversas áreas de domínio farmacêutico.

Neste âmbito e de modo a concluir a minha formação, tive oportunidade de realizar um estágio de três meses em Indústria Farmacêutica (IF), mais especificamente na Pharmilab (PHL), uma empresa de consultoria regulamentar e de controlo de qualidade que atua no setor dos cosméticos, dispositivos médicos e suplementos alimentares¹.

A PHL é uma empresa inserida no Instituto Pedro Nunes (IPN), em Coimbra, uma instituição sem fins lucrativos, que promove a inovação e progresso tecnológico².

Ao alcance do consumidor temos atualmente inúmeros Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal (PCHC) com características e funções muito díspares entre si e um público-alvo muito vasto, sendo por isso necessário cumprir todos os requisitos legais e assegurar a qualidade do produto.

Nesta medida, integrei a equipa laboratorial do Controlo de Qualidade (CQ) com foco nos PCHC que se definem por ser *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”*³.

O estágio foi realizado sob orientação da Dra. Mariana Morgado dos Santos e restante equipa.

Em seguida, será apresentada uma análise SWOT (do inglês *Strenghts*, *Weaknesses*, *Opportunities* e *Threats*) destacando com a realização do estágio, os pontos fortes e os pontos fracos, numa dimensão interna e as oportunidades e ameaças, numa dimensão externa.

A análise SWOT realizada é uma análise crítica relativa à frequência do estágio, integração da aprendizagem e adequação do MICF às perspetivas profissionais futuras.

2. Análise SWOT

Dimensão Interna	
Pontos Fortes	Pontos Fracos
Empresa inserida no IPN; Diversidade dos produtos em análise; Forte componente laboratorial do MICF; Trabalho técnico/laboratorial realizado.	Curto período de estágio; Escasso contacto com outras áreas de domínio farmacêutico; Imprevisibilidade de receção e aquisição de produtos.
Dimensão Externa	
Oportunidades	Ameaças
Experiência na área do controlo de qualidade de PCHC; Formação interna de acordo com a ISO 11930:2012; Competências em equipamentos e ferramentas informáticas.	Dependência de empresas subcontratadas; Inserção de profissionais de outras áreas científicas.

2.1. Pontos Fortes

2.1.1. Empresa inserida no IPN

Em fevereiro de 2018, o IPN foi considerado a quinta melhor incubadora de base universitária do mundo⁴ o que permitiu à PHL, direta e indiretamente, ser reconhecida internacionalmente e ganhar a confiança quer dos atuais, quer dos futuros clientes, situação visível no laboratório que integrei, dado o aumento de visitas por parte dos clientes após este reconhecimento.

Graças a este contacto laboratório-cliente, o volume de trabalho no laboratório do CQ aumentou, obrigando a uma planificação mais estratégica por forma a dar resposta às mais diversas solicitações, no menor tempo possível.

2.1.2. Diversidade dos produtos em análise

No decorrer do estágio, tive a oportunidade de trabalhar com produtos para além dos PCHC, como detergentes da roupa, detergentes e desodorizantes para a máquina de lavar louça e alguns dispositivos médicos.

Esta diversidade de produtos em análise foi uma experiência bastante enriquecedora, pois são produtos com os quais não estamos habituados a trabalhar ao longo da formação académica. Como tal, nem sempre existiam registos dos protocolos laboratoriais específicos para cada produto. Assim, procedia a pesquisas para a elaboração de protocolos específicos para cada PCHC em análise, o que permitiu enriquecer o meu conhecimento em relação às características físico-químicas dos diferentes produtos.

2.1.3. Forte componente laboratorial do MICF

A fácil compreensão dos protocolos e execução de todos os testes analíticos por mim realizados deveu-se à forte componente prática do atual programa curricular do MICF, nomeadamente as análises físico-químicas, hidrológicas, toxicológicas e microbiológicas.

2.1.4. Trabalho técnico/laboratorial realizado

Os principais ensaios de CQ realizados no decorrer do meu estágio serão, a seguir, descritos:

i. Testes de performance

Os testes de *performance* possibilitam a comparação e avaliação do desempenho dos diferentes PCHC. Estes estudos são realizados entre o produto proposto pelo cliente e os produtos de marca e/ou concorrentes, já inseridos no mercado. No final, o cliente tem resposta às suas questões de acordo com a comparação de parâmetros físico-químicos, parâmetros microbiológicos e avaliação em uso simulado, dos diferentes produtos em análise⁵.

No que se refere aos parâmetros físico-químicos (FQ) é avaliado o aspeto, a cor, o odor, o pH, a viscosidade, a densidade, a massa média; se apropriado, o conteúdo em voláteis e a percentagem do extrato seco, o conteúdo em tensioativos aniónicos e anfotéricos, a dosagem do oxigénio ativo, o teor em cloretos e o teor em glicerina.

Durante o ciclo de vida de um PCHC há risco de contaminação microbiológica. Para garantir a qualidade do produto são realizados ensaios microbiológicos, segundo contagem de bactérias mesófilas após 2/3 dias de incubação, a 30-35°C e de fungos e leveduras durante 4/5 dias, a 20-25°C.

Se os resultados obtidos estiverem dentro dos critérios de aceitação estipulados para o limite microbiológico, ou seja, menos de 10 unidades de formação de colónias (UFC), o produto não acarreta risco microbiológico.

Por fim, é realizada uma avaliação em uso simulado, com a avaliação da funcionalidade da embalagem do produto, a sensibilidade durante e após a aplicação, bem como a avaliação do seu perfume na aplicação e após 12 horas, 24 horas e 48 horas.

ii. Estudos de Estabilidade

Os estudos de estabilidade (EE) permitem averiguar a existência de alterações da qualidade do produto ao longo do tempo, sob influência de diferentes fatores: a temperatura, a humidade e a exposição à luz, permitindo estabelecer o prazo de validade após a abertura (PAO) e a determinação das condições de armazenamento adequadas⁶.

Inicialmente, é realizada a amostragem dos diferentes produtos; seguidamente, são colocados em diferentes condições e temperaturas – 5°C, 25°C e 40°C –, durante 3 meses.

São realizadas análises contínuas ao longo do tempo, nomeadamente à quarta, oitava e décima segunda semana (Tabela I, do Anexo)⁷.

Se a embalagem primária for translúcida, então o produto requer ensaio *Dark Window* isto é, o seu armazenamento em diferentes ambientes: na presença de luz (*Window*) e outro na ausência de luz (*Dark*) de maneira a concluir o seu impacto, nas características organolépticas do produto (Figura 1, do Anexo).

No teste de *stress*, o produto em análise é sujeito a condições de *stress* extremo, com recurso a uma centrífugadora, a 3000 rpm, durante 30 minutos. No final, as alterações verificadas são sujeitas a registo.

Decorridos 3 meses dos estudos de estabilidade, é realizado o relatório final – o *Stability Test Report* (relatório do teste de estabilidade) – com todos os estudos efetuados e documentado em fotografia, todas as alterações visíveis ao longo do tempo.

Caso seja necessário, nesse mesmo relatório, são mencionadas algumas sugestões de alterações no rótulo do produto (Figura 2 e 3, do Anexo).

iii. Ensaio Microbiológicos

No início e final dos EE, são realizados estudos de microbiologia geral. É feita a contagem de bactérias mesófilas, fungos e leveduras, através do método de sementeira em profundidade. Esta técnica é efetuada em meios nutritivos não seletivos, tais como em agar tripticase de soja (TSA) e agar *sabouraud* dextrose (SDA).

Para além dos ensaios de microbiologia geral, são também efetuados estudos de microbiologia específica, recorrendo ao método de espalhamento à superfície em meios seletivos: Cetrimida para *Pseudomonas aeruginosa*; Baird Parker para *Staphylococcus aureus*; MacConkey para *Escherichia coli*; e SDA para *Candida albicans* e *Aspergillus brasiliensis*.

No final, tal como nos EE, efetua-se a contagem de UFC e concluímos se os resultados obtidos estão dentro dos critérios de aceitação estipulados para o limite microbiológico, isto é, <10 UFC.

2.2. Pontos Fracos

2.2.1. Curto período de estágio

Ao longo de 3 meses, executei os mais variados trabalhos. Contudo, não tive a possibilidade de os finalizar, pois os testes de *performance* e EE requerem tempo e, estes últimos têm duração de 3 meses.

Teria sido benéfico acompanhar a conclusão destes estudos, colocando o estagiário mais à vontade para a realização do *Stability Test Report*.

2.2.2. Pouco contacto com outras áreas de domínio farmacêutico

A Indústria Farmacêutica não se cinge apenas ao sector do CQ pelo que seria vantajoso, uma passagem pelos outros setores como é o caso da Garantia e Gestão da Qualidade, uma das áreas em grande expansão da PHL. Apesar do breve contacto com este setor, restringiu-se apenas, às revisões dos métodos analíticos internos, dado que afeta diretamente o procedimento laboratorial.

Uma outra área forte e sólida da PHL é a de Assuntos Regulamentares, que possui uma equipa constituída apenas por Farmacêuticos.

Assim, gostaria de ter tido um contacto mais próximo com estas duas áreas, ficando com uma noção da intervenção farmacêutica nestes campos e, além disso, do ciclo de vida de um PCHC, desde o seu controlo de qualidade, regulamentação e colocação no mercado.

2.2.3. Imprevisibilidade de receção e aquisição de produtos

Os estudos de *performance* são realizados entre o produto proposto pelo cliente e os produtos de marca e/ou concorrentes, já inseridos no mercado.

Um grande número de produtos para teste são de origem internacional, logo estão sujeitos a atrasos, quer no envio, quer no transporte, o que impede o início dos estudos, no prazo estipulado.

Esta situação acabou por afetar o meu trabalho no laboratório, uma vez que todos os testes têm a sua planificação e duração e, um atraso de apenas 1 ou 2 dias na receção dos produtos, afeta toda a planificação e logística planeada.

2.3. Oportunidades

2.3.1. Experiência na área do controlo de qualidade de PCHC

O CQ de qualquer IF não se baseia apenas nos ensaios organoléticos e FQ. Abrange um conjunto de atividades com a finalidade de assegurar a qualidade necessária, não comprometendo a segurança do produto.

A oportunidade de estagiar numa área diferente do foco principal da formação académica – o medicamento – foi uma mais-valia, uma vez que a área dos cosméticos e dispositivos médicos tem ganho cada vez mais relevo na IF.

2.3.2. Formação interna de acordo com a ISO 11930:2012

O *Challenge test* é um dos ensaios realizados com igual relevância no contexto do CQ. Este teste, também conhecido por “Teste do Desafio dos Conservantes” é efetuado nos PCHC, devido à sua elevada composição em conservantes. Baseia-se na contaminação intencional microbiológica, com o objetivo de avaliar a eficácia desses mesmos conservantes⁸.

Tive a oportunidade de efetuar uma formação interna, durante 2 meses, dirigida à equipa laboratorial da PHL. O objetivo desta formação foi instruir a equipa, para a realização do *Challenge test* segundo a norma ISO 11930:2012 e não pela Farmacopeia Europeia, permitindo dar resposta às diversas exigências dos clientes, com maior rigor e certificação.

2.3.3. Aquisição de competências em equipamentos e ferramentas informáticas

Durante a realização dos ensaios laboratoriais, o tratamento de dados era realizado de acordo com um programa informático, definido *a priori*.

Por exemplo, a PHL foi requisitada para efetuar estudos de *performance* de detergentes em pó para a máquina de lavar roupa. Um dos testes exigido pelo cliente foi a avaliação da capacidade de remoção de nódoas específicas. Para tal, foi preparado um set de nódoas (Figura 4, do Anexo), sujeito a 3 lavagens cumulativas, com o mesmo detergente em pó. No final das lavagens verificámos ter 5 set de nódoas, lavados com 5 detergentes em pó diferentes: T I

(*target*), MPI (Marca Própria), C1, C2 e C3 (três marcas diferentes de detergentes em pó, inseridos no mercado) (Figura 5, do Anexo).

O registo dos valores deste ensaio foram efetuados com recurso a um espectrofotómetro colorimétrico. Ora, nunca tinha tido contacto com este equipamento, o que me obrigou a estudar e a perceber as suas funcionalidades, adquirindo competências para o seu correto manuseio.

Seguidamente, estas medições foram tratadas de acordo com o programa informático, específico do espectrofotómetro colorimétrico, obtendo o ΔE – diferença total de cor entre o *Standard* (Figura 4, do Anexo) e as *Samples* (Figura 5, do Anexo).

Depois de efetuadas todas as medições, os dados foram extraídos do programa informático para uma folha de cálculo de *Excel*[®], obtendo para cada set o SRI – Índice de Remoção de Nódos (Figura 6, do Anexo).

O facto de cada protocolo possuir uma ferramenta informática específica e um equipamento que, até então, não tinha tido contacto, permitiu adquirir versatilidade perante diferentes situações.

2.4. Ameaças

2.4.1. Dependência de empresas subcontratadas

A PHL é contratada para efetuar certos ensaios laboratoriais específicos que, por vezes, não tem capacidades físicas para dar resposta a essas solicitações. Assim, procede à subcontratação de ensaios a outras empresas. Ensaio estes, como o teor de álcool dos desodorizantes em *spray*, do doseamento da ureia em cremes hidratantes corporais, bem como o teor de zeólitos dos detergentes em pó para a máquina de lavar a roupa.

Este facto faz com que a PHL fique dependente da empresa subcontratada, conduzindo a atrasos na conclusão dos relatórios finais, sobrecarregando o nosso trabalho no laboratório.

2.4.2. Inserção de profissionais de outras áreas científicas

Apesar da equipa da PHL ser maioritariamente constituída por farmacêuticos, no decorrer do meu estágio, fui acompanhada por um profissional fora da área de saúde. Considero este facto uma ameaça, pois demonstra que as tarefas laboratoriais não são específicas para o farmacêutico e este, pode ser substituído por outros profissionais, sem formação académica na área.

3. Conclusão

Com a crescente competitividade e aumento de alunos recém-mestres graduados nas mais variadas Instituições de Ensino Superior, a Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra assume um papel fulcral, ao possibilitar que os seus alunos realizem um estágio curricular noutras áreas de atuação farmacêutica.

A oportunidade de estagiar na PHL, permitiu desenvolver capacidades tanto pessoais como profissionais, ganhar responsabilidade, autonomia, gestão de tempo e foco no objetivo.

O farmacêutico na IF assume as mais diversas funções que vão desde a aquisição de matérias-primas, a gestão e garantia da qualidade em todos os passos, até a certificação da qualidade e segurança do produto em questão.

Deste modo, saí fora da zona de conforto do farmacêutico que é o medicamento, e apliquei todos os conhecimentos adquiridos noutra ferramenta de trabalho – os PCHC – presentes nos mais variados espaços de saúde.

A realização deste estágio fez com que eu, futura farmacêutica, tivesse outra perspetiva do mercado de trabalho, outra realidade da rotina empresarial e industrial e sobretudo, conhecer o valor do farmacêutico, em todas as suas ações.

O balanço final foi bastante positivo, dado o *feedback* obtido no final do estágio. Senti que executei um trabalho útil, produtivo e vantajoso para a PHL, resultando em concretização pessoal e profissional.

Referências Bibliográficas

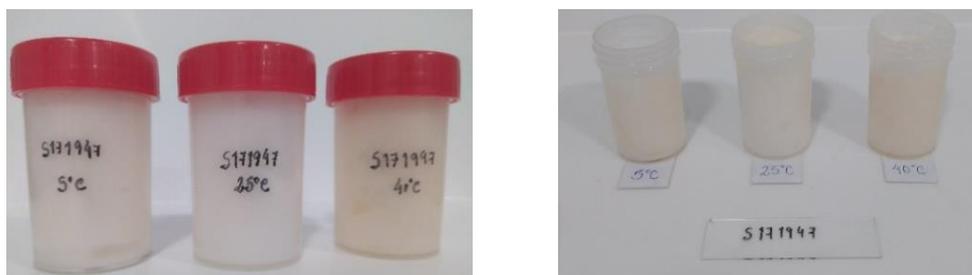
1. **Pharmilab.** [Acedido a 24 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.pharmilab.eu/>
2. **Instituto Pedro Nunes.** [Acedido a 24 de março de 2018]. Disponível na Internet: <https://www.ipn.pt/>
3. **INFARMED – Cosméticos.** [Acedido a 24 de março de 2018]. Disponível em: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
4. **UBI AWARDS.** [Acedido a 25 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://ubiglobal.com/revealed-worlds-top-university-linked-business-incubators-accelerators-17-18/>
5. **Testes de Desempenho do Produto.** [Acedido a 25 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://www.sgs.pt/pt-pt/consumer-goods-retail/cosmetics-personal-care-and-household/cosmetics-and-personal-care/performance-and-claim-support/product-performance-testing>
6. **CARVALHO, F.; MORENO, S. - Estudos de Estabilidade e Prazos de Validade de Produtos Farmacêuticos.** Boletim do Centro de Informação do Medicamento, 2012. [Acedido a 25 de março de 2018]. Disponível na Internet: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.101_estudos_de_estabilidade_e_prazos_de_validade_de_produtos_farmacuticos_novos_farmacos_antiepileticos_e_anticonvulsivantes_15802110335a12f052bf551.pdf
7. **ANVISA – Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos. 1ª Edição, 2004.** [Acedido a 25 de março de 2018]. Disponível na Internet: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Gu%C3%ADa+de+Estabilidad+de+Productos+Cosm%C3%A9ticos/dd40ebf0-b9a2-4316-a6b4-818cac57f6de>

Anexo**Tabela I** – Planificação dos Estudos de Estabilidade

	5°C	25°C	40°C
Dia 1		Avaliação de parâmetros FQ, teste de stress e ensaios microbiológicos	
Dia 28	Avaliação de parâmetros FQ	Avaliação de parâmetros FQ	Avaliação de parâmetros FQ
Dia 56	Avaliação de parâmetros FQ	Avaliação de parâmetros FQ	Avaliação de parâmetros FQ
Dia 84		Avaliação de parâmetros FQ e ensaios microbiológicos	Avaliação de parâmetros FQ e ensaios microbiológicos

Figura 1 – Registo fotográfico do ensaio *Dark Window*

À esquerda, produto conservado na ausência de luz (*dark*) e à direita armazenado conservado na presença da luz (*window*). Alterações organoléticas perfeitamente perceptíveis na presença de luz. Rótulo do produto com menção: “Conservar em local ao abrigo da luz”.

Figura 2 e 3 – Registo fotográfico das alterações dos produtos no decorrer dos EE

À esquerda, alterações observadas e registadas no produto com ID laboratorial S171947 à 8ª semana de EE. À direita, o mesmo produto, no final de EE. Registo fotográfico incorporado no *Stability Test Report*. No rótulo, a menção “Conservar em local seco, à temperatura ambiente e ao abrigo da luz”.

Figura 4 – Set de nósdoas



Cada set tinha 15 nósdoas diferentes, simulando as nósdoas mais comuns no dia-a-dia.

Assim, da esquerda para a direita e de cima para baixo, as nósdoas simuladas são de vinho, molho de tomate, comida de criança, molho de carne, sangue, molho de batatas, sumo de maçã, molho de salada, chocolate, maionese, relva, gordura, batom e óleo, produzidas pelo laboratório A.I.S.E. - *The International Association for Soaps, Detergents and Maintenance Products*.

Figura 5 – Set de nósdoas após 3 lavagens cumulativas com o detergente MPI



Figura 6 – Documento Excel® extraído do sistema informático do espectrofotómetro colorimétrico e cálculo do SRI.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
1	Color Simulation	Name	L*	a*	b*	ΔL^*	Δa^*	Δb^*	ΔE^*_{ab}	ΔE		% SRI	% 100-SRI
2	#FF313236	Nódoa	20 840	0,330	-2 680	--	--	--	--	--			
3	#FFF5F6F4	Branco	96 852	-0,217	0,503	76 012	-0,547	3 183	76 080	78,0880			
4	#FF37393E	MPI	24 224	-0,369	-3 395	3 384	-0,699	-0,715	3 528	2,6090		96,67%	3,33%
5	#FF3C4045	T1	26 945	-0,475	-4 063	6 105	-0,805	-1 383	6 311	4,7680		93,89	6,11%
6	#FF3F4349	C1	28 401	-0,400	-4 188	7 561	-0,730	-1 508	7 744	5,9160		92,41%	7,59%
7	#FF3B3E44	C2	26 350	-0,392	-4 162	5 510	-0,722	-1 482	5 752	4,3240		94,46%	5,54%
8	#FF3A3E43	C3	26 062	-0,383	-3 972	5 222	-0,713	-1 292	5 426	4,0730		94,78%	5,22%

Capítulo III

Revisão Bibliográfica

“O Stress Oxidativo e o Envelhecimento da Pele”



Fonte: Evgeny Atamanenko

Resumo

O envelhecimento da pele é um processo biológico universal desencadeado por fatores extrínsecos e intrínsecos.

O excesso de espécies reativas de oxigénio e a incapacidade de resposta do sistema de defesa do organismo, designada capacidade antioxidante, origina um desequilíbrio, resultando o *stress* oxidativo na pele.

Como tal, há um crescente interesse por abordagens preventivas dos efeitos fisiológicos provocados pelo envelhecimento da pele, como o aparecimento de rugas, manchas, perda de elasticidade e firmeza.

Nesta perspetiva, na presente revisão bibliográfica será descrito o mecanismo do envelhecimento da pele, tendo o *stress* oxidativo um papel central neste processo e a explicação de algumas abordagens preventivas face ao mesmo, tendo como base ingredientes ativos das plantas.

Palavras-chave: envelhecimento da pele, *stress* oxidativo, ingredientes ativos de plantas.

Abstract

Skin aging is an universal biological process triggered by extrinsic and intrinsic factors.

The excess of reactive oxygen species and the inability of response to the body's defense system, called antioxidant capacity, causes an imbalance resulting in oxidative stress on the skin. As such, there is a growing interest in preventive approaches to the physiological effects of skin aging, such as the appearance of wrinkles, blemishes, loss of elasticity and firmness.

In this perspective, the present literature review will describe the mechanism of skin, with oxidative stress having a central role in this process and the explanation of some preventive approaches to it based on active plant ingredients.

Keywords: skin aging, oxidative stress, active plant ingredients.

Lista de Abreviaturas

- 8-OHdG-8-Oxo-2'-deoxyguanosine** – 8-hidroxi-2-deoxiguanosina
- Δ -6-desaturase** – delta-6-desaturase
- ADN** – Ácido Desoxirribonucleico
- ARE** – *Antioxidant Response Element* – Elemento de Resposta Antioxidante
- AP-1** – *Activator protein 1* – Ativador proteico I
- BBI** – *Bowman-Birk Inhibitor* – Inibidor de Bowman-Birk
- EC** – (-)-*epicatechin* – (-)-epicatequina
- ECG** – (-)-*epicatechin-3-gallate* – (-)-epicatequina-3-galható
- EGC** – (-)-*epigallocatechin* – (-)-epigalhocatequina
- EGCG** – (-)-*epigallocatechin-3-gallate* – (-)-epigalhocatequina-3-galható
- EGF** – *Epidermal Growth Factor* – Fator de crescimento epidérmico
- EGFR** – *Epidermic Growth Factor Receptor* – Recetor do fator de crescimento epidérmico
- EKR** – *Extracellular Signal-Regulated Kinase* – Cinase regulada por sinal extracelular
- ER** – α -*Estrogen receptor alfa* – Recetor alfa de estrogénio
- ER** – β – *Estrogen receptor beta* – Recetor beta de estrogénio
- FPS** – Fator de proteção solar
- HO-1** – Heme Oxigenase-1
- IL-1** – Interleucina-1
- IL-6** – Interleucina-6
- Keap-1** – *Kelch-like ECH-associated protein 1*
- MMP** – *Matrix Metaloproteinase* – Metaloproteinase da matriz
- MAPK** – *Mitogen-activated Protein Kinase* – Proteína-cinase ativada por mitogénios
- NF- κ B** – *Nuclear Factor κ B* – Fator Nuclear kappa B
- Nrf2** – *Nuclear factor erythroid-2-related factor 2* – Fator Nuclear Eritróide 2
- PAR-2** – *Protease activated receptor 2* – Recetor Ativador de Protease do tipo II
- PGC-1 α** – *Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha* – Co-ativador I α do recetor ativado por proliferadores do peroxisoma gama
- ROS** – *Reactive Oxygen Species* – Espécies Reativas de Oxigénio
- RPTP-k** – *Receptor-like protein tyrosine phosphatase kappa extracellular* – Recetores da proteína-tirosina fosfatase-kappa
- SOD** – Superóxido dismutase
- SIRT** – *Sirtuins* – Sirtuínas

STI – *Soybean Trypsin Inhibitor* – Inibidor de Tripsina de Soja

SVCT – Sodium Vitamin C Cotransporters

TIM – *Tissue Inhibitor of Metalloproteinases* – Inibidores Teciduais de Metaloproteinases

TGF- β – *Transforming Growth Factor β* – Fator Transformador do Crescimento β

TRP-1 – *Tyrosinase-related Protein-1* – Proteína Tirosinase-1

TRP-2 – *Tyrosinase-related Protein-2* – Proteína Tirosinase-2

UV – *Ultraviolet* – Ultravioleta

UVA – *Ultraviolet-A* – Ultravioleta A

UVB – *Ultraviolet-B* – Ultravioleta B

VEGF – *Vascular Endothelial Growth Factor* – Fator de crescimento do endotélio vascular

I. Introdução

O envelhecimento é um processo biológico, universal, progressivo e dinâmico, ocorrendo modificações morfológicas, bioquímicas e funcionais¹.

É na pele que o processo de envelhecimento é mais visível, com a perda de elasticidade, xerose, aparecimento de rugas e despigmentação. Sendo um fenómeno natural é influenciado por fatores extrínsecos e intrínsecos que podem acelerar o processo de envelhecimento².

Com o envelhecimento atenuam-se os processos vitais de reparação celular, com diminuição da atividade enzimática, modificações no metabolismo e alterações nas estruturas da pele. Uma das consequências destas modificações resulta na perturbação do equilíbrio entre oxidantes e sistemas biológicos de antioxição, a favor dos primeiros, dada a incapacidade dos sistemas biológicos para neutralizar os intermediários reativos das oxidações e/ou reparar os danos decorrentes - *stress oxidativo*^{3,4}.

Nos últimos anos temos vindo a assistir ao crescente interesse dos consumidores por produtos cosméticos capazes de exercer ações protetoras e retardar o processo de envelhecimento da pele. Além disso, os consumidores também mostram crescente preferência por ingredientes naturais em particular os de origem vegetal. Pela sua diversidade os extratos e/ou metabolitos de plantas podem ser usados em formulações cosméticas, com efeitos sobre o tecido cutâneo, tais como efeitos antioxidantes, fotoprotetores, despigmentantes, hidratantes e esfoliantes^{3,5}.

No presente trabalho serão apresentadas algumas das abordagens que valorizam ingredientes ativos de origem vegetal para formulação de cosméticos retardadores do envelhecimento da pele.

2. A Pele

2.1. Estrutura e funções

A pele é um órgão multifuncional bastante complexo, resistente e flexível. Possui recetores importantes, intervindo na síntese de proteínas, na regulação térmica e na regulação hemodinâmica de acordo com os estímulos provenientes do meio externo³.

A sua inervação e vascularização permitem ter um papel central na proteção e reparação, estando intimamente ligada ao sistema nervoso e imunitário.

Sendo um órgão complexo, a pele possui diversas camadas: epiderme, derme, hipoderme e os anexos cutâneos, como se representa na Figura 1⁶.

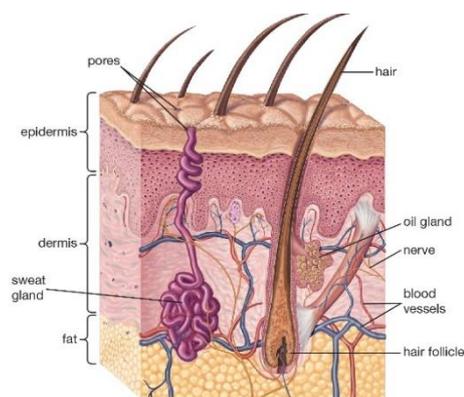


Figura 1 – Representação esquemática da estrutura da pele (Figura retirada de <https://www.britannica.com/science/human-skin?oasmId=2027> [Acedido a 10 de julho 2018]).

A **epiderme**, a estrutura mais externa da pele, possui um filme hidrolipídico constituído por ceramidas, colesterol, ceras, esqualeno, ácidos gordos, triglicéridos, bem como água, cloreto de sódio, potássio, ureia, aminoácidos, vitaminas D e E e glucose. A composição deste manto hidrolipídico é variável com a idade e é responsável pela hidratação e proteção da pele face aos fatores externos e internos a que está sujeita^{3,6}.

Cerca de 85% das células da epiderme são queratinócitos, células com capacidade embrionária, que se mantêm em constante multiplicação, responsáveis pela estratificação da epiderme em quatro camadas diferentes – a camada córnea, a camada granulosa, a camada filamentosa e a camada basal. Os queratinócitos são as células produtoras de queratina, uma proteína insolúvel, resistente às alterações de pH e de temperatura³.

As restantes células da epiderme são os melanócitos, as células de *Langerhans* e as células de *Merckel*. Nos melanócitos ocorre a síntese e deposição de melanina, especificamente nos melanossomas, onde a tirosinase, enzima chave da produção de melanina, tem expressão máxima; as células de *Langerhans* são imprescindíveis para o reconhecimento e deteção de corpos estranhos, como bactérias e vírus que penetram na epiderme; as células de *Merckel* intervêm na inervação da pele e são essenciais para a formação das sensações tácteis^{3,6}.

A **derme** é constituída, em grande parte, por fibras de colagénio e fibras de elastina, sintetizadas pelos fibroblastos dérmicos, conferindo resistência e elasticidade à pele. O espaço entre as células, denominado por matriz extracelular, é constituído por glúcidos complexos, os glicosaminoglicanos tais como o ácido hialurónico, com capacidade de reter a água³.

A camada dérmica contém compostos importantes tais como, as metaloproteinases da matriz (MMP), os inibidores tecidulares de metaloproteinases (TIM) e elastase, enzimas importantes no processo de envelhecimento. As MMP estão localizadas tanto nos queratinócitos da epiderme, como nos fibroblastos da derme e a sua expressão é induzida pela radiação ultra-violeta (UV)⁷.

A **hipoderme** é um tecido rico em células adiposas – os adipócitos – que, pela reserva lipídica, constituem um manto protetor contra as variações de temperatura e agressões a que a pele pode estar exposta⁶.

Os **anexos cutâneos** englobam as glândulas sudoríparas, os folículos pilossebáceos e as unhas. Têm funções de nutrição, termorregulação, drenagem de metabolitos pelo sistema venoso e linfático e funções de defesa.

3. O Envelhecimento da Pele

3.1. Principais fatores desencadeantes do envelhecimento da pele

O envelhecimento cutâneo é um fenómeno complexo e dependente de fatores – extrínsecos e intrínsecos podem acelerar os processos de degradação estrutural^{3,8}.

3.1.1. Fatores extrínsecos

O principal fator externo para o envelhecimento prematuro da pele é a exposição à radiação solar acumulada e desprotegida³.

Cerca de 80% do envelhecimento é proporcionado pelos efeitos acumulativos da incidência de radiação de comprimentos de onda curtos, na gama do ultravioleta B (UVB) (280-320 nm) que penetram na camada epidérmica e radiação de comprimentos de onda longos, os ultravioleta A (UVA) (320-400 nm) que, penetrando a derme, provocam queimaduras, danos do tecido conjuntivo dérmico, inflamação e imunossupressão^{9,10,11}.

Este conjunto de eventos caracteriza o processo do fotoenvelhecimento, com rutura da matriz dérmica extracelular, perda de elasticidade, formação de telangiectasias, aparecimento de rugas e pigmentação irregular e até mesmo de melanomas e de cancros cutâneos².

Para além da radiação solar, as dietas hipercalóricas e a obesidade, o consumo excessivo de álcool e a exposição ao tabaco, são fatores também relevantes para o envelhecimento prematuro da pele².

3.1.2. Fatores intrínsecos

Independentemente de fatores externos, o envelhecimento natural da pele, lento, espontâneo, progressivo e cumulativo é resultante de fatores intrínsecos que induzem alterações morfológicas e estruturais na pele. Os processos vitais de proteção e de regeneração são atenuados, com o conseqüente aumento dos efeitos deletérios dos radicais livres e das alterações da estrutura da pele e dos anexos cutâneos. Assim, o manto

hidrolipídico diminui, resultado da perda de lípidos, ceramidas e do cimento intracelular. O aporte nutritivo é interrompido, dado o achatamento da junção dermo-epidérmica. O número de células *Langerhans* decresce, comprometendo as defesas imunitárias da pele. As fibras de colagénio dérmicas insolubilizam-se, ficando compactas. As fibras elásticas engrossam e formam aglomerados amarelados, visíveis na epiderme. Há diminuição dos glicosaminoglicanos o que provoca a perda de tonicidade mecânica.

A nível pigmentar ocorrem também alterações, como o aparecimento de manchas hipopigmentadas por redução do número de melanócitos ou, pelo contrário, o aparecimento de manchas hiperpigmentadas, por disrupção na síntese de melanina.

Nas mulheres, o envelhecimento da pele é um processo mais acelerado do que no homens, devido à diminuição dos níveis de estrogénio associados à menopausa, que afetam a homeostasia da pele com o aumento da perda de água transepidérmica^{3,7,10,12,13,14}.

3.2. Mecanismos do Envelhecimento da Pele

3.2.1. O stress oxidativo

A homeostasia celular é assegurada pelas vias enzimáticas intrínsecas, moduladoras do estado redução-oxidação e pela presença de antioxidantes¹³.

A mitocôndria é responsável pela manutenção do funcionamento normal da célula. Do metabolismo aeróbio, nomeadamente da cadeia transportadora de eletrões, resultam radicais livres e outras espécies reativas de oxigénio (ROS)¹⁵.

Os radicais livres são espécies químicas, altamente reativas, caracterizadas por possuírem um ou mais eletrões desemparelhados, consequência de cisões moleculares homolíticas. Dada a elevada reatividade, estes radicais desencadeiam reações oxidativas sobre macromoléculas, como lípidos, proteínas ou ácidos nucleicos, com formação de novos radicais e de produtos de degradação das macromoléculas, com comprometimento da respetiva função¹⁶.

Os radicais livres são espécies de vida curta que reagem rapidamente com o oxigénio (O_2) convertendo-o, na cadeia transportadora de eletrões, em espécies reativas de oxigénio (ROS), como o anião superóxido (O_2^-), o radical hidroxilo ($OH\cdot$), o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) ou o oxigénio singuleto (1O_2), com elevado potencial oxidante^{4,16}.

A produção endógena de ROS é equilibrada pelas defesas antioxidantes da célula, enzimas, tais como a superóxido dismutase (SOD), a catalase ou a glutatião peroxidase, ou compostos não enzimáticos, tais como as vitamina C e E, polifenóis e carotenóides^{4,13}.

Para além das espécies reativas de oxigénio, há geração de espécies reativas de nitrogénio resultantes de reações do óxido nítrico (NO) com radicais livres. Falamos do caso do

peroxinitrito (ONOO^-) formado por reação do radical livre superóxido (O_2^-) com o radical livre NO :

O ONOO^- é um oxidante extremamente reativo capaz de desencadear reações de oxidar proteínas, ácidos nucleicos e lípidos e, conseqüentemente, acelerar o processo de envelhecimento^{2,12}.

A produção celular de ROS é considerada “*the dark side of metabolism*” –: se não forem neutralizados pelo sistema antioxidante endógeno, poderão oxidar ligações nas membranas lipídicas polinsaturadas, reagir com o ADN mitocondrial e nuclear e promover a oxidação das proteínas o que compromete as suas estruturas e atividades¹⁷.

Os ROS não são apenas agentes de *stress* celular oxidativo como também têm impacto na sinalização celular, assim como na regulação da cascata oxidação-redução de todo o processo metabólico^{4,17}.

3.2.2. Mecanismos celulares e moleculares do envelhecimento da pele

É fundamental perceber as principais mudanças bioquímicas e vias de sinalização envolvidas no envelhecimento intrínseco e extrínseco da pele para que possam servir de base a abordagens preventivas eficazes.

O envelhecimento da pele é impulsionado pelo aumento de ROS *in-situ* que resulta, tanto de uma perturbação da função mitocondrial, como de respostas agudas a diferentes insultos ambientais, como a radiação solar¹².

O ataque de ROS a macromoléculas orgânicas desencadeia reações em cascata, dando origem a novos radicais livres que só termina na presença de substâncias antioxidantes⁵.

Embora as mitocôndrias sejam as principais produtoras de ROS, há fontes intrínsecas que impulsionam a sua produção, como o citocromo P_{450} , as cicloxigenases, as NADPH oxidases, as oxidases peroxissomais e as lipoxigenases¹⁸.

Quando não há resposta antioxidante eficiente, ocorre acumulação de ROS capazes de danificar diretamente membranas celulares, proteínas e ácidos nucleicos (Figura 2).

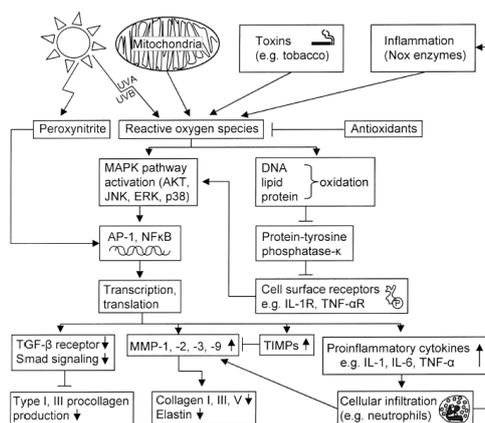


Figura 2 – Esquema do mecanismo celular e molecular do envelhecimento da pele. Retirado de¹².

Como resultado, estes produtos resultantes da oxidação, se não forem eliminados no organismo, inativam os recetores da proteína-tirosina fosfatase-*k* (RPTP-*k*), expressos nos queratinócitos, visto possuírem um resíduo de cisteína suscetível ao ataque de H₂O₂.

A inativação da família de proteínas tirosina-fosfatase ocorre como consequência da acumulação de ROS, levando à ativação dos recetores do fator de crescimento epidérmico (EGF), do recetor de citocinas (interleucina-1) e de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

Os ROS regulam as vias de transdução de sinal dependentes da fosforilação da tirosina, nomeadamente a via das proteino-quinases ativadas por mitogénios (MAPK)^{12,19}.

São conhecidas três vias de transdução de sinal das MAPK, estruturalmente relacionadas entre si, mas bioquimicamente e funcionalmente distintas: a ERK (cinases extracelulares reguladas por sinal), a JNK (*c-Jun amino-terminal kinases*) e p38 (proteína cinase da via MAPK). Enquanto a via ERK é ativada por fatores mitogénicos e regula a proliferação celular, crescimento e diferenciação, a JNK e a p38 são ativadas por agentes externos, como radiação UV e citocinas inflamatórias²⁰.

A acumulação de ROS ativa mecanismos celulares que aceleram o envelhecimento da pele com a regulação de fatores de transcrição celular, o fator nuclear kappa B (NF- κ B) e o fator de transcrição de resposta antecipada, ativador proteico I (AP-1).

Estes fatores regulam a transcrição de MMP nos queratinócitos e fibroblastos e a sua expressão pode durar horas após a incidência de radiação UVB.

No processo de envelhecimento da pele temos essencialmente a ação de quatro MMP, MMP-1 (colagenase), a MMP-2 (gelatinase-A), a MMP-3 (estromelesina-1) e MMP-9 (gelatinase-B) que levam à degradação do colagénio tipo I, III e V e das fibras de elastina, degradando a matriz extracelular dérmica^{12,21}.

Para além da ativação de MMP, o NF- κ B e o AP-1 controlam a transcrição dos inibidores tecidulares das metaloproteinases de matriz (TIM), proteases que inibem a atividade das MMP. O balanço entre MMP e TIM determina o grau de deterioração das fibras de colagénio²².

Nos fibroblastos, a ativação de NF- κ B induz a infiltração de células inflamatórias, como os neutrófilos, responsáveis pela produção de citocinas pro-inflamatórias, como a IL-1 ou IL-6, o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e de TNF- α que ativam o complexo NADPH oxidase. Este complexo é especializado na produção de ROS, nomeadamente aniões superóxido, constantemente produzidos pelos queratinócitos, em condições normais, como agentes biocidas.

A diminuição da produção do colagénio está associada ao AP-1 e ao fator beta de crescimento transformador de citocina (TGF- β), que impede a fosforilação dos fatores de transcrição Smad2 e Smad3, com impacto direto na redução de transcrição dos genes COL3A1 e COL1A1, percursores do colagénio tipo III e do colagénio tipo I, respectivamente².

Alguns ROS, como os radicais hidroxilo, atacam a guanina na posição C-8 e formam 8-hidroxi-2-deoxiguanosina (8-OHdG), o principal produto resultante do stress oxidativo do ADN, que induz apoptose e perda de funcionalidade de células como os fibroblastos e melanócitos.

Apesar destes mecanismos, o envelhecimento é um processo inerente a cada indivíduo uma vez que os danos oxidativos dependem de condições singulares, tais a genética e o estilo de vida¹³.

4. Ações Preventivas no Envelhecimento da Pele

Depois de compreendido o papel do stress oxidativo no envelhecimento há que ter noção das possíveis opções preventivas.

Define-se por produto cosmético, *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”*²³.

Dado que os ROS são os agentes fulcrais dos processos de envelhecimento da pele as ações preventivas para retardar esses processos centram-se, sobretudo, em estratégias de eliminação (ou *neutralização*) de ROS, de ativação dos sistemas antioxidantes celulares, enzimáticos e não enzimáticos e de proteção da pele perante os fatores indutores da produção de ROS²⁴.

4.1. Antioxidantes não enzimáticos

Na pele, os antioxidantes não enzimáticos podem ser encontrados em todas as estruturas, sendo que a sua concentração e efeitos são mais evidentes na epiderme do que na derme, dada a maior exposição aos fatores extrínsecos²⁴.

4.1.1. Vitamina C

O ácido L-ascórbico, a forma ativa da vitamina C, é um antioxidante não enzimático proveniente da dieta, importante no processo de envelhecimento da pele.

As concentrações do ácido L-ascórbico são variáveis, sendo a epiderme a camada mais rica neste ácido.

O transporte do ácido ascórbico até à pele é realizado por dois transportadores: SVCT1 e SVCT2, ambos transportadores de vitamina C dependentes de sódio.

O SVCT1 é o principal responsável pelo transporte de ácido ascórbico até à epiderme, enquanto SVCT2 é responsável pelo transporte intra-dérmico²⁵ (Figura 3).

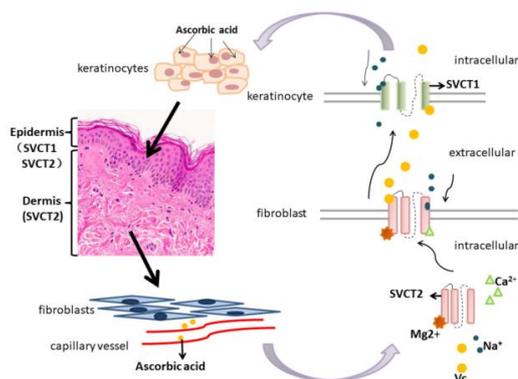


Figura 3 – Mecanismo de ação dos transportadores SVCT1 e SVCT2 na pele. Retirado de ²⁶.

O SVCT2 presente nas células da derme, como os fibroblastos, é capaz de distribuir o ácido ascórbico proveniente do plasma até à epiderme; o SVCT1 epidérmico fornece o ácido ascórbico aos queratinócitos.

A ação antioxidante do ácido L-ascórbico deve-se à sua capacidade para neutralizar ROS, convertendo-os no radical semi-dehidroascorbato, menos reativo. Isto impede que ocorra a peroxidação lipídica, logo o manto hidrolipídico não sofre danos oxidativos extensos. Como tal, a estrutura epidérmica mantém-se viável²⁷.

Para além disso, o ácido L-ascórbico estimula a síntese de pro-colagenio I e pro-colagenio III, precursores da síntese de colagénio. Por outro lado, este ácido estimula a expressão de TIM-1, um inibidor tecidual de metaloproteinasas, ou seja, impede a degradação das fibras de

colagénio sintetizadas. Este balanço entre a síntese de colagénio e a inibição da sua degradação impede o colapso da estrutura dérmica, sendo fulcral para a manutenção da viabilidade celular.

Estes mecanismos são compatíveis com resultados observacionais dos efeitos preventivos de envelhecimento da pele por aplicação tópica de ácido L-ascórbico^{28,29}.

4.1.2. Vitamina E

O α -tocoferol, a estrutura mais comum da vitamina E, é dos antioxidantes mais importantes no que se refere à prevenção do envelhecimento da pele.

Na pele, através das glândulas sebáceas, o α -tocoferol é distribuído pelo estrato córneo³⁰.

A ação antioxidante sobre a membrana celular deve-se à sua capacidade de capturar o oxigénio singuleto e protege os danos oxidativos nas membranas ao impedir a peroxidação lipídica²⁴.

A proteção da pele da influência da radiação UVB é um mecanismo preventivo do envelhecimento, dado que é o fator extrínseco mais importante neste processo. O α -tocoferol protege o ADN epidérmico de danos oxidativos por ações dos ROS provenientes da incidência da radiação UVB, com perda da sua função e possível apoptose³¹.

Por outro lado, o α -tocoferol inibe a via das MAPK e a ativação de AP-1 com consequente inibição da colagenase, MMP-1. Ao inibir a MMP-1, impede a degradação das fibras de colagénio.

Em suma, o α -tocoferol tem dois mecanismos na prevenção do envelhecimento da pele: diretamente, ao capturar ROS e, indiretamente, ao inibir a via das MAPK e ativação de AP-1³².

4.1.3. Carotenoides e vitamina A

Os carotenoides são triterpenos importantes no processo antienvhecimento pela capacidade de captarem oxigénio singuleto, radicais peróxido e superóxido, protegendo as membranas lipídica da peroxidação.

Diversos retinóis podem ser incorporados em formulações para uso tópico, em particular, o ácido *trans*-retinoico. Este tem a capacidade de se ligar a recetores nucleares específicos – o recetor retinoide X e recetores do ácido retinoico – capazes de inibir a expressão de AP-1 e consequente MMP-1³³.

Kong *et al.* (2016)³⁴ mostraram que aplicação tópica de uma formulação à base de ácido *trans*-retinol regula a expressão dos genes do colagénio tipo I – COL1A1 – e os genes do colagénio tipo III – COL3A1 – responsáveis pelo aumento da expressão de pro-colagénio I e pro-colagénio III, precursores do colagénio. Este balanço entre a síntese de colagénio e a

inibição de MMP-1 fazem com que os retinóis quando aplicados topicamente sejam agentes preventivos do envelhecimento da pele por impedirem a degradação das estruturas dérmicas³⁴.

4.2. Antioxidantes enzimáticos

Os sistemas antioxidantes enzimáticos da pele – SOD, catalase e glutatião peroxidase – exercem ação coordenada na proteção antioxidante das células (Figura 4).

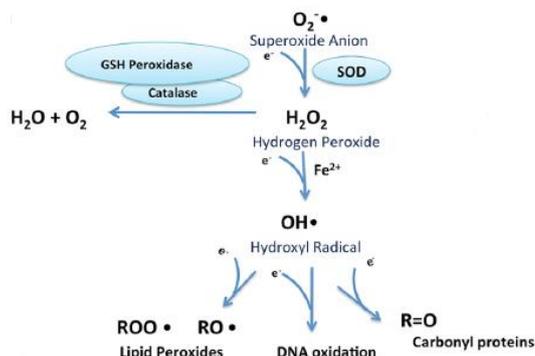


Figura 4 – Mecanismo de ação dos sistemas antioxidantes enzimático. Adaptado de ²⁴.

4.2.1. Superóxido dismutase (SOD)

A SOD é responsável pela transformação do anião superóxido, O_2^- , em oxigênio (O_2) e peróxido de hidrogênio (H_2O_2).

Existem três isoformas da superóxido dismutase: a SOD 1 presente no citosol e núcleo, sendo cobre e zinco os seus cofatores; a SOD 2 presente na mitocôndria cujo cofator é o manganês; a SOD 3 presente no espaço extracelular e expressa na derme e epiderme, tendo como cofatores o cobre e o zinco. A SOD 3 só é expressa após exposição prolongada à radiação UV, ao contrário de SOD 1 e SOD2^{24,28}.

Assim, a SOD ao inibir a ação de O_2^- impede a sua acumulação nas camadas dérmica e epidérmica nestas e o stress oxidativo²⁴.

4.2.2. Catalase

A catalase é expressa abundantemente na pele, mais precisamente no estrato córneo da epiderme.

No envelhecimento da pele, há acumulação de ROS na epiderme e portanto, há expressão da atividade da catalase, impedindo os danos oxidativos. Isto porque, a catalase em conjunto com a glutatião peroxidase, converte o H_2O_2 , formado pela ação da SOD, em água e oxigênio, compostos estáveis^{24,28}.

4.2.3. Glutatião peroxidase

A glutatião peroxidase atua na prevenção do envelhecimento da pele graças à sua capacidade de captar ROS e regenerar o α -tocoferol e retinóis oxidados, restabelecendo o seu potencial antioxidante.

Quando há incidência da radiação UV, há expressão da glutatião redutase, capaz de reduzir o glutatião oxidado em glutatião reduzido. A ação desta enzima impede a formação de hidroperóxidos dos ácidos gordos resultantes da peroxidação lipídica^{28,35}.

4.3. Ação fotoprotetora

O principal fator extrínseco responsável pelo envelhecimento cutâneo é a exposição à radiação UV. Como tal, uma das ferramentas de prevenção dos danos decorrentes da exposição excessiva é o uso de filtros capazes de absorver ou refletir esta radiação, os protetores solares²⁴.

Compostos inorgânicos, como o dióxido de titânio e o óxido de zinco, são usados em formulações pelas características refletoras formando uma película superficial opaca aos raios UVA e UVB.

Além dos agentes refletores, a incorporação de agentes antioxidantes pode trazer vantagens às formulações cosméticas destinadas a retardar o envelhecimento da pele. A eficácia dos filtros de UV limita a formação de ROS apenas em 55%, pelo que a incorporação de antioxidantes e a sua entrega em camadas mais profundas da pele complementa a proteção. Neste contexto é relevante a proteção para a radiação UVA que, ao contrário da UVB, é capaz de penetrar na derme^{24,36}.

Alguns estudos revelaram que a combinação de antioxidantes, como a vitamina E e vitamina C, com um filtro de proteção solar (FPS) de fator 25, reduz a expressão de MMP-1 e MMP-9. Ao reduzir a expressão de MMP-1 (colagenase), fica limitada a degradação do colagénio tipo I e tipo III; de igual modo, ao reduzir a expressão de MMP-9 (gelatinase-B) fica limitada a degradação do colagénio tipo IV, um componente importante da camada basal da derme e responsável pela integridade da junção epidérmica-dérmica^{21,24}.

Contudo, incorporar antioxidantes em formulações cosméticas não é fácil: são necessárias concentrações elevadas destes compostos para exercer a sua ação antioxidante; na formulação final não podem ser instáveis; precisam de penetrar no estrato córneo da epiderme e manter as suas concentrações na epiderme e derme²⁴.

5. Ingredientes derivados de plantas com relevância para a formulação de cosméticos antienvhecimento

5.1. *Camellia sinensis* (L.) O. KUNTZE

As folhas e sementes da *Camellia sinensis* (L.) O. KUNTZE (Teaceae), conhecida pelo nome comum de planta-do-chá, são ricas em compostos que se revelaram importantes para a homeostasia da pele, nomeadamente polifenóis, vitaminas e sais minerais e o óleo das sementes rico em ácidos gordos insaturados e tocoferóis e carotenoides³.

A maioria dos polifenóis do chá são flavonoides monoméricos, chamados catequinas, entre as quais a (-)-epicatequina (EC), a (-)-epicatequina-3-galato (ECG), a (-)-epigalocatequina (EGC) e a mais abundante e com maior capacidade antioxidante, a (-)-epigalocatequina-3-galato (EGCG) (Figura 5). A capacidade antioxidante destas catequinas é potenciada pela concentração de vitaminas e minerais também presentes nas folhas^{37,38}.

5.1.1. Polifenóis do chá

Os polifenóis da planta do chá possuem ação antioxidante, ação fotoprotetora e reguladora de vias de transdução de sinal. A ação antioxidante é fundamentada pela captura de radicais responsáveis pela peroxidação lipídica^{38,39,40,41}.

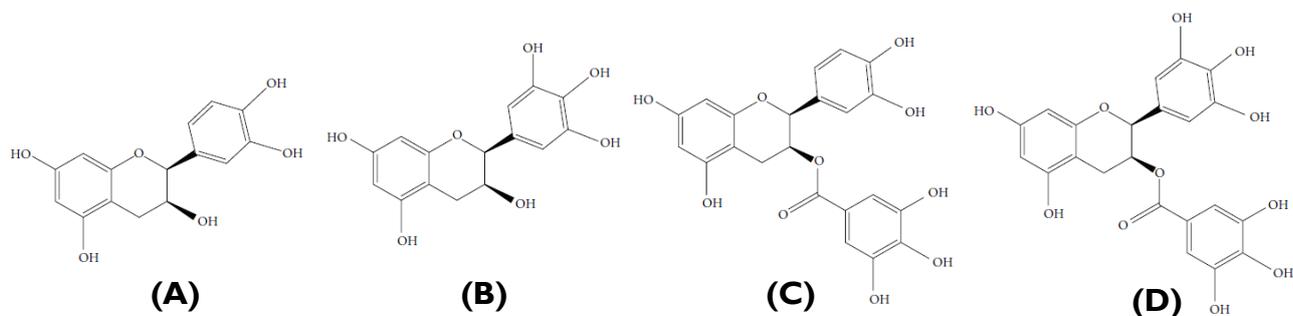


Figura 5 – Estruturas das diferentes catequinas, sendo (A) a (-)-epicatequina (EC), (B) a (-)-epicatequina-3-galato (ECG), (C) a (-)-epigalocatequina (EGC) (D), a (-)-epigalocatequina-3-galato (EGCG). Retirado de ³⁷.

Os flavonoides monoméricos, sobretudo as EGCG, para além de neutralizam radicais peróxido, o oxigénio singuleto também é neutralizado por transferência de eletrões para a sua estrutura, formando um radical flavínico estável⁴².

Além disso, regulam a expressão de SOD, catalase e glutatíão peroxidase, as enzimas responsáveis pela defesa antioxidante endógena³⁹.

ELMETS *et al.* (2001)⁴³ descreveram os efeitos da aplicação tópica, durante 4 dias consecutivos, de uma formulação com extratos com polifenóis, num grupo de voluntários.

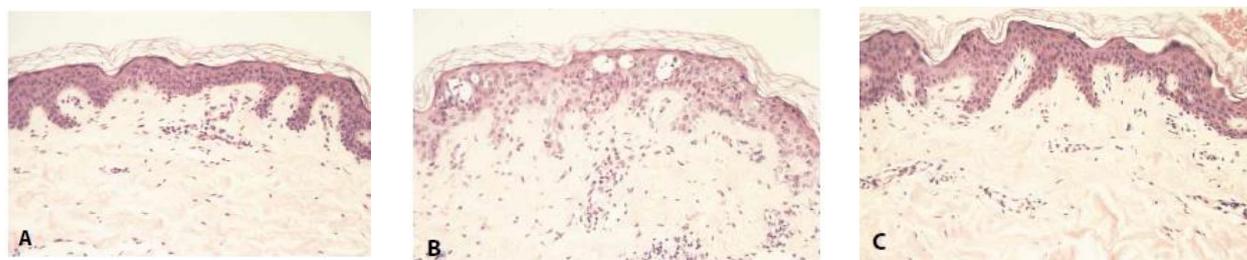


Figura 6 – Cortes histológicos da derme e epiderme analisados, antes do ensaio (A), com incidência de radiação UV, sem tratamento tópico (B) e, com tratamento tópico e incidência de radiação UV (C), após 48 horas. Adaptado de ⁴³.

Nos cortes histológicos podem observar-se as mudanças estruturais dependentes da aplicação do extrato e com incidência de radiação de UV (Figura 6). Concluiu-se que os voluntários tratados antes da incidência de radiação não apresentaram queimaduras solares, edemas ou eritemas. Com a incidência de radiação UV o número de células de *Langerhans* epidérmicas diminuiu comprometendo o sistema imunitário da pele, desencadeando um processo inflamatório descontrolado⁴³.

Estes resultados realçam o efeito protetor das catequinas pois impedem a infiltração de leucócitos inflamatórios, responsável pela produção ROS e pelo stress oxidativo na pele⁴³.

Por outro lado, *in vitro*, as EGCG têm a capacidade de induzir a expressão dos genes que expressam os fatores hidratantes naturais da pele – a filagrina e a ácido hialurónico sintetase, promovendo a hidratação da camada epidérmica.

Sob influência de radiação UV, as EGCG impedem a degradação do ácido hialurónico epidérmico por inibição da expressão da ácido hialurónico sintetase. Por sua vez, aumenta a retenção de água e redução da perda de água transepidérmica⁴⁴.

5.1.2. Sais minerais

Os iões de metais atuam como catalisadores em inúmeras reações, nomeadamente nas reações enzimáticas.

As folhas do chá contêm minerais entre os quais o cálcio, o magnésio, o ferro, o cobre, o níquel, o zinco e o manganésio.

Os iões metálicos são cofactores de antioxidantes enzimáticos, como a superóxido dismutase, enzima do sistema antioxidante endógeno. Estes iões têm ação sobre o tecido cutâneo. O cobre estimula a síntese de elastina e colagénio, impedindo o colapso da camada dérmica; o manganésio é essencial para a manutenção da hidratação dos tecidos; o silício promove a elasticidade da pele^{3,28,38,40}.

5.2. *Vitis vinifera* L.

A *Vitis vinifera* L. (Vitaceae) é uma espécie proveniente da Europa Meridional e Ásia Ocidental. As folhas, nas películas dos frutos e as grainhas contêm compostos com relevância para formulações cosméticas, nomeadamente, o resveratrol e catequinas³.

5.2.1. Resveratrol

O resveratrol (3,4',5-trihidroxiestilbeno), um composto polifenólico lipofílico do grupo dos estilbenos tem expressão máxima presentes na película do fruto. Existem sob duas formas isoméricas, o *cis*-resveratrol e o *trans*-resveratrol, o isómero mais estável e ativo ⁴⁵.

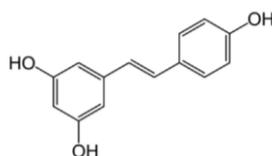


Figura 7 – Estrutura *trans*-resveratrol. Retirado de⁴⁵.

O resveratrol possui dupla capacidade antioxidante: é captador de radicais livres graças aos três grupos fenólicos e favorece a expressão intracelular de antioxidantes enzimáticos (Figura 7)⁴⁶.

O resveratrol tem impacto na manutenção da viabilidade celular mitocondrial e ativação de duas vias importantes para proteção face ao processo de envelhecimento da pele: a via das SIRT (sirtuínas) e do Nrf2 (fator nuclear eritróide 2)⁴⁷.

A SIRT-1 é uma desacetilase NAD-dependente da família das sirtuínas (SIRT), enzimas responsáveis pelo aumento da qualidade e longevidade, promovendo um envelhecimento saudável. Tem a capacidade de silenciar ou expressar vários fatores de transcrição essenciais para a reparação de ADN, regulação celular, produção de ROS e sobrevivência/apoptose celular, entre os quais a proteína de supressão tumoral p53, NF-kB e PGC-1 α (coativador 1 α do recetor ativado por proliferadores do peroxisoma gama), o fator de transcrição fulcral na homeostasia do metabolismo e biogénese mitocondrial^{47,48}.

Na via do Nrf2, uma vez ativada pelo resveratrol, este dissocia-se de Keap-1 (*Kelch-like ECH-associated protein 1*), deslocando-se do citoplasma até o núcleo onde se associa ao elemento de resposta antioxidante (ARE), uma curta sequência de nucleótidos na região promotora de genes antioxidantes, induzindo genes citoprotetores e enzimas antioxidantes⁴⁹.

O resveratrol induz também a expressão de Nrf2, com consequente regulação da expressão de genes que codificam proteínas protetoras endógenas (SOD, glutatião

peroxidase, glutatíão redutase, glutatíão-S-transferase, catalase, heme-oxigenase I (HO-1) e quinona oxidoreductase I), responsáveis pela eliminação de xenobióticos e de ROS^{45,47,49}.

O resveratrol modula a expressão destes fatores de transcrição, impedindo a degradação do colagénio e elastina, fundamentais para a manutenção da estrutura da pele^{45,47}.

Os efeitos benéficos da aplicação tópica, durante 12 semanas, de um creme de noite com 1% de resveratrol, 1% de vitamina E e 0,5% do heterósido flavonoide baicalina foram avaliados num ensaio clínico, com 55 mulheres, de idades compreendidas dos 40-60 anos. Como resultados, observou-se a diminuição dos sinais decorrentes do envelhecimento da pele, o aumento da firmeza da pele da sua elasticidade, a redução das rugas e de pigmentações. A combinação dos 3 ingredientes ativos de origem vegetal induziu a expressão de HO-1, protegendo a célula dos efeitos citotóxicos dos ROS, a expressão de COL3A1, com consequente produção de colagénio tipo III e inibiu a expressão de VEGF, reduzindo a inflamação⁵⁰.

A combinação de resveratrol com outros antioxidantes naturais, caso da vitamina E, possibilita uma ação mais eficaz e espetro de ação antioxidante mais abrangente.

A ação despigmentante do resveratrol deve-se à inibição da expressão de RNA mensageiro da tirosinase, impedindo a síntese da melanina^{47,51}.

5.2.2. Taninos

As folhas de *Vitis vinifera* contêm taninos hidrolisáveis e taninos condensados, com interesse para formulações cosméticas. Os taninos têm a capacidade de penetração na pele e exercem ações importantes no tecido cutâneo, impedindo a perda de nutrientes essenciais para a integridade da pele.

Os taninos condensados de *Vitis vinifera* com ação mais importante sobre o tecido cutâneo são as procianidinas oligoméricas. São compostos com atividade antioxidante e com capacidade para complexar com iões metálicos. Além disso, têm a capacidade de capturar aniões superóxido, impedindo a formação do peroxinitrito, responsável pelas reações de oxidação de proteínas, ácidos nucleicos e lípidos^{3,52,53,54}.

5.3. *Glycine max* (L.) Merr.

A soja, *Glycine max* (L.) Merr., (Fabaceae) é uma espécie proveniente do Sudoeste da Ásia, mas que, atualmente é intensivamente cultivada em todos os continentes para suprimento de matérias-primas e nutrientes essenciais à alimentação humana e animal. O óleo das sementes

para além de triglicéridos de ácidos gordos insaturados é rico em fosfolípidos (lecitina) e insaponificável com vitaminas lipossolúveis (vitamina A e E). Tradicionalmente, o óleo de soja é um ingrediente de cosméticos pela sua ação emoliente e consequentemente antidesidratante^{3,55}.

Por outro lado, as sementes contêm também glicósidos de isoflavonas, como a genisteína e proteases inibidores da tirosinase – inibidoras de tripsina de soja (STI) e o inibidor de Bowman Birk (BBI) – que podem ter papel relevante na formulação de cosméticos, de dispositivos médicos ou de suplementos, com relevância para a proteção da pele.

5.3.1. Isoflavonas de soja

A genisteína (5,7,4'-trihidroxi-isoflavona) é agonista dos recetores de estrogénio induzindo efeitos estrogénicos, e por isso usada em terapêutica hormonal de substituição em mulheres pós-menopausa. São os dois grupos hidroxilo nas posições C7 e C4' (figura 8) que favorecem a ligação aos recetores de estrogénio. O grupo hidroxilo em 4', permite a captação de radicais livres; grupo 5-hidroxi e o grupo 4-ceto, pela quelação de metais, limita a peroxidação lipídica (Figura 8)^{5,56}.

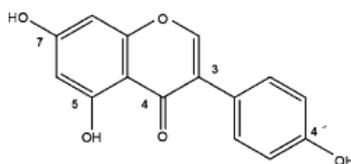


Figura 8 – Estrutura da genisteína. Retirada de ⁵⁶

A genisteína possui maior afinidade para ER- β , expressos nos melanócitos e queratinócitos. Esta ligação sinaliza para a síntese do colagénio pelos fibroblastos, com consequente produção de ácido hialurónico, fundamental para a manutenção da integridade da barreira epidérmica⁵⁷.

Estudos realizados demonstram que a aplicação tópica de uma formulação com extratos de genisteína, antes da incidência de radiação UV inibe, *in vivo*, a expressão de *C-Jun*, o heterodímero de AP-I. Como consequência, há inibição da expressão de MMP-I³⁹.

5.3.2. Proteases da soja

As sementes de soja possuem duas proteases – STI e BII – com atividade despigmentante. Estas proteases inibem o recetor ativador do tipo II (PAR-2) que regula a fagocitose dos melanossomas pelos queratinócitos, estando envolvido na regulação da pigmentação. Inibindo

a ativação de PAR-2, promovem o contacto queratinócito-melanócito, facilitando a transferência de melanosomas para os queratinócitos, impedindo formação de manchas e hiperpigmentações⁵⁸.

5.4. *Borago officinalis* L.

Borago officinalis L., (Boraginaceae), é uma espécie herbácea anual conhecida pelo nome comum de borragem,

Das sementes pode extrair-se por prensagem, um óleo rico em ácidos gordos insaturados (ácido oleico, 22-24% de gama-linolenico (γ -linolenico), 35-40% de ácido linoleico e palmitoleico)⁵.

5.4.1. Efeitos dos ácidos gordos sobre o tecido cutâneo

A deficiência de ácidos ómega-6, como o ácido linoleico (C18:2), o ácido γ -linolenico (C18:3) e do ácido araquidónico (C20:4), desencadeia patologias da pele como eczemas, dermatite atópica, envelhecimento prematuro da pele e altera a composição dos fosfolípidos das membranas celulares³.

O óleo de *Borago officinalis* rico em ácidos gordos insaturados promove a reparação da barreira epidérmica, repondo os lípidos intracelulares e impede a entrada de microrganismos, assim como a inibição de citocinas pro-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- α)⁵⁹.

O ácido linoleico é o ácido gordo polinsaturado do tipo n-6 mais abundante na epiderme, fundamental para a manutenção da integridade estrutural da barreira epidérmica. Por esta razão, a deficiência neste ácido e outros ómega-6 pode levar a consequências drásticas na estrutura da pele, tal como a perda excessiva de água transepidérmica⁶⁰.

O processo natural do envelhecimento tem consequências a nível enzimático, nomeadamente na atividade da enzima Δ -6-desaturase, responsável pela metabolização do ácido linoleico em ácido γ -linolenico, no fígado. Através da corrente sanguínea, o ácido γ -linolenico é transportado até à epiderme e, sob ação das elongases, é transformado em ácido dihomo- α -linoleico, posteriormente metabolizado pela via cicloxigenase, obtendo-se metabolitos com ação antiinflamatória, como a prostaglandina E₁ (PGE₁). A ingestão de suplementos com óleo de borragem é uma abordagem preventiva face o envelhecimento cutâneo. Através de suplementação com óleo de *Borago officinalis*, o ácido γ -linolénico é

diretamente disponibilizado, não sendo necessário a ação da enzima hepática (Δ -6-desaturase) para o obter a partir do ácido linoleico.

Assim, favorecendo a síntese de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos), compostos importantes para a homeostasia da pele, assegura-se a integridade da estrutura do manto hidrolipídico. A estrutura coesa impede a perda de água transepidérmica e reestabelece a função barreira contra as agressões do meio externo, impedindo a produção de ROS e processos inflamatórios^{60,61}.

6. Conclusão

O envelhecimento da pele é um tema complexo e a compreensão dos mecanismos inerentes ao mesmo é a chave para as respetivas abordagens preventivas.

É certo que a acumulação de ROS provocada por fatores extrínsecos e intrínsecos e a incapacidade de resposta do sistema de defesa do organismo (capacidade antioxidante), resultam num desequilíbrio, designado por *stress oxidativo*. Como consequência, ocorrem danos celulares com progressiva perda da funcionalidade das estruturas, como os lípidos, proteínas e ácidos nucleicos.

As abordagens preventivas do envelhecimento da pele passam pela utilização de formulações cosméticas, de dispositivos e de suplementos alimentares que retardem, de forma eficaz, o envelhecimento da pele. Ingredientes de origem vegetal, como compostos fenólicos, vitaminas, sais minerais ou lípidos, podem assumir papel relevante em formulações antienvelhecimento.

O conhecimento mais aprofundado sobre estes e outros compostos de origem vegetal e sua ações poderá contribuir para o aproveitamento de ingredientes alternativos, eficazes, sem toxicidade e bem tolerados. Contudo, é necessário manter sentido crítico em relação a conceitos com grande impacto na formação de opiniões, como por exemplo o conceito de “cosmético verde” para que, efetivamente, a eficácia e a segurança dos produtos finais prevaleça sobre efeito acessórios como o efeito “*greenwashing*”.

Sendo a dinâmica do envelhecimento da pele um processo inerente a cada indivíduo é também expectável que no futuro se avaliem alternativas adequadas para cada indivíduo. Novas formas de administração, novas formulações serão investigadas com a finalidade não só de garantir a estabilidade dos ingredientes ativos como de favorecer a libertação dos ingredientes ativos nos alvos específicos do tecido cutâneo e nas melhores condições.

Exige-se também que no futuro, apenas produtos controlados e certificados façam parte das escolhas diárias do consumidor e das recomendações dos profissionais de saúde e do bem-estar.

Referências Bibliográficas

1. DA COSTA, J. P.; VITORINO, R.; SILVA, G. M.; VOGEL, C.; DUARTE, A. C.; ROCHA-SANTOS, T. – **A synopsis on aging – Theories, mechanisms and future prospects**. Ageing Res. Rev., 29 (2016) 90–112.
2. KAMMEYER, A.; LUITEN, R. M. – **Oxidation events and skin aging**. Ageing Res. Rev., 21 (2015) 16–29.
3. CUNHA, A.P.; SILVA, A.P.; ROQUE, O.R.; CUNHA, E. – **Plantas e Produtos Vegetais em Cosmética e Dermatologia**. 4ª Edição. Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2015. ISBN: 978-972-31-1263-4.
4. LARANJINHA, J. – **Oxidative Stress: From the 1980’s to Recent Update**. In: SOARES,R; COSTA,C. Oxidative Stress, Inflammation and Angiogenesis in the Metabolic Syndrome. Germany: Springer Netherlands, 2009. ISBN: 978-1-4020-9701-0, 21–32.
5. PROENÇA DA CUNHA, A. – **Farmacognosia e Fitoquímica**. 4ª Edição. Portugal: Fundação Calouste Gulbenkian, 2014. ISBN 978-972-31-1142-2.
6. SEELEY, R. R.; VANPUTTE, C. – **Anatomy & Physiology**. 10ª Ed. New York: McGraw-Hill, 2014. ISBN 9780073403632 0073403636.
7. LEPHART, E. D. – **Skin aging and oxidative stress: Equol’s anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms**. Ageing Res. Rev., 31 (2016) 36–54.
8. NAIDOO, K.; BIRCH-MACHIN, M. – **Oxidative Stress and Ageing: The Influence of Environmental Pollution, Sunlight and Diet on Skin**. Cosmetics, 4 (2017) 4.
9. TOBIN, D. J. – **Introduction to skin aging**. J. Tissue Viability, 26 (2017) 37–46.
10. PISOSCHI, A. M.; POP, A. – **The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review**. Eur. J. Med. Chem., 97 (2015) 55–74.
11. ROBINSON, D. M.; AASI, S. Z. – **Cosmetic concerns and management strategies to combat aging**. Maturitas, 70 (2011) 256–260.
12. SÁRDY, M. – **Role of matrix metalloproteinases in skin ageing**. Connect. Tissue Res., 50 (2009) 132–138.

13. AHSANUDDIN, S.; LAM, M.; D. BARON, E. – **Skin aging and oxidative stress**. AIMS Mol. Sci., 3 (2016) 187–195.
14. ATHAWALE, R.; SALAVKAR, S.; TAMANEKAR, R. – **Antioxidants in skin ageing - Future of dermatology**. Int. J. Green Pharm., 5 (2011) 161.
15. VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J., CRONIN, M. T. D., MAZUR, M.; TELSER, J. – **Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease**. Int. J. Biochem. Cell Biol., 39 (2007) 44–84.
16. KANDOLA, K., BOWMAN, A. ; BIRCH-MACHIN, M. A. – **Oxidative stress - A key emerging impact factor in health, ageing, lifestyle and aesthetics**. Int. J. Cosmet. Sci., 37 (2015) 1–8.
17. VALENTINE, J. S., WERTZ, D. L., LYONS, T. J., GOTO, J. J.; GRALLA, E. B. – **The dark side of dioxygen biochemistry**. Curr. Opin. Chem. Biol., (1998) 253–262.
18. FINKEL, T. – **Signal transduction by reactive oxygen species**. J. Cell Biol., 194 (2011) 7–15.
19. XU, Y., SHAO, Y., VOORHEES, J. J.; FISHER, G. J. – **Oxidative Inhibition Of Receptor Type Protein Tyrosine Phosphatase Kappa By Ultraviolet Irradiation Activates EGFR In Human Keratinocytes**. 281 (2006) 27389–27397.
20. KYRIAKIS, J. M.; AVRUCH, J. – **Protein kinase cascades activated by stress and inflammatory cytokines**. BioEssays, 18 (1996) 567–577.
21. PITTAYAPRUEK, P., MEEPHANSAN, J., PRAPAPAN, O., KOMINE, M.; OHTSUKI, M. – **Role of matrix metalloproteinases in Photoaging and photocarcinogenesis**. Int. J. Mol. Sci., 17 (2016).
22. ASHWORTH, J. L., MURPHY, G., ROCK, M. J., SHERRATT, M. J., SHAPIRO, S. D., SHUTTLEWORTH, C. A.; KIELTY, C. M. – **Fibrillin degradation by matrix metalloproteinases: implications for connective tissue remodelling**. Biochem. J., 340 (1999) 171.
23. INFARMED – **Cosméticos**. [Acedido a 30 de agosto de 2018]. Disponível na Internet em <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/cosmeticos>
24. CHEN, L.; HU, J. Y.; WANG, S. Q. – **The role of antioxidants in photoprotection: A critical review**. J. Am. Acad. Dermatol., 67 (2012) 1013–1024.

25. STEILING, H.; LONGET, K.; MOODYCLIFFE, A.; MANSOURIAN, R.; BERTSCHY, E.; SMOLA, H.; MAUCH, C.; WILLIAMSON, G. – **Sodium-dependent vitamin C transporter isoforms in skin: Distribution, kinetics, and effect of UVB-induced oxidative stress.** *Free Radic. Biol. Med.*, 43 (2007) 752–762.
26. WANG, K.; JIANG, H.; LI, W.; QIANG, M.; DONG, T.; LI, H. – **Role of vitamin C in skin diseases.** *Front. Physiol.*, 9 (2018) 1–9.
27. DU, J., CULLEN, J. J.; BUETTNER, G. R. – **Ascorbic acid: Chemistry, biology and the treatment of cancer.** *Biochem. Biophys. Acta*, 1826 (2013) 443–457.
28. RINNERTHALER, M., BISCHOF, J., STREUBEL, M. K., TROST, A.; RICHTER, K. – **Oxidative stress in aging human skin.** *Biomolecules*, 5 (2015) 545–589.
29. NUSGENS, B. V., HUMBERT, P., ROUGIER, A., COLIGE, A. C., HAFTEK, M., LAMBERT, C. A., RICHARD, A., CREIDI, P.; LAPIÈRE, C. M. – **Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase I in the human dermis.** *J. Invest. Dermatol.*, 116 (2001) 853–859.
30. THIELE, J. J., TRABER, M. G.; PACKER, L. – **Depletion of human stratum corneum vitamin E: An early and sensitive in vivo marker of UV induced photo-oxidation.** *J. Invest. Dermatol.*, 110 (1998) 756–761.
31. MCVEAN, M.; LIEBLER, D. C. – **Inhibition of UVB induced DNA photodamage in mouse epidermis by topically applied α -tocopherol.** *Carcinogenesis*, 18 (1997) 1617–1622.
32. RICCIARELLI, R., MARONI, P., ÖZER, N., ZINGG, J. M. ; AZZI, A. – **Age-dependent increase of collagenase expression can be reduced by α -tocopherol via protein kinase C inhibition.** *Free Radic. Biol. Med.*, 27 (1999) 729–737.
33. FISHER, G; DATTA, S.; TALWAR, H.; WANG,Z; VARANI, J.; VOORHEES, J. – **Molecular basis of sun-induced premature skin ageing and retinoid antagonism.** *Nature*, 379 (1996) 335–339.
34. KONG, R., CUI, Y., FISHER, G. J., WANG, X., CHEN, Y., SCHNEIDER, L. M.; MAJMUDAR, G. – **A comparative study of the effects of retinol and retinoic acid on histological, molecular, and clinical properties of human skin.** *J. Cosmet. Dermatol.*, 15 (2015) 49–57.

35. HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. – **Free Radicals in Biology and Medicine.** (2015) 1–29.
36. SMIJS, T. G.; PAVEL, S. – **Titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in sunscreens: Focus on their safety and effectiveness.** *Nanotechnol. Sci. Appl.*, 4 (2011) 95–112.
37. OYETAKINWHITE, P., TRIBOUT, H.; BARON, E. – **Protective mechanisms of green tea polyphenols in skin.** *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2012 (2012).
38. CABRERA, C., ARTACHO, R., GIMÉNEZ, R. – **Beneficial Effects of Green Tea—A Review.** *J. Am. Coll. Nutr.*, 25 (2006) 79–99.
39. AIMEE KRAUSZ, A. ; HOLLY GUNN MD; ADAM FRIEDMAN MD FAAD, C. – **The Basic Science of Natural Ingredients.** *J. Drugs Dermatology*, 13 (2014) 937–943.
40. HSU, S. – **Green tea and the skin.** *J. Am. Acad. Dermatol.*, 52 (2005) 1049–1059.
41. BIRBEN, E., MURAT, U., MD, S., SACKESSEN, C., ERZURUM, S.; KALAYCI, O. – **Oxidative Stress and Antioxidant Defense.** *WAO J.*, 5 (2012) 9–19.
42. LUIS, D. A. DE ; ALLER, R. – **Papel de los flavonoides del té en la protección cardiovascular.** *An. Med. Interna*, 25 (2008) 105–107.
43. ELMETS, C. A., SINGH, D., TUBESING, K., MATSUI, M., KATIYAR, S.; MUKHTAR, H. – **Cutaneous photoprotection from ultraviolet injury by green tea polyphenols.** *J. Am. Acad. Dermatol.*, 44 (2001) 425–432.
44. KIM, E., HWANG, K., LEE, J., HAN, S. Y., KIM, E. M., PARK, J.; CHO, J. Y. – **Skin protective effect of epigallocatechin gallate.** *Int. J. Mol. Sci.*, 19 (2018) 1–14.
45. RATZ-ŁYKO, A. ;ARCT, J. – **Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review.** *J. Cosmet. Laser Ther.*, 00 (2018) 1–7.
46. STOJANOVIĆ, S., SPRINZ, H. ; BREDE, O. – **Efficiency and mechanism of the antioxidant action of trans-resveratrol and its analogues in the radical liposome oxidation.** *Arch. Biochem. Biophys.*, 391 (2001) 79–89.
47. FARRIS, P., KRUTMANN, J., LI, Y. H., MCDANIEL, D.; KROL, Y. – **Resveratrol: a unique antioxidant offering a multi-mechanistic approach for treating aging skin.** *J. Drugs Dermatol*, 12 (2013) 1389–1394.
48. SPADARI, R. C., CAVADAS, C., DE CARVALHO, A. E. T. S., ORTOLANI, D., DE MOURA, A. L. ;

- VASSALO, P. F. – **Role of Beta-adrenergic Receptors and Sirtuin Signaling in the Heart During Aging, Heart Failure, and Adaptation to Stress.** *Cell. Mol. Neurobiol.*, 38 (2018) 109–120.
49. KUMAR, H., KIM, I. S., MORE, S. V., KIM, B. W. ; CHOI, D. K. – **Natural product-derived pharmacological modulators of Nrf2/ARE pathway for chronic diseases.** *Nat. Prod. Rep.*, 31 (2014) 109–139.
50. PATRICIA, M.; MARGARITA, Y.; NANNAN C.; YEVGENIY K. – **Evaluation of Efficacy and Tolerance of a Nighttime Topical Antioxidant Containing Resveratrol, Baicalin, and Vitamin E for Treatment of Mild to Moderately Photodamaged Skin.** *J. Drugs Dermatology*, 13 (2014) 1468–1473.
51. NEWTON, R. A., COOK, A. L., ROBERTS, D. W., LEONARD, J. H. ;STURM, R. A. – **Post-transcriptional regulation of melanin biosynthetic enzymes by cAMP and resveratrol in human melanocytes.** *J. Invest. Dermatol.*, 127 (2007) 2216–2227.
52. SOTO, M.; FALQUÉ, E. ;DOMÍNGUEZ, H. – **Relevance of Natural Phenolics from Grape and Derivative Products in the Formulation of Cosmetics.** *Cosmetics*, 2 (2015) 259–276.
53. LORENCINI, M., BROHEM, C. A., DIEAMANT, G. C., ZANCHIN, N. I. T.; MAIBACH, H. I. – **Active ingredients against human epidermal aging.** *Ageing Res. Rev.*, 15 (2014) 100–115.
54. FIUME, M. M., BERGFELD, W. F., BELSITO, D. V., HILL, R. A., KLAASSEN, C. D., LIEBLER, D. C., MARKS, J. G., SHANK, R. C., SLAGA, T. J., SNYDER, P. W., ANDERSEN, F. A. and GILL, L. J. – **Safety assessment of vitis vinifera (grape)-derived ingredients as used in cosmetics.** *Int. J. Toxicol.*, 33 (2014) 48S–83S.
55. BOWE, W.; PUGLIESE, S; – **Cosmetic Benefits of Natural Ingredients.** *J. Drugs Dermatology*, 13 (2014) 1021–1025.
56. HUANG, Z. R., HUNG, C. F., LIN, Y. K.; FANG, J. Y. – **In vitro and in vivo evaluation of topical delivery and potential dermal use of soy isoflavones genistein and daidzein.** *Int. J. Pharm.*, 364 (2008) 36–44.
57. IRRERA, N., PIZZINO, G., D’ANNA, R., VACCARO, M., ARCORACI, V., SQUADRITO, F., ALTAVILLA, D.;BITTO, A. – **Dietary management of skin health: The role of genistein.** *Nutrients*, 9 (2017) 1–10.

58. WALLO, W.; NEBUS, J.; LEYDEN, J. – **Efficacy of a soy moisturizer in photoaging: a double-blind, vehicle-controlled, 12-week study.** J. Drugs Dermatology, 6 (2007) 917–922.
59. VAUGHN, A. R., CLARK, A. K., SIVAMANI, R. K. ; SHI, V. Y. – **Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science.** Am. J. Clin. Dermatol., 19 (2018) 103–117.
60. ZIBOH, V. A., MILLER, C. C. , CHO, Y. – **Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: Generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites.** Am. J. Clin. Nutr., 71 (2000) 361–366.
61. BROSCHE, T.; PLATT, D. – **Effect of borage oil consumption on fatty acid metabolism, transepidermal water loss and skin parameters in elderly people.** Arch. Gerontol. Geriatr., 30 (2000) 139–150.