

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
Centro de Desenvolvimento Tecnológico
Curso de Biotecnologia



Trabalho de Conclusão de Curso

ÓLEOS ESSENCIAIS E NANOTECNOLOGIA NA INDÚSTRIA COSMÉTICA

Eduarda Soares da Silva

Pelotas, 2021

Eduarda Soares da Silva

ÓLEOS ESSENCIAIS E NANOTECNOLOGIA NA INDÚSTRIA COSMÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biotecnologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Biotecnologia.

Orientadora: Prof.^a. Dr.^a. Vanessa Galli

Pelotas, 2021

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S586o Silva, Eduarda Soares Da

Óleos essenciais e nanotecnologia na indústria
cosmética / Eduarda Soares Da Silva ; Vanessa Galli,
orientadora. — Pelotas, 2021.

80 f. : il.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em
Biotecnologia) — Centro de Desenvolvimento Tecnológico,
Universidade Federal de Pelotas, 2021.

1. Terpenos. 2. Nanobiotecnologia. 3. Nanomateriais. 4.
Cosmectologia. 5. Dermatologia. I. Galli, Vanessa, orient. II.
Título.

CDD : 661.806

Eduarda Soares da Silva

ÓLEOS ESSENCIAIS E NANOTECNOLOGIA NA INDÚSTRIA COSMÉTICA

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado, como requisito parcial para obtenção do grau de Bacharel em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas.

Data da defesa: 28/05/2021

Banca examinadora:

Prof.^a. Dr.^a. Vanessa Galli (Orientadora)
Doutora em Biologia Celular e Molecular pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr.^a. Ana Lúcia Soares Chaves
Doutora em Biotecnologia pela Universidade Federal de Pelotas e em Biologie Moléculaire et Cellulaire Végétale pelo Institut National Polytechnique de Toulouse

Prof. Dr.^a. Maria Teresa Bicca Dode
Doutora em Biologia Celular e Molecular Aplicada à Saúde pela Universidade Luterana do Brasil

À minha família que tornou esse sonho possível, e a
todas as mulheres que lutaram pelo seu lugar na
ciência antes de mim, dedico.

Agradecimentos

Primeiramente, sou grata ao Universo, à Deusa e o Deus pela oportunidade de estar concluindo mais uma etapa da minha jornada. Agradeço pelas experiências vividas, pelas oportunidades aproveitadas, as amizades conquistadas e os aprendizados que me tornaram a mulher que sou hoje. Sou extremamente grata a todos que se fizeram presentes nesse capítulo da minha vida, pois sem eles, nada disso seria possível

Dessa forma, gostaria de agradecer aos meus pais, Edson e Iemar, e minha avó materna Yêda, pois foi o apoio, amor e suporte deles que me trouxeram até aqui. Sem eles, eu não teria chegado a lugar nenhum. Eles foram os primeiros a acreditar no meu potencial e investir em mim, mesmo quando o sonho parecia distante. Foi através dos seus sacrifícios que pude mudar de cidade para cursar a faculdade dos meus sonhos. Se hoje sou a mulher que sou, foi tudo graças a vocês e por isso nunca irão existir palavras o suficiente para demonstrar o meu amor e gratidão por tudo. Sendo assim, dedico a minha vida para honrar seus esforços e lutas que me proporcionaram a base da minha história nesse mundo.

Agradeço a toda a minha família, incluindo parentes, agregados e todos aqueles que fizeram parte da minha vida e mesmo espalhados pelos quatro cantos do Brasil, ainda sim, batem com um mesmo coração nessa grande família. Um carinho e agradecimento especial àqueles que residem nos estados do Rio de Janeiro, Goiás, Rio Grande do Norte, São Paulo e Rio Grande do Sul. Aos pequenos que vi crescer ao longo dos anos, mesmo que de longe, obrigada por me fazer acreditar no futuro. Em especial, meus sobrinhos, Arthur, Ana Carolina, Luiza e Amanda, além daqueles que tive o prazer de cuidar, Sarah e Talia.

Aos meus amigos que nunca deixaram de acreditar nos meus sonhos, por mais loucos que parecessem, agradeço pelo apoio e carinho em todos esses anos. Em especial, agradeço a Diogo, Ana Beatriz, Hannah, John e Yasmin. A minha colega de casa que se tornou minha irmã, Ariane Regina, obrigada por ser tão especial e fazer dessa casa, um verdadeiro lar. Aos amigos conquistados na faculdade, Fernanda, Diago, Rodrigo, Luiz e Luana, que apesar de poucos, fizeram dessa vivência uma experiência única. Sendo assim, obrigada pelo ombro amigo, pelas festas que

alegraram meus semestres, as noites em boates e bares que renderam memórias únicas e boas risadas, por todos os trabalhos de faculdade feitos na correia do dia, dos mais simples aos mais complexos e memoráveis (saudades, cassino de Bioquímica).

A aqueles que não sorriem mais conosco nesse mundo, em especial, Giovanna Fonseca e Roque Francisco. A Giovanna, obrigada por fazer do meu mundo um lugar lindo e pela oportunidade de fazer parte da sua vida. Muito obrigada por me mostrar como lutar pela vida e como ela é preciosa. Obrigada por me mostrar que existem anjos que andam entre nós e você era um deles. Ao meu avô, Roque, obrigada por acreditar em mim desde o início, eu sempre serei sua “menina de ouro”.

Gostaria de agradecer à UFPEL, CDTEC, ao curso de Biotecnologia e ao Departamento de Bioquímica pelo suporte e assistência ofertada ao longo da minha vida universitária, além de todos os funcionários que tornam possível a experiência dos alunos. Agradeço a todo(a)s o(a)s professores(a) que passaram pela minha vida acadêmica, me ensinando não somente a técnica dessa profissão, como também o profissionalismo, dedicação e disciplina necessários para vida adulta. Agradeço em especial ao Prof. Dr. César Augusto Bruning e Prof^a. Dr^a. Cristiani Bortolatto pela oportunidade do meu primeiro estágio, conquistado ainda no meu primeiro semestre de curso, pela experiência adquirida e pelo incentivo emocional e profissional ofertado nos meus momentos mais difíceis. Agradeço também a Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Chaves que além de me acolher e me orientar, também me ofereceu a oportunidade de exercer a monitoria em Bioquímica e participar de lindos projetos voltados para comunidade e popularização da ciência. Agradeço também ao Prof. Alan McBride e todos os mestrandos e doutorandos do LPDI pela oportunidade de estágio e aprendizado adquirido.

Agradeço a minha orientadora, Prof^a. Dr^a. Vanessa Galli, por acreditar no potencial desse trabalho, pela orientação calma e gentil apesar desse período de pandemia. Obrigada por me proporcionar a oportunidade de trazer a minha visão dentro da biotecnologia, mesmo não sendo uma abordagem de tema usual.

Sendo assim, de norte a sul desse país, obrigada a todos que fizeram dessa jornada uma experiência completamente única.

“Coragem não é ausência do medo, mas a decisão de que algo é mais importante que o medo. O corajoso pode não viver para sempre, mas o cauteloso nunca vive plenamente.”

Meg Cabot

Resumo

SILVA, Eduarda Soares da. **Óleos essenciais e nanotecnologia na indústria cosmética**. Orientadora: Vanessa Galli. 2021. 80 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharel em Biotecnologia) – Curso de Graduação em Biotecnologia, Centro de Desenvolvimento Tecnológico, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2021.

A indústria cosmética é um dos setores mais lucrativos do mundo e que se encontra em constante atualização com a criação e desenvolvimento de novas técnicas e produtos. Uma das tendências atuais é a inserção dos óleos essenciais (OEs) associados a técnicas nanotecnológicas nas formulações dos produtos, apresentando-se como um objeto de estudo de grande potencial. O objetivo do presente estudo foi revisar os principais OEs utilizados na indústria cosmética, sua composição química e seus feitos como bioativos, bem como o papel da nanotecnologia no desenvolvimento de produtos cosméticos a base de OEs. Óleos essenciais são misturas complexas de natureza lipofílica, voláteis, líquidas e geralmente odoríferas, obtidas por destilação, hidrodestilação, arraste a vapor ou prensagem de tecidos vegetais. Existem diversos OEs utilizados na indústria cosmética, tais como Melaleuca (*Tea Tree*), alecrim (*Rosemary*), lavanda (*Lavender*), toranja, camomila (*Chamomile*), dentre outros, sendo seus principais componentes químicos os terpenos, compostos fenólicos, e compostos nitrogenados, os quais são sintetizados nas plantas a partir do metabolismo secundário. Seus efeitos bioativos incluem atividade antioxidante, antimicrobiana e anti-inflamatória. A inserção da nanotecnologia na indústria cosmética surgiu como uma estratégia para proteção das propriedades dos OEs contra ações externas, melhorar e/ou modificar suas características e propriedades como proteção, estabilização e tempo de ação, além de aumentar o tempo de prateleira e diversificar o uso de OEs. Os nanomateriais utilizados com estas finalidades incluem lipossomas, niossomas, nanoemulsões, nanocápsulas, nanopartículas, dentre outros, cuja síntese, propriedades e aplicações na indústria cosmética foram relatadas neste estudo. Visando a segurança dos consumidores e padronização dos processos, os produtos à base de OEs e/ou que fazem uso da nanotecnologia são regulados por órgãos específicos e envolvem a caracterização dos OEs e dos nanomateriais através de uma série de testes físico-químicos, incluindo também testes toxicológicos. Assim, esta revisão traz informações relevantes que mostram o potencial da utilização de nanotecnologia em produtos cosméticos à base de OEs.

Palavras-chave: Terpenos; nanobiotecnologia; nanomateriais; cosmectologia; dermatologia.

Abstract

SILVA, Eduarda Soares da. **Essential Oils and nanotechnology in the cosmetic industry**. Advisor: Vanessa Galli. 2021. 80 f. Undergraduate thesis (Bachelor's degree in Biotechnology) – Technological Development Center, Federal University of Pelotas, Pelotas, 2021.

The cosmetic industry is one of the most profitable sectors in the world and is in constant transformation by developing new techniques and products. One of the current trends is the use of essential oils (EOs) associated with nanotechnology techniques in product formulations, presenting itself as an object of study with great potential. The objective of this study was to review the main EOs used in the cosmetic industry, their chemical composition and their effects as bioactive, as well as the role of nanotechnology in the development of cosmetics products based on EOs. Essential oils are lipophilic complex mixtures, volatile, liquid and generally odorous, obtained by distillation, hydrodistillation, steam dragging or pressing of plant tissues. There are several EOs used in the cosmetic industry, such as Tea Tree, Rosemary, Lavender, Grapefruit, Chamomile and others, with their main chemical compounds being terpenes, phenols and nitrogen compounds which are synthesized in plants by the secondary metabolism. Their bioactive effects include antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory activities. The insertion of nanotechnology in the cosmetic industry emerged as a strategy to protect the EOs proprieties against external factors, improve and/or modify their characteristics and properties such as protection, stabilization and time of action, as well as increase the shelf life and diversifying the use of EOs. The nanomaterials used to these purposes include liposomes, niosomes, nano-emulsions, nanocapsules, nanoparticles, among other, whose synthesis, properties and applications in the cosmetic industry where described in this study. Aiming at the consumer safety and standardization of processes, products based on EOs and/or that use nanotechnology are regulate by specific regulatory agencies and involve the characterization of EOs and nanomaterials through a series of physical-chemical analysis, including toxicological tests. Therefore, this review brings relevant information that shows the potential of using nanotechnology in cosmetic products based on EOs.

Keywords: Terpenes; nanobiotechnology; nanomaterials; cosmetology; dermatology.

Lista de Figuras

Figura 1 – Decomposição de um terpeno simples em um isopreno (2-metil-1,3-butadieno).	23
Figura 2 – Rotas biossintéticas para produção de isopentil difosfato (IPP) e dimetilalilo difosfato (DMAPP).....	24
Figura 3 – Biossíntese de compostos fenólicos.	25
Figura 4 – Biossíntese de compostos nitrogenados.....	26
Figura 5 – Esquema das principais técnicas disponíveis para caracterização de OEs.	35
Figura 6 – Estrutura molecular dos lipossomos em meio aquoso, demonstrando o compartimento hidrofílico no interior circundado pelo compartimento lipofílico. Em destaque, a unidade fosfolipídica do lipossomo, mostrando sua cabeça hidrofílica e cauda hidrofóbica característica da sua anfipaticidade.	38
Figura 7 – Aparência física (esquerda para direita: emulsão, micro-emulsão e nano-emulsão).....	42
Figura 8– Representação esquemática de nanocápsulas com a substância ativa: (a) adsorvida à parede polimérica e (b) dissolvida no núcleo.	45
Figura 9 – Esquema ilustrativo apresentando as diferenças estruturais da matriz entre <i>Solid lipid nanoparticles</i> (SLN) (1ª geração) e <i>Nanostructured Lipid Carriers</i> (NLC) (2ª geração).	47

Lista de quadros

Quadro 1 – Vantagens e desvantagens das técnicas utilizadas.	36
Quadro 2 – Parâmetros-chave para determinação físico-química dos nanomateriais em formulações cosméticas.....	54

Lista de abreviaturas e siglas

A/O	Água em óleo
A/O/A	Água em óleo em água
AAS	Espectrometria de Absorção Atômica
ABDI	Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial
AFM	Microscopia de Força Atômica
AICIS	Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BCOP	Córnea Isolada de Bovino
BET	Método de Brunauer Emmett e Teller
CAS	Chemical Abstracts Service
CTG	Associação de clindamicina e tretinoída
CTNano	Comissão Técnica Nacional de Nanotecnologia
DLS	Espalhamento de Luz Dinâmica
DMA	Analisador de Mobilidade Diferencial
DMAPP	Dimetilalilo difosfato
DPPH	2,2-difenil-1- picril-hidrazil
EINECS	European Inventory of Existing Chemical Substances
EMA	European Medicines Agency
EPO	Escritório Europeu de Patentes
EROS	Espécies Reativas de Oxigênio
EU	União Europeia
FAL	Fenilalanina Amônia Liase
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FFF	Fracionamento de Fluxo de Campo
FTIR	Espectrometria Transformada Infravermelho de Fourier
GC/LC-MS	Cromatografia Gasosa/Líquida acoplada à Espectrometria de Massa
GE	Gel de Eletroforese
GPP	Geranil difosfato
HDC	Cromatografia Hidrodinâmica
HPLC	Cromatografia Líquida de Alta Performance
ICE	Córnea Isolada de Galinha

ICP-MS	Plasma Indutivamente Acoplado associado à Espectrometria de Massa
IFRA	Organização Internacional de Fragrâncias
INCI	Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos
IPP	Isopentenil difosfato
LDE	Eletroforese Laser-Doppler
LDH	Lactato Desidrogenase
LUV	Vesículas unilamelares grandes
MEP	Metileritrol fosfato
MLV	Vesículas multilamelares
MOTC	Composição galênica de macadâmia contendo OEs de Murta-Comum (<i>Myrtus communis L</i>) e Orégano (<i>Origanum vulgare</i>)
MS	Espectrometria de massa
NACDG	Grupo Norte-americano de Dermatites de Contato
Nano-SIMS	Técnica de imagem química em ultra alta resolução
NLC	Nanostructured Lipid Carriers
NM	Nanomaterial
NMR	Ressonância Magnética Nuclear
NRPT	Nicotinamide riboside and pterostilbene
O/A	Óleo em água
O/A/O	Óleo em água em óleo
OE	Óleos essenciais
OECD	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OLV	Vesículas Oligolamelares
PBPK	Physiologically based pharmacokinetic
PTA/NTA	Análise de Rastreamento de Partículas/Análise de Rastreamento de Nanopartícula
RS	Espectroscopia Raman
SCCS	Comitê Científico de Segurança ao Consumidor da União Europeia
SCF	Método supercrítico assistido
SEM	Microscopia de Escaneamento Eletrônico
SERS	Espectrometria de Superfície Raman
SisNANO	Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologia

SNL	Solid lipid nanoparticles
SPM	Microscopia de Varredura por Sonda
SUV	Vesículas unilamelares pequenas
TEM	Microscopia Elétrica de Transmissão
TGA	Therapeutic Goods Administration
TiO ₂	Dióxido de Titânio
TNF- α	Fator de necrose tumoral- α
UV	Ultravioleta
UVB	Ultravioleta B
UV-Vis	Espectrofotometria UV-Vis
XPS	Espectroscopia de Fotoelétrons Raio-X
XRD	Difração de Raios-X
ZnO	Óxido de zinco

Sumário

1	Introdução geral	17
1.1	Objetivo	18
2	Revisão bibliográfica	19
2.1	Óleos essenciais (OEs)	19
2.2	Histórico dos óleos essenciais	19
2.3	Extração de óleos essenciais	21
2.4	Componentes químicos	22
2.4.1	Síntese dos óleos essenciais	23
2.4.1.1	Terpenos/terpenóides	23
2.4.1.2	Compostos fenólicos	25
2.4.1.3	Compostos nitrogenados	26
2.5	Inserção na indústria cosmética	26
2.6	Atuação de OEs como bioativos na indústria cosmética	29
2.6.1	Ação antioxidante	29
2.6.2	Ação antimicrobiana	30
2.6.3	Efeito anti-inflamatório	31
2.6.4	Alérgenos	32
2.7	Regulamentação técnica dos OEs	33
2.8	Falsificações em OEs	33
2.9	Técnicas físico-químicas de caracterização	34
2.10	Uso da nanotecnologia na indústria cosmética	36
2.11	Técnicas	37
2.11.1	Lipossomas	38
2.11.2	Niossomas	40

2.11.3 Emulsões	42
2.11.3.1 Micro-emulsões	43
2.11.3.2 Nano-emulsões.....	44
2.11.4 Nanocápsulas	44
2.11.5 Nanopartículas sólido-lipídicas – SLN e NLC	46
2.11.5.1 SLN	47
2.11.5.2 NLC	48
2.11.6 Outras técnicas presentes na indústria cosmética	49
2.12 Nanotoxicidade.....	49
2.12.1 Regulamentação técnica do uso de nanomateriais em cosméticos.....	50
2.12.2 Métodos de caracterização físico-químicos dos NMs.....	53
2.12.3 Testes de toxicidade	55
2.13 Considerações finais	56
2.14 Perspectivas	58
2.15 Conclusão	58
Referências	59

1 Introdução geral

O consumo de produtos cosméticos e de higiene pessoal tem acompanhado a civilização humana desde os seus primórdios, cumprindo funções além do embelezamento, agindo como antissépticos e outras propriedades medicinais (CHAUDHRI e JAIN, 2014). Dentre esses produtos destacam-se os óleos essenciais (OEs), tendo em vista que a sua ocorrência natural facilitou a exploração das suas propriedades como bioativos. O consumo de produtos naturais – ou seja, aqueles que utilizam substâncias naturais em sua composição majoritária, de acordo com regulamentações técnicas (NATRUE, 2021) – tem crescido uma vez que a população se volta para um estilo de vida mais saudável e sustentável (AMBERG e FOGARASSY, 2019). Dessa forma, a inserção dos óleos essenciais nesse setor industrial foi vista como um passo previsível. No entanto, por causa da sua natureza volátil apresenta limitações quanto ao seu uso em produtos cosméticos, sendo necessária, portanto, a adoção de estratégias que visem a manutenção das propriedades bioativas dos óleos essenciais, e a otimização dos efeitos desejados, de forma segura ao consumidor.

Com o avanço da ciência e tecnologia, a indústria cosmética inovou e se reinventou ao longo das décadas, utilizando-se de novas tecnologias, como é o caso da nanotecnologia, mais especificamente o seu uso associado a moléculas naturais (biomoléculas) caracterizando assim a nanobiotecnologia – definida como o resultado da convergência da nanotecnologia aplicada a processos biológicos (CADIOLI e SALLA, 2006). Sendo assim, é possível encontrar disponível no mercado global diversos produtos cosméticos que fazem uso da nanotecnologia, tais como filtros de raios ultravioleta (UV) e sistemas de administração de princípios ativos. Essa tendência tende a se intensificar tendo em vista o alto investimento por parte das empresas para o desenvolvimento e aprimoramento de novas formulações e produtos. De acordo com a empresa Statista, somente a empresa francesa L'Oréal investiu um total de 964 milhões de euros em 2020 (SABANOGLU, 2021). É importante ressaltar que essa mesma empresa detêm um total de 934 patentes registradas até o presente momento representando a empresa cosmética que possui mais patentes no mundo, seguida pelas japonesas Shiseido e Kao (KARKLIS, ANGELI e CARMO, 2020).

Neste contexto, a associação dos OEs à nanotecnologia surgiu como uma estratégia para otimizar não apenas o seu papel como moléculas bioativas, como também permitindo um tempo prolongado de prateleira (BAKKALI, 2008). Sendo

assim, é possível encontrar no mercado diversos produtos que unem os benefícios proporcionados pelos óleos essenciais aliadas a técnicas nanotecnológicas (GRANT, 1966; YORGANCIOGLU e BAYRAMOGLU, 2013).

1.1 Objetivo

Desta forma, o objetivo do presente Trabalho de Conclusão de Curso foi revisar os principais OEs utilizados na indústria cosmética, sua composição química e seus feitos como bioativos, bem como o papel da nanotecnologia no desenvolvimento de produtos cosméticos a base de OEs.

2 Revisão Bibliográfica

2.1 Óleos essenciais (OEs)

Óleos essenciais (OEs) são misturas complexas de moléculas de baixo peso molecular, de natureza lipofílica, voláteis, líquidas e geralmente odoríferas, provenientes de plantas medicinais e aromáticas, sendo obtidos por destilação, hidrodestilação, arraste a vapor ou prensagem (no caso de cítricos, sementes e cascas) (ECHA - EUROPEAN CHEMICALS AGENCY). Possuem como principais componentes os terpenos/terpenóides, também podendo apresentar pequenas quantidades de compostos fenólicos, alcaloides e glicosídeos (FRANCHOMME e JOLLOISR, 2001) e podem ser classificados de acordo com sua composição química, aroma e método de extração (HERMAN, 2019). Atualmente visto como uma alternativa natural, tornou-se objeto de estudo devido a sua gama de propriedades e sua baixa toxicidade em mamíferos (FIGUEIREDO, PEDRO e BARROSO, 2014).

2.2 Histórico dos óleos essenciais

A descoberta, processamento e a base técnica da indústria dos OEs iniciaram-se no seio da civilização humana, em meio ao Leste Oriental. Diversas culturas ancestrais e também orientais, principalmente os egípcios, chineses e japoneses, já faziam uso de substâncias aromáticas provenientes de plantas para defumações, rituais e de forma medicinal. Os aborígenes, povo ancestral da Austrália, já conheciam as vantagens benéficas das lagoas de Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) – conhecida como “lagoas mágicas” - uma vez que as folhas dos arbustos de Melaleuca que cresciam e caíam nas águas, apresentavam propriedades antifúngicas e antissépticas (ALTMAN e ROYSTON, 1988). No Egito, 3000 anos a.C. o uso de óleos essenciais para rituais e mumificação com bandagens para conservação do corpo eram amplamente usadas em conjunto com resinas e plantas, por sacerdotes e faraós por serem considerados de alto valor. No entanto, foi através da comunidade islâmica que houve descoberta do processo de destilação a vapor, graças ao polímata árabe Avicena, com a invenção de um equipamento capaz de permitir a extração dos óleos essenciais a partir da evidenciação do álcool (AMARAL, 2015).

Apesar da história ser escassa em relação a métodos, objetivos e resultados, sabe-se que a destilação crua do óleo essencial de terebintina – proveniente da resina de coníferas – e cera de cânfora foram os primórdios do que conhecemos hoje (GUENTHER e ALTHAUSEN, 1948). A terebintina foi o único óleo essencial citado até meados da Idade Média, sendo, portanto, descrito pelos gregos e romanos como parte essencial para algumas terapias, como descrito no livro “De Materia Medica”, que dominou o meio médico por mil e quinhentos anos (GUENTHER e ALTHAUSEN, 1948).

Já na Idade Média, os métodos de destilação foram inicialmente utilizados; no entanto, esse processo resultava na precipitação de óleos essenciais, como o processo de cristalização do óleo de rosas na superfície da água de rosas destilada (UNITED STATES. BUREAU OF AGRICULTURAL AND INDUSTRIAL CHEMISTRY, 1945). Sendo assim, a primeira descrição da destilação de óleos essenciais foi realizada pelo médico Arnold de Villanova (1235-1311), que descreveu a destilação do óleo essencial de alecrim, sendo mais tarde listado no livro “Opera Medica Omnia” (1505). Entretanto, é importante ressaltar que o significado de destilação na história antiga e medieval não é o mesmo de atualmente, pois era um termo coletivo, que implicava a preparação de extratos vegetais e animais de acordo com as regras da arte, ou retificação e separação (GILDEMEISTER e HOFFMANN, 1900).

Apesar de uma grande lacuna na história, em 1500 e 1507 foram encontrados em Strassburg, na França, dois volumes de um famoso livro de destilação conhecido como “Liber De Arte Distillandi” cujo autor era um médico da província. Nesse livro, ele menciona quatro óleos, sendo eles o de madeira de zimbro, alecrim, lavanda e terebintina. No entanto, apesar de descrever os processos, esses não resultavam em óleos essenciais puros. O entendimento concreto da importância dessas substâncias se deu na primeira edição do livro “Kräuterbuch” de Adam Lonicer (1528-1586) onde o mesmo estabelece que a arte da destilação era um ouro não descoberto pelos gregos e romanos na antiguidade. Assim, com o passar dos anos, foram se alargando a natureza dos conhecimentos sobre as técnicas e métodos de preparação dos óleos essenciais através de relatos, manuscritos e livros sobre seus processos e utilizações – principalmente na área farmacêutica.

Com a revolução da química no século XVIII através de Lavoisier (1743-1794), novas perspectivas foram lançadas sob a ciência dos óleos essenciais. Uma das contribuições mais importantes foi feita por J. J. Houton de la Billardière em 1818, onde submeteu o óleo de terebintina a análises e estabelecendo a proporção de carbonos para átomos de hidrogênio de cinco a oito – o que seria estabelecido mais tarde como uma constância para todos os terpenos (CROTEAU, 1998). Ainda no século XVIII, apesar do grande interesse dos químicos da época em torno dos terpenos, a principal dificuldade encontrada residia na separação de compostos puros devido a mistura complexa e suas estruturas químicas que ainda não eram bem definidas, além da instabilidade da maior parte dessas substâncias que passam por rearranjos intramoleculares, tornando o trabalho ainda mais árduo. Apenas em 1866 a palavra terpeno foi mencionada pela primeira vez em um livro escrito por Fr. A. Kekulé (1829-1896) para descrever uma dupla ligação carbono-carbono caracterizando um hidrocarboneto insaturado. Mais tarde, esse mesmo químico postulou a estrutura do benzeno concluindo sua forma cíclica e hexagonal (QUÍMICA, SÓQ - PORTAL DE). E somente na virada do século a estrutura química de alguns terpenos foi completamente elucidada, como o óleo de cânfora por Bredt, 1883, e o citral por Tiemann e Semmler, 1885.

Na atualidade, os OEs encontram-se em diversos setores, tais como indústria alimentícia (humana e animal), cosmética, farmacêutica, agrícola, ambiental e médica, fazendo-se presente também em produtos de limpeza, higiene e cigarros (DE GROOT e SCHMIDT, 2016). Seu uso de amplo espectro é um reflexo das suas propriedades, uma vez que demonstram efeito antimicrobiano (HAMMER, CARSON e RILEY, 1999), antiviral (ASTANI, REICHLING e SCHNITZLER, 2010), antioxidante (AMORATI, FOTI e VALGIMIGLI, 2013), antifúngico (DELESPAUL, 2000), repelente (MÜLLER, 2009), inseticida (ENAN, 2001) e nematocida (AKHTAR e MAHMOOD, 1994). Desta forma, os OEs desempenham múltiplas funções, servindo desde aromatizantes até o seu uso terapêutico para estímulo do sistema nervoso (TUREK e STINTZING, 2013), sendo uma alternativa sustentável para o setor industrial.

2.3 Extração de óleos essenciais

Diferentes métodos podem ser aplicados para obtenção de OEs, desde os mais tradicionais aos mais modernos, cabendo então ao produtor a escolha do método que apresente o maior número de vantagens, uma vez que muitas dessas técnicas

apresentam a perda de componentes voláteis, baixa eficiência de extração, degradação de compostos insaturados ou éster, além de possíveis resíduos tóxicos derivados de solventes utilizados no processo de extração (TEMELLI, SALDAÑA, *et al.*, 2007). Os métodos mais tradicionais incluem a prensagem a frio, destilação, hidrodestilação, arraste a vapor, extração por solvente e extração por destilação simultânea (CHEMAT, 2011). Já os métodos mais modernos focados em abordagens mais sustentáveis incluem extração por fluido supercrítico, extração líquida pressurizada, extração pressurizada com água quente, extração com solvente assistida por membrana, micro extração, dentre outros (FLAMINI, 2007). Tais técnicas, diferentemente das mais tradicionais podem aumentar a eficiência de produção e contribuem para a proteção ambiental devido à redução do uso de energia fóssil, solventes ou geração de substâncias nocivas (REYES-JURADO, 2015).

2.4 Componentes químicos dos óleos essenciais

Um grande número de componentes químicos está presente nos OEs, onde podem variar entre 100 a 500 compostos dependendo do óleo analisado, sendo catalogados até então 4350 compostos encontrados em 91 OEs (DE GROOT e SCHMIDT, 2016). Os compostos mais comumente encontrados, estando presentes em mais de 90% de todos OEs são: β -cariofileno (98%), limoneno (97%), α -pineno (94%), α -terpineol (94%), δ -cadineno (91%) e α -humuleno (91%) (DE GROOT, 2020). A maior parte dos OEs possuem de dois a cinco componentes que juntos constituem 50-60% do óleo; no entanto, em alguns casos apenas um composto é dominante, como é o caso dos OEs cítricos, que possuem o limoneno como dominante com concentrações maiores que 95% em OEs provenientes de toranja, laranja e tangerina.

A composição dos OEs pode variar consideravelmente dependendo da região, ano e produtor, uma vez que parâmetros como a espécie, cultivo, condições do solo, condições climáticas, processos de extração, armazenamento, exposição a luz ultravioleta, dentre outros fatores, podem alterar a análise qualitativa e quantitativa (DE GROOT e SCHMIDT, 2016).

2.4.1 Síntese dos compostos que constituem os óleos essenciais

É conhecido que os vegetais não possuem um sistema de locomoção de modo em que possam fugir de seus predadores como insetos, bactérias, fungos, mamíferos, dentre outros herbívoros. Entretanto, como uma forma de adaptação e sobrevivência, as plantas desenvolveram evolutivamente mecanismos para sua proteção, através de mutações aleatórias em genes relacionados a rotas do metabolismo primário, originando o metabolismo secundário. Como essas substâncias possuíam baixo custo metabólico de produção e não se mostravam tóxicas para suas produtoras, essas características foram selecionadas evolutivamente (TAIZ e ZEIGER, 2006).

Estes metabólitos secundários são derivados do metabolismo primário do carbono, sendo produzidas em pequenas quantidades, e podem ser divididos em três classes principais: terpenos/terpenóides, compostos fenólicos e compostos nitrogenados (CROZIER e JAGANATH, 2006). Os OEs são constituídos na sua maioria por terpenos, podendo ser extraídos através de arraste à vapor d'água, hidrodestilação ou extração do pericarpo de frutos cítricos (DE MORAIS, 2009).

2.4.1.1 Terpenos/terpenóides

Os terpenos são substâncias normalmente insolúveis em água, cuja síntese é realizada a partir de intermediários glicolíticos ou da Acetilcoenzima A (Acetil CoA) caracterizando lipídeos. Todos os terpenos são produtos da junção de unidades pentacarbonadas que apresentam um esqueleto ramificado de isopentano, também conhecidas como unidades isoprênicas, pois quando submetidas a altas temperaturas, decompõem-se em isoprenos (Figura 1).

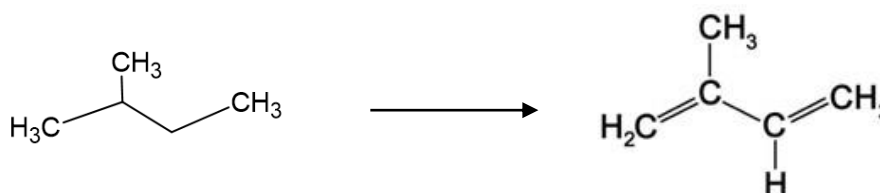


Figura 1 – Decomposição de um terpeno simples em um isopreno (2-metil-1,3-butadieno).
Fonte: Autoria própria.

Podem ser classificados quanto ao número de unidades de isopreno presentes em suas estruturas, sendo então chamados de monoterpenos (2 unidades, 10 carbonos), sesquiterpenos (3 unidades, 15 carbonos), diterpenos (4 unidades, 20 carbonos), triterpenos (6 unidades, 30 carbonos) e carotenoides (8 unidades, 40 carbonos) (FELIU, 2011).

Existem duas rotas para biossíntese dos terpenos, sendo elas a rota do ácido mevalônico e a rota do metileritrofosfato (Figura 2). A primeira parte de três moléculas ligadas de Acetil CoA para formação do ácido mevalônico que depois será pirofosforilado, descarboxilizado e desidratado, resultando no isopentenil difosfato (IPP). O IPP é a unidade básica para formação dos terpenos e também pode ser produzido a partir de intermediários da glicólise ou do ciclo de redução fotossintética do carbono, dando início ao conjunto de reações conhecido como rota do metileritritol fosfato (MEP) que ocorre em cloroplastos e outros plastídios (LICHTENTHALER, 2000). O isômero do IPP, dimetilalilo difosfato (DMAPP), e o próprio IPP são as unidades ativas na rota biossintética dos terpenóides, pois através da sua união é formado o precursor dos monoterpenos denominado geranil difosfato (GPP).

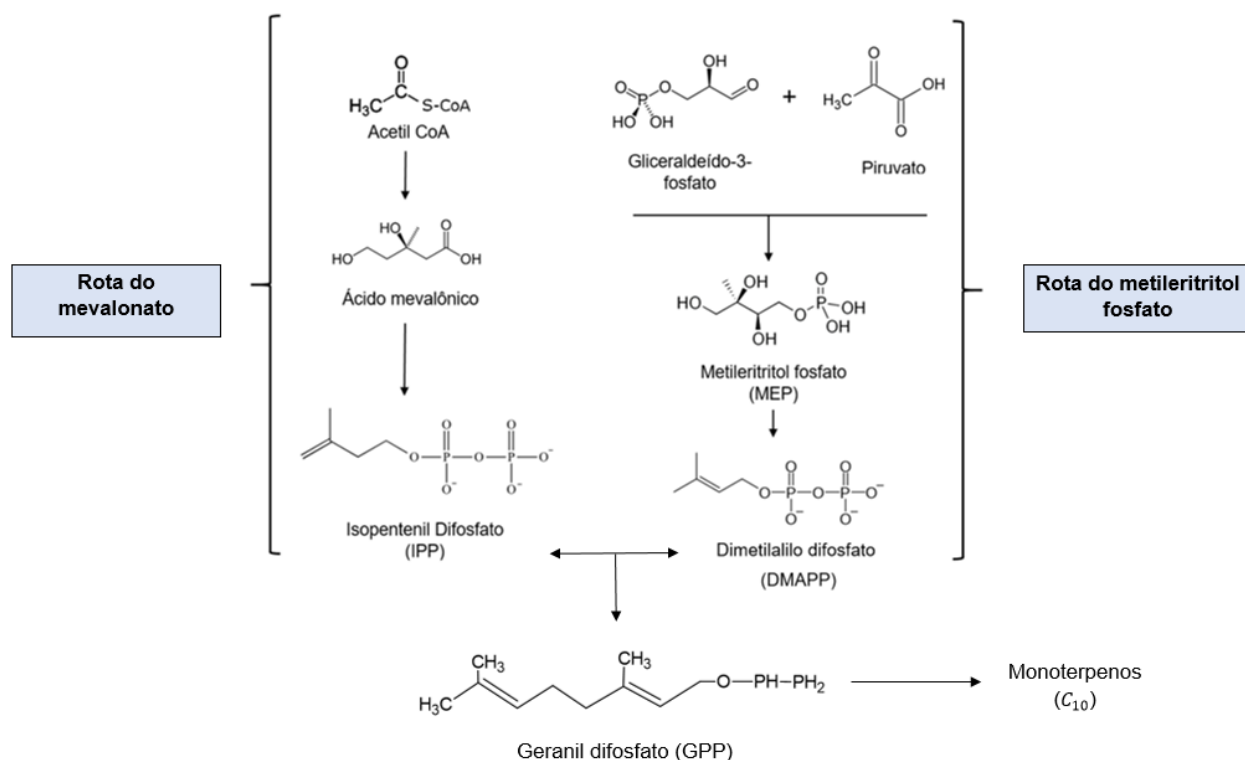


Figura 2 – Rotas biossintéticas para produção de isopentenil difosfato (IPP) e dimetilalilo difosfato (DMAPP).

Fonte: Autoria própria.

2.4.1.2 Compostos fenólicos

São denominados compostos fenólicos os produtos do metabolismo secundário vegetal que possuem um grupo fenol – composto por um anel aromático e um grupo hidroxila (CARRIL e GARCÍA, 2009). Tais substâncias atuam, em geral, como agentes de defesa em resposta a estresses causados ao vegetal podendo também ser um atrativo a insetos, dando-lhes cor, sabor, aroma e adstringência (DE MORAES ARNOSO, DA COSTA e SCHMIDT, 2019). Esses compostos podem ser classificados de acordo com suas estruturas moleculares, número de grupos fenólicos, ligações com outros grupamentos, sendo geralmente divididos como: (i) flavonoides, (ii) ácidos fenólicos, (iii) estilbenos e (iv) ligninas (KLEPACKA, GUJSKA e MICHALAK, 2011).

A biossíntese de compostos fenólicos se origina de duas rotas básicas: a rota do ácido chiquímico e a rota do ácido malônico (Figura 3). A primeira rota é amplamente utilizada pelas plantas, enquanto a rota de ácido malônico é mais utilizada por fungos e bactérias. Dessa forma, a maior parte dos compostos fenólicos é derivada da desaminação da fenilalanina formando ácido cinâmico, sendo essa reação catalisada pela FAL (fenilalanina amônia liase) na rota metabólica do ácido chiquímico (PÉREZ-URRIA CARRIL e ÁVALOS GARCÍA, 2009).

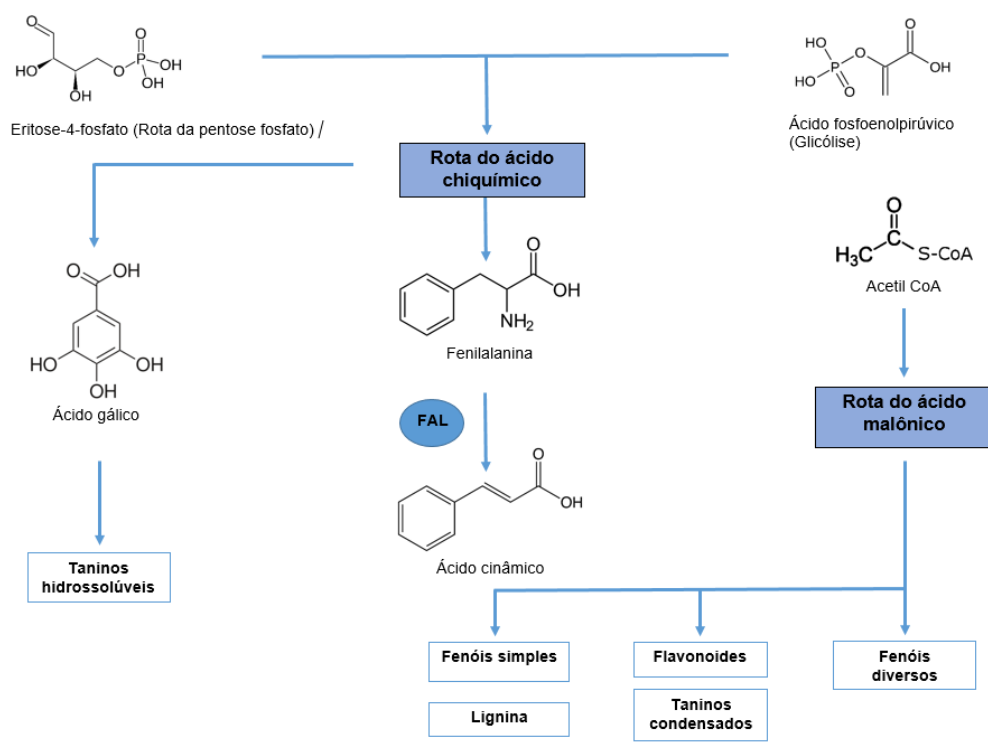


Figura 3 – Biossíntese de compostos fenólicos.

Fonte: Autoria própria.

2.4.1.3 Compostos nitrogenados

Sintetizados a partir de aminoácidos primários/padrão, os compostos nitrogenados compõem uma grande variedade e incluem os alcaloides, glicosídeos, glucosinolatos e aminoácidos não proteicos. Tais compostos são derivados do ciclo do ácido tricarbóxico e do ácido chiquímico. Na primeira rota, são formados aminoácidos alifáticos (glicina, valina, alanina, leucina e isoleucina) a partir do piruvato transformado em acetil-CoA; já na rota do ácido chiquímico, são formados aminoácidos aromáticos (tirosina, fenilalanina e triptofano) derivados do fosfoenolpiruvato e da eritose-4-fosfato onde por fim, em ambas as rotas, são originados os compostos nitrogenados (Figura 4) (BORGES e AMORIM, 2020).

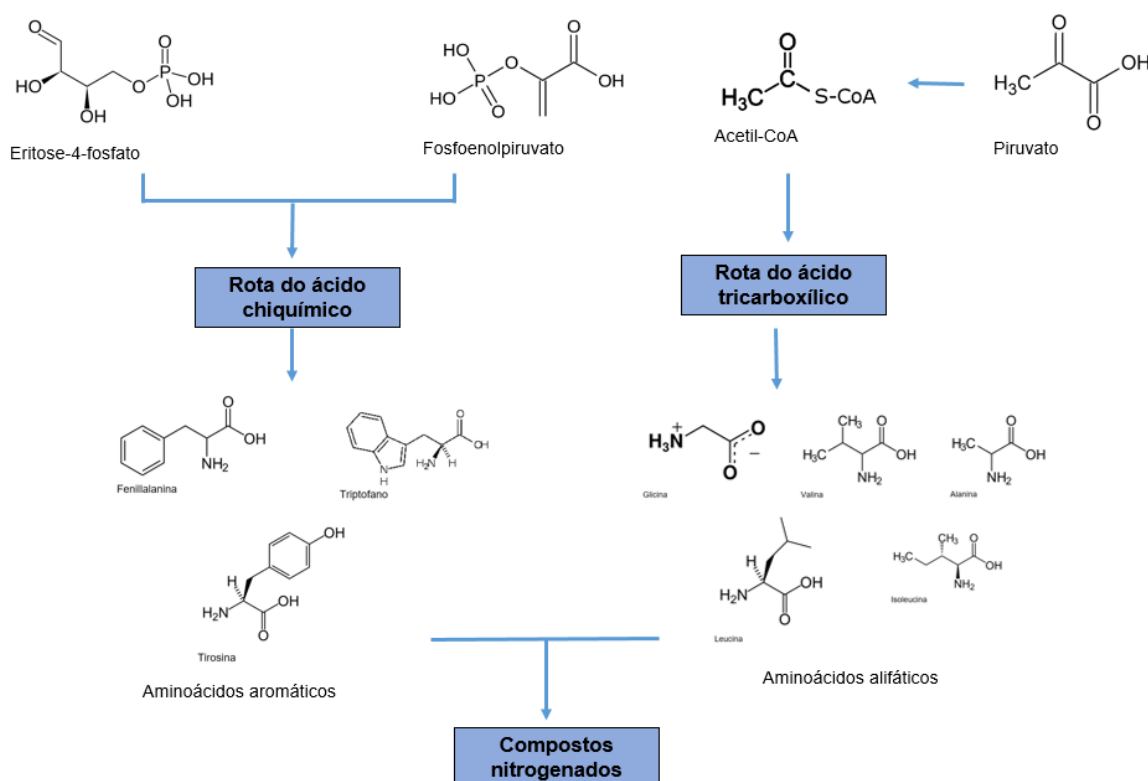


Figura 4 – Biossíntese de compostos nitrogenados.
Fonte: Autoria própria.

2.5 Inserção na indústria cosmética

Inicialmente utilizados como extratos oleosos ou alcoólicos fermentados, as substâncias extraídas das plantas utilizadas para tratar doenças, as bases dos óleos essenciais, foram se expandindo com a descoberta da destilação e a mudança nos

hábitos de higiene da sociedade que passaram a consumir produtos como perfumes, cosméticos e desinfetantes. Tudo isso culminou na busca pelo conhecimento químico e medicinal desses compostos que vem se espalhando até os dias atuais em áreas médicas, botânicas, tecnológicas, cosméticas, alimentícias, químicas, saneantes e produtos veterinários. Atualmente, aproximadamente 3000 óleos essenciais são conhecidos, mas apenas 300 são comercializados (BAKKALI, 2008). Assim, com o crescimento do pensamento sustentável e a busca da sociedade por compostos vegetais, orgânicos e ecológicos tem crescido a cada ano, fazendo assim com que as indústrias passem a ser adaptar à nova realidade, trazendo desse modo, o conhecimento dos antigos para o presente com os aromas e propriedades dos óleos essenciais.

Neste sentido, o interesse do consumidor por novos produtos e formulações cosméticas com ingredientes funcionais e naturais tem crescido. De acordo com o relatório europeu, considerado o continente com o maior mercado de fragrâncias e cosméticos do mundo, só esse setor concentrou EUR 78,6 bilhões em 2018 (CBI, 2020). De acordo com o relatório do Market Reaserch Future, o mercado global de fragrâncias naturais, como as provenientes de óleos essenciais (OEs), tem mostrado uma tendência de crescimento anual de 5,2% atingindo USD 20,8 bilhões em 2024, de acordo com a projeção (CBI, 2020). O constante crescimento desse segmento pode ser observado nas prateleiras ao redor do mundo em produtos para tratamento de acne, hidratação da pele, controle de oleosidade, dentre outros, em diferentes formulações (cremes, géis, sólidos e espumas). Esse aumento se deve a dois fatores principais: o aumento do número de estudos relacionados ao uso de OEs pela indústria e a crescente procura dos consumidores por produtos de baixo impacto ecológico.

Na área cosmética, os OEs estão presentes majoritariamente como ingredientes para fragrâncias, mas também estão em produtos como dermocosméticos, cuidados com os cabelos, maquiagem e higiene pessoal. A conduta altamente dinâmica da indústria para acompanhar seus consumidores resultou na formação de produtos cosmecêuticos – aqueles que contém um ou mais compostos bioativos com a intenção de melhorar a saúde ou a beleza (PITMAN, 2014; CARVALHO, ESTEVINHO e SANTOS, 2016).

Nesse sentido, estudos mostram que os OEs não possuem apenas propriedades aromáticas, mas também podem ser utilizados pela indústria em outras frentes, tais como: (i) conservantes naturais, pelas suas propriedades antimicrobianas (BAKKALI, AVERBECK, *et al.*, 2008; YORGANCIOGLU e BAYRAMOGLU, 2013), (ii) antioxidantes, objetivando o aumento do tempo de prateleira (GRANT, 1966) e (iii) ingredientes bioativos – compostos de ocorrência natural que possuem efeito sobre um organismo vivo, tecido ou célula (BIESALSKI, 2009).

Uma vez como bioativos, essas substâncias podem estar presentes em diversas formulações cosméticas, cada uma com um propósito, como por exemplo: (i) proteção da pele contra radicais livres – responsáveis pelo aspecto envelhecido da pele (MUKHERJEE, 2011), (ii) controle de caspa em produtos para os cabelos (PRABHAMANJU, SHANKAR e BABU, 2009), (iii) controle de oleosidade na pele que podem causar acne e eczema, (iv) tratamento de inflamações na pele (ABURJAI e NATSHEH, 2003), (v) aumento da produção de colágeno e elastina para prevenção de rugas (KOLAR, URBANČIČ e DIMITRIJEVIĆ, 2009), (vi) aumento da hidratação (MONTENEGRO, 2017) e (vii) efeito antimicrobiano contra patógenos dermatológicos (ORCHARD, 2017).

Óleos essenciais como o de Melaleuca (*Tea Tree*), alecrim (*Rosemary*), lavanda (*Lavender*), toranja, ylang-ylang, camomila (*chamomile*), Neroli e hortelã-pimenta (*peppermint*) possuem destaque na indústria e podem ser encontrados em diversas formulações de produtos pertencentes a empresas multinacionais como Biossance, The Body Shop (pertencente ao grupo Natura) e L'Oréal, uma inclinação que tende a crescer. De acordo com a Organização Mundial da Propriedade Intelectual (WIPO), mais de quatro mil patentes relacionadas ao uso de OEs em cosméticos constam como depositadas sendo a maior parte pertencente a The Procter and Gamble (P&G) e L'Oréal (WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION, P., 2021). Já o Escritório Europeu de Patentes (EPO), mostra mais de 50 mil patentes depositadas no total quando a pesquisa utiliza palavras-chave relacionadas ao uso de OEs em composições cosméticas (EUROPEAN PATENT OFFICE, 2021).

É possível encontrar as mais diversas combinações nas formulações contendo OEs disponíveis no mercado, podendo variar em formato, preço e função, além de poderem fazer parte (ou não) de uma linha específica de cuidados, como é o caso da

linha “Tea Tree” (The Body Shop) voltada para peles oleosas e acneicas que utiliza como base o OE de Melaleuca/Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) e atualmente conta com gel de limpeza, tônico, máscara purificante, sérum facial, esfoliante, óleo facial, loção noturna e hidratante. A criação de linhas e produtos voltados para revitalização da pele e rejuvenescimento também ganharam destaque como é o caso de “Oils of Life” (The Body Shop), “L’Intemporel” (Givenchy), “Vinosource” (Caudalie), “Blue Orchid” (Clarins), dentre outros.

2.6 Ação bioativa de Óleos essenciais

Os OEs possuem como constituintes metabólitos secundários de plantas, também conhecidos por fitoquímicos – compostos que possuem papel terapêutico e ação bioativa, de ocorrência natural (ABURJAI e NATSHEH, 2003). Dessa forma, a análise e avaliação das atividades biológicas exercidas pelos OEs desempenham um papel decisivo no seu uso na indústria cosmética a fim de cumprir o propósito desejado.

Atividades biológicas tais como ação antioxidante, ação antimicrobiana e efeito anti-inflamatório são os mais explorados em formulações dermocosméticas.

2.6.1 Ação antioxidante

O fenômeno da ação antioxidante em sistemas biológicos é definido pela capacidade de retardação da oxidação que ocorre por uma reação em cadeia mediada por radicais livres ou Espécies Reativas de Oxigênio (EROS) – responsáveis por desencadear processos como o envelhecimento celular e resposta inflamatória (RENZ, 2003). Sendo assim, os compostos antioxidantes diretos são aqueles que detém essa reação em cadeia, podendo ser divididos em dois grupos: (i) antioxidantes preventivos e (ii) antioxidantes quebradores de cadeia (AMORATI, FOTI e VALGIMIGLI, 2013). O primeiro grupo corresponde às moléculas que interferem no processo inicial, enquanto o segundo grupo diminui ou bloqueia a auto oxidação através da competição por substratos (VALGIMIGLI e PRATT, 2012). Os antioxidantes também podem apresentar atividade captura (*scavenger*) a partir do momento em que são capazes de neutralizar e transformar EROS em outra molécula menos reativa (SCHNEIDER e OLIVEIRA, 2004).

Desse modo, a atividade antioxidante analisada nos OEs é consequência da sua composição, sendo a alta reatividade com moléculas EROS devido à presença de compostos fenólicos, aldeídos, cetonas e ésteres. Óleos essenciais de Absinto (*Artemisia absinthium*), Artemísia (*Artemisia scoparia*), Orégano Turco (*Origanum tyttanthum*), Menta-silvestre (*Mentha longifolia*) e Tomilho Selvagem/Serpilho (*Thymus serpyllum*) são os que apresentam maior ação antioxidante devido aos seus altos níveis de timol e carvacrol, ambos terpenos (AHMADI, 2010). Já os OEs de Canela, Cravo, Orégano, Tomilho, Noz-Moscada e Manjerição demonstraram possuir atividade *scavenger*, devido sua capacidade de neutralização de EROS e decomposição de peróxido mostrando uma propriedade redox (PRIOR, WU e SCHAICH, 2005; WEI e SHIBAMOTO, 2010).

Yang *et. al* (2010) demonstraram, através da avaliação dos níveis de peroxidação utilizando tiocianato de ferro *in vitro*, que o OE de Lavanda-inglesa (*Lavandula angustifolia*), oriundo da Austrália, mostrou ser significativamente mais efetivo contra a peroxidação lipídica – que na pele pode acelerar o processo de envelhecimento devido ao estresse oxidativo, diminuindo a elasticidade cutânea – quando comparada com outros cinco OEs. Já Saleh *et al.* (2010) conduziram um estudo comparativo para avaliação das propriedades antioxidantes de 248 OEs através de testes de DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil) e cromatografia delgada, onde 17 OEs demonstraram possuir ação antioxidante – a maioria pertencente à família Lamiaceae. Outros pesquisadores também destacaram a habilidade de inibição da peroxidação lipídica e/ou atividade *scavenger* em OEs como Erva de São João (*Ageratum conyzoides*) (PATIL, 2010), Cravo (*Eugenia caryophyllus*), Tomilho (*Thymus vulgaris*) (VIUDA-MARTOS, 2010), Funcho (*Foeniculum vulgare*) (MIGUEL, 2010) e Cardamo Negro (*Amomum tsao ko*) (YANG, 2010).

2.6.2 Ação antimicrobiana

Devido sua forma lipídica, os OEs são capazes de penetrar a membrana celular degradar camadas de polissacarídeos, ácidos graxos e fosfolipídios, um fenômeno denominado citotoxicidade, que em alguns casos pode levar a lesão da membrana. Tal efeito permite que os OEs tenham uma ação de lesão celular de microrganismos tais como bactérias, vírus, fungos, parasitas, dentre outros, através da mudança da

fluidez da membrana, tornando-a permeável, levando ao processo de apoptose e necrose (FRESHNEY, 2005).

Conseqüentemente, esses compostos são uma alternativa promissora aos antimicrobianos convencionais devido seu baixo custo, biocompatibilidade e sua habilidade de degradar biofilmes bacterianos (NOSTRO, 2007; KAVANAUGH e RIBBECK, 2012). Na indústria cosmética, tal propriedade pode ser utilizada como conservante nas formulações prevenindo a contaminação microbiológica, mas também como princípio bioativo no tratamento de ocorrências dermatológicas. É o caso do estudo clínico conduzido por Mazzarello *et al.* (2020) com 60 voluntários onde foram comparadas duas formulações diferentes, porém contendo a mesma associação de clindamicina e tretinoída (CTG): (i) Acnatac Gel® e (ii) uma composição galênica de macadâmia contendo OEs de Murta-Comum (*Myrtus communis L*) e Orégano (*Origanum vulgare*) (MOTC). Os resultados mostraram que aqueles que utilizaram MOTC obtiveram melhor eficácia no controle da acne, além da ação anti-inflamatória, sendo capaz de reduzir lesões eritematosas.

Orchard *et al.* (2017) coordenaram a análise *in vitro* do efeito antimicrobiano de 59 OEs comerciais contra patógenos dermatológicos como *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* e *Candida albicans*, dentre outros, sendo possível observar resultados promissores como o dos OEs de Alho (*Allium sativum*), Sândalo (*Santalum album*), Canela (*Cinnamomum zeylanicum*), Lemongrass (*Cymbopogon citratus*), Patchouli (*P. patchouli*) e Cravo (*Syzygium aromaticum*) contra *P. acnes*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus epidermidis*.

2.6.3 Efeito anti-inflamatório

A inflamação é uma resposta protetiva natural do organismo induzida pela lesão ou infecção do tecido e tem como objetivo combater a invasão por microrganismos além de remover células danificadas. Tal processo induz o aumento da permeabilidade do revestimento endotelial, explosão oxidativa, aumento do fluxo de leucócitos sanguíneos, liberação de citocinas como interleucinas e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) (DHIFI, 2016). Nesse contexto, os OEs mostraram atividade anti-inflamatória significativa no alívio de sintomas e a redução da produção de mediadores inflamatórios, além da inibição da liberação de histamina, como é o caso dos OEs de Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) e Gerânio (*Pelargonium graveolens*), sendo tal ação

é uma consequência dos seus componentes predominantes: α -terpineol, geraniol, linalol e acetato linalil (HART, 2000; KOH, 2002; CALDEFIE-CHEZET, 2004; MARUYAMA, 2005; CALDEFIE-CHÉZET, 2006).

A habilidade anti-inflamatória de alguns OEs também está associada à sua ação antioxidante, como é o caso da Camomila (*Matricaria chamomilla*) utilizada para o alívio de sintomas associados a eczema, dermatite e outras irritações cutâneas (KAMATOU e VILJOEN, 2010). Já outros OEs como Eucalipto (*Eucalyptus*), Alecrim (*Salvia rosmarinus*), Lavanda (*Lavandula*) e Milefólio (*Achillea millefolium*) em associação com outras plantas (Pinho, Cravo e Mirra) podem ser utilizados em formulações mistas como agentes anti-inflamatórios (DARSHAN e DORESWAMY, 2004).

2.6.4 Alérgenos

O fato dos OEs possuírem uma ocorrência natural não significa que não possam causar reações alérgicas em determinados indivíduos. De tal forma, a Organização Internacional de Fragrâncias (IFRA) determinaram que aproximadamente 80 OEs possuem compostos que podem causar alergias de contato, eczema ou dermatite alérgica, agindo então como alérgenos. Atualmente, nos Estados Unidos, quatro OEs Melaleuca (Tea Tree), lavanda, hortelã-pimenta (peppermint) e ylang-ylang e um óleo absoluto (Jasmine) – essência altamente concentrada – estão na lista de triagem do Grupo Norte-americano de Dermatites de Contato (NACDG) por serem alérgenos em potencial (COHEN, RAO e BRANCACCIO, 2008). Já a Regulação Cosmética da União Europeia estabelece doze compostos como possíveis alérgenos, como geraniol, linalol, citral e eugenol (EUROPEAN UNION, 2009). No Brasil, entretanto, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não possui uma resolução relativa à rotulagem de potenciais alérgenos em cosméticos e produtos de higiene sendo apenas obrigatória a inclusão e descrição qualitativa dos componentes da fórmula utilizando a Nomenclatura Internacional de Ingredientes Cosméticos (INCI) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2015). Tal decisão leva pacientes alérgicos ou seus responsáveis à necessidade de entrar em contato direto com os fabricantes via e-mail ou telefone para verificação da presença ou ausência de componentes alérgenos.

2.7 Regulamentação técnica dos OEs

Visando a segurança dos consumidores e padronização dos processos, agências reguladoras como U.S. Food and Drug Administration (FDA), EU Cosmetics Regulation e ANVISA determinam procedimentos técnicos obrigatórios quando do uso de OEs. Sendo assim é necessário que agências regulatórias determinem a concentração máxima segura, que pode variar de acordo com a aplicação e formulações (0,001% - 0,01%), para o uso de OEs nos produtos que serão comercializados a fim de minimizar as chances de ocorrências alérgicas (DE GROOT, 2020). Além disso, agências como U.S. Food and Drug Administration (FDA), EU Cosmetics Regulation exigem a descrição clara dos potenciais alérgenos presentes nas formulações (SARKIC e STAPPEN, 2018).

No Brasil, a ANVISA determinou a proibição da utilização em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes de seis OEs, sendo eles: Mastruz (*Chenopodium ambrosioides L.*), Cótron (*Croton tiglium L.*) Sabina (*Juniperus sabina L.*), Louro (*Laurus nobilis L.*), Alantroot (*Inula helenium*) e Verbena (*Lippia citriodora Kunth*), onde os dois últimos possuem restrição se usados como fragrâncias (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2016). Já o OE de Cominho (*Cuminum cyminum*) pode ser utilizado desde que obedeça a quantidade máxima permitida de 0,4% (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2012).

2.8 Falsificações em OEs

Objetivando garantir a segurança dos consumidores, o uso de técnicas de caracterização de OEs se torna indispensável como medida de biossegurança, visto que a falsificação de OEs é um problema observado no mercado atual e tal conduta pode alterar a qualidade do produto, assim como causar riscos aos consumidores e profissionais que trabalham nas linhas de produção (SARKIC e STAPPEN, 2018). Os tipos mais comuns de falsificação são: (i) adição de óleos vegetais ou álcool, (ii) adição de OEs mais baratos provenientes da mesma planta, mas com uma origem diferente (o que pode alterar as características base do OE), (iii) adição de compostos sintéticos similares ao original, (iv) rotulação que difere do produto envasado e (v) a mistura com OEs mais baratos (MESTRI, 2016).

As adulterações mais comuns ocorrem em OEs de alto valor comercial e de produção como o OE de Rosas, Melissa, Sândalo, Jasmine absoluto, Patchoulli, cítricos e mentolados, sendo o método mais comum a adição de OEs mais econômicos com propriedades organolépticas similares (MESTRI, 2016). Sendo assim, testes de rotina para identificação de possíveis adulterações são necessários para garantia de qualidade dos produtos presentes no mercado. Sendo assim, a comercialização de produtos cosméticos e de higiene pessoal naturais que se utilizam de tais componentes devem ser fiscalizados desde a sua obtenção até a fabricação do produto final, não sendo essa ação restrita apenas a grandes empresas, mas também a pequenos comerciantes que possuem uma produção caseira, uma vez que é necessária a realização de testes de caracterização e análise de possíveis reações químicas decorrentes da mistura de OEs em formulações.

2.9 Técnicas físico-químicas de caracterização

A caracterização dos OEs pode ser feita através de uma série de testes físico-químicos a fim de determinar seus compostos, concentração, avaliação da coloração, quantificação de extratos, avaliação dos parâmetros sensoriais e a análise da presença de contaminação, alteração ou diluição. Os principais testes realizados podem ser observados na Figura 5, e suas vantagens e desvantagens podem ser observadas no Quadro 1.

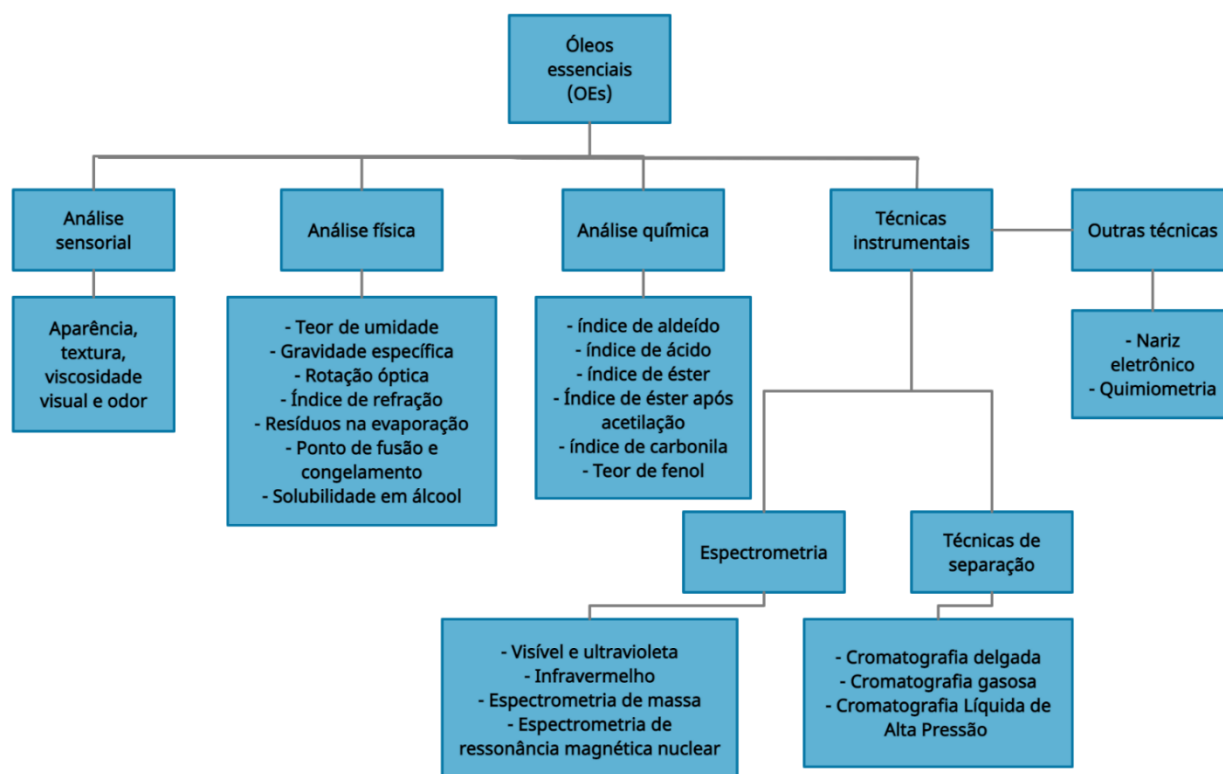


Figura 5 – Esquema das principais técnicas disponíveis para caracterização de OEs.

Fonte: DO *et al.*, 2015, p. 146 (adaptado).

As análises sensoriais são realizadas por profissionais treinados utilizando como controle positivo uma amostra padrão para comparação (DELACHARLERIE, 2008). Já as análises físicas têm como objetivo estabelecer parâmetros básicos como densidade, índice de refração e solubilidade, podendo incluir outros parâmetros e são consideradas técnicas simples, rápidas e baratas sendo procedimentos adotados como rotineiros pela indústria (PRAGER e MISKIEWICZ, 1981). Quanto às análises químicas, que envolvem o uso de cromatografia (gasosa e/ou delgada) e espectrometria, tem como objetivo estabelecer informações e dados precisos quanto a composição química da amostra e quantificar os compostos de interesse, sendo, portanto, consideradas técnicas simples e corriqueiras (BRAUN e COHEN, 2015). Já o uso de técnicas mais sofisticadas como espectrometria de ressonância magnética nuclear, são utilizadas apenas quando há a suspeita de adulteração da amostra analisada, sendo então necessária uma investigação mais aprofundada (DO, 2015).

Quadro 1 – Vantagens e desvantagens das técnicas utilizadas.

Técnicas	Vantagens	Desvantagens
Análise sensorial	Sensibilidade humana por determinadas moléculas	Capacitação e treinamento de experts Variabilidade da resposta sensorial Tempo de execução
Espectrometria infravermelha	Rápida Não-destrutiva Fácil preparação de amostra	Limitação na quantificação Baixa sensibilidade
Espectrometria de Ressonância Magnética Nuclear	Fornecer informações estruturais Precisão e acurácia na quantificação de isotópicos de ^2H de ocorrência natural	Alto custo Sem separação Necessidade de altas quantidades de amostra Demora na aquisição de dados
Cromatografia delgada	Muitos reagentes de derivação Redução do número de etapas no preparo de amostras Possibilidade de análise de amostras brutas	Alto custo Variabilidade da resposta sensorial
Cromatografia gasosa	Simples e robusta Boa sensibilidade Disponibilidade de um amplo espectro de colunas e banco de dados	Análise de compostos termolábeis Co-eluição
Cromatografia Líquida de Alta Pressão	Baixas temperaturas Análise de compostos termolábeis	Ausência de banco de dados Alto custo
Nariz eletrônico	Não-destrutivo Pouca amostra necessária	Dificuldade em reconhecer marcadores de identificação Necessidade de um alto número de amostras para autenticação
Quimiometria	Baixo custo Rápido protocolo	Necessidade de informações gerais prévias da amostra

Fonte: Elaborada pela autora baseado em DO *et al.*, 2015, p. 146.

2.10 Uso da nanotecnologia na indústria cosmética

A nanotecnologia é a ciência conduzida em nano escala (10^{-9} m) que se utiliza da manipulação de átomos e moléculas para criação de arranjos nanométricos (NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE (NNI), 2021). Com o advento de tal tecnologia, possibilitou-se a criação de novas técnicas, nanopartículas e nano materiais, criando uma nova era na indústria em geral, assim como na cosmética. Tal avanço criou o conceito de nanocosméticos, sendo categorizados assim quaisquer

dermocosméticos que possuam nanopartículas (EUROPEAN COMMISSION, 2009). Desse modo, as empresas passaram a utilizar a nanotecnologia como um meio de obter uma melhoria em seus produtos como prover proteção UV, alta taxa de penetração na pele, efeitos duradouros, melhoria das cores, qualidade final, dentre outros benefícios que podem ser obtidos (RAJ, 2012).

A inserção da nanotecnologia na indústria cosmética ocorreu em 1986 com a introdução da linha Capture (Dior) obtendo um aumento significativo entre 2006-2013 com um aumento de aproximadamente 516% de acordo com a análise de mercado conduzida pelo Projeto Woodrow Wilson em Nanotecnologia Emergente (NANOTECHNOLOGIES, 2013). Atualmente o uso de nanomateriais e nanopartículas em produtos de higiene pessoal e cosméticos é regulamentada por agências federais como FDA, Comissão Europeia e ANVISA, onde as normas regulatórias podem variar ligeiramente entre elas. Tais agências modulam a segurança dos produtos e suas substâncias no mercado, definição e especificação dos produtos aplicados, perfil toxicológico, rotulagem e aprovação de novos produtos (AJAZZUDDIN, JESWANI e KUMAR JHA, 2015).

A nanotecnologia tem sido utilizada visando a proteção das propriedades dos OEs contra ações externas, tais como mudanças de pH, oxidação, volatilidade e exposição solar, pois uma vez expostos, sua percepção sensorial pode ser modificada, alterando então a qualidade dos produtos e a experiência proposta pela marca. Essas técnicas também permitem o melhoramento e/ou modificação de suas características e propriedades como proteção, estabilização e tempo de ação (CARVALHO, ESTEVINHO e SANTOS, 2016).

2.11 Técnicas nanotecnológicas

Atualmente existe uma ampla gama de técnicas nanotecnológicas ao dispor da indústria com o objetivo de melhorar processos, agilizar protocolos e viabilizar a produção de nanomateriais em larga escala.

2.11.1 Lipossomas

Fenômeno primeiramente descrito em 1965 por Bangham et al., a partir da percepção da agregação espontânea de fosfolípidios em vesículas após a adição de água (BANGHAM, STANDISH e WATKINS, 1965). Lipossomas, por definição, são vesículas esféricas que possuem um centro aquoso envolto por uma ou mais membranas bilipídicas que podem variar de tamanho entre 15 nanômetros e alguns micrômetros (Figura 6). As suas propriedades dependem das suas estruturas fosfolipídicas (AHMADI ASHTIANI, 2016).

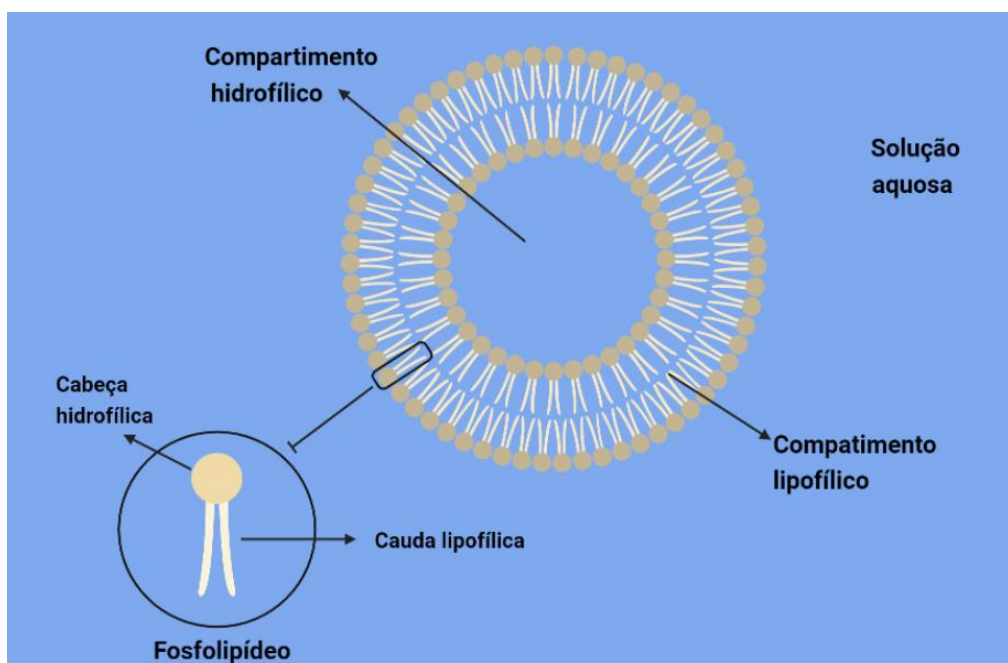


Figura 6 – Estrutura molecular dos lipossomas em meio aquoso, demonstrando o compartimento hidrofílico no interior circundado pelo compartimento lipofílico. Em destaque, a unidade fosfolipídica do lipossomo, mostrando sua cabeça hidrofílica e cauda hidrofóbica característica da sua anfipaticidade.

Fonte: Autoria própria.

São classificados em três categorias com base em seu tamanho e lamelidade (número de bicamadas): (i) vesículas unilamelares pequenas (SUVs) ou oligolamelares (OLVs), (ii) vesículas unilamelares grandes (LUVs) e (iii) vesículas multilamelares (MLVs) (DE LEEUW, 2009).

A otimização dos lipossomas como carreadores de ativos tópicos requer a penetração do extrato através da camada córnea - sendo essa a camada mais superficial da epiderme -, liberação do composto do veículo, absorção pelas diferentes camadas da pele, adsorção pelo tecido epitelial e permeabilidade na célula

através da sua membrana em caso de ação intracelular intencional (DE LEEUW, 2009).

A penetração dos lipossomos através da camada córnea é inversamente proporcional ao tamanho das estruturas, sendo então preferíveis aqueles que possuem tamanhos entre 50-500 nm de diâmetro e pertencem à categoria dos LUVs (HOPE e KITSON, 1993). Outra característica desejável é o estado de cristal líquido que ocorre quando a bicamada lipídica passa da fase de gel para cristal líquido com uma transição crítica de temperatura. Durante essa mudança, as cabeças hidrofílicas tornam-se totalmente hidratadas e as caudas lipofílicas ganham movimento na membrana; desse modo, na fase de cristal líquido, os lipossomos interagem simultaneamente com os compartimentos lipídicos e aquosos da camada córnea (DE LEEUW, 2009).

Existe uma grande variedade de técnicas utilizadas para produção de formulações lipossomais; no entanto, todas requerem a combinação de lipídios com uma fase aquosa. Tais métodos podem ser divididos em convencionais e método supercrítico assistido (SCF) (TRUCILLO, CAMPARDELLI e REVERCHON, 2020).

Os métodos convencionais consistem em quatro fases básicas: a desidratação de lipídeos a partir de solventes orgânicos, dispersão dos lipídeos em meio aquoso, purificação para obtenção de lipossomos e pós-processamento eventual como sonicação ou extrusão (TRUCILLO, CAMPARDELLI e REVERCHON, 2020). Já o SCF utiliza como princípio a transferência de massa através do coeficiente supercrítico de fluidos de forma a trabalhar com altas pressões, caracterizado por duas etapas: alta pressão, e homogeneização da solução supercrítica quando expandida com etanol à uma temperatura de 60 °C (LESOIN, 2011).

Após a sua produção, é necessária sua caracterização utilizando critérios, tais como, aparência visual, turbidez, dimensões, lamelaridade (número de bicamadas lipídicas), superfície iônica, estabilidade, morfologia e formato (TRUCILLO, CAMPARDELLI e REVERCHON, 2020). Além de tais critérios, também é avaliada a eficiência de encapsulamento, sendo esta a porcentagem do composto ativo presente no interior dos lipossomas (LOPES, 2004).

As vantagens do uso de lipossomas tópicos são: (i) redução de efeitos adversos e incompatibilidades que podem surgir devido à absorção sistêmica (RAHIMPOUR e HAMISHEHKAR, 2012), (ii) o aumento do acúmulo do composto na pele resultando em maior tempo de ação (FAKHRAVAR, 2016), (iii) não-tóxico e biodegradável devido suas características bioquímicas (VAN ROOIJEN e VAN NIEUWMEGEN, 1980), (iv) facilidade de escalonamento na indústria (EGBARIA e WEINER, 1990), (v) habilidade de comportar compostos ativos hidrossolúveis e lipossolúveis (NIEMIEC, RAMACHANDRAN e WEINER, 1995), (vi) resistência à água o que prolonga o seu efeito (CEVC, 1997).

Apesar dos diversos benefícios, algumas desvantagens dessa técnica incluem a baixa estabilidade, baixa eficiência encapsulante, alto custo de manufatura, degradação por hidrólise ou oxidação, sedimentação, agregação ou fusão de lipossomas durante o armazenamento (JASPART, 2005).

Atualmente, os lipossomas podem ser encontrados em diversas formulações contendo compostos desde bioativos como OEs, ácido hialurônico e retinol até estabilizadores. Um estudo realizado por El- Samahy *et. al* (2017) demonstrou uma melhora significativa da acne após a aplicação de nanolipossomas contendo retinol em 30 pacientes que também observaram uma redução das lesões. O uso de OEs associados à lipossomas também se mostra promissor, como demonstrado por Paolino *et. al* (2012) que utilizou vesículas carregadas com OE de Centella asiática (*Centella asiatica*) em estudos *in vitro* e *in vivo* visando a biosíntese de colágeno na pele, promovendo assim o rejuvenecimento, diminuição de cicatrizes e melhor elasticidade da pele.

Tendo em vista a sua fácil reprodução em grandes indústrias, tal técnica torna-se interessante do ponto de vista industrial permitindo o desenvolvimento de patentes que contemplam novas formas de produção e inovações quanto à matéria-prima utilizada.

2.11.2 Niossomas

Formados pela automontagem de surfactantes não iônicos, os niossomas possuem estrutura semelhante aos lipossomas sendo produzidos de forma semelhante. Compostos em sua maioria por colesterol e medindo entre 10-100 nm,

foram desenhados para superar as limitações impostas pelos lipossomos comuns sendo mais estáveis em nível molecular (BAILLIE, 1985).

Tal estrutura surgiu e foi patenteada em 1987 pela empresa cosmética L'Oréal (HANDJANI, 1989) em produtos lançados pela marca Lancôme, abrindo novas oportunidades não somente nesta área como também na área médica.

Podem ser organizados em categorias de acordo com o número de bicamadas ou tamanho, assim como os lipossomos, sendo eles: SUV, MLV e LUV (MARIANECCI, 2014). Além de tais classificações temos os niossomas especializados que, por sua vez, possuem características próprias – morfológicas e de preparação, como niossomas elásticos e transferomas (CHEN, 2019).

Seus métodos de obtenção incluem uma vasta variedade de técnicas como injeção de éter, hidratação de filme fino, sonicação, microfluidização, extrusão em múltiplas membranas, evaporação de fase reversa, técnica bolha e gradiente pH em transmembranas (ARUNACHALAM, 2012).

Apresentam como principais vantagens: (i) aumento da taxa de penetração através da camada córnea (ALOMRANI, AL-AGAMY e BADRAN, 2015), (ii) baixa toxicidade (ZENG, 2016), (iii) melhor estabilidade físico-química se comparados com lipossomos (PHAM, 2012), (iv) aumento da biodisponibilidade (MOGHASSEMI e HADJIZADEH, 2014), (v) aumento da fluidez e hidratação da pele (KASSEM, ABD EL-ALIM e ASFOUR, 2017), (vi) liberação controlada (HANDJANI-VILA, 1979), (vii) fácil escalonamento (MEHTA e JINDAL, 2013) e (viii) vasta diversidade de uso (via ocular, tópica, parental, pulmonar, dentre outros) (CHEN, 2019).

Já suas desvantagens estão atreladas principalmente ao preparo e armazenamento, onde há riscos de fusão, agregação, vazamento do composto e hidrólise da substância encapsulada, diminuindo seu tempo de prateleira (ARUNACHALAM, 2012).

Um estudo realizado por Li *et. al* (2021) mostrou que catequina C – um fitonutriente polifenólico conhecido pela sua ação antioxidante – encapsulada em niossomas foi capaz de exercer a sua capacidade antioxidante na pele, atravessando camadas mais profundas da derme.

2.11.3 Emulsões

De acordo com a definição da União Internacional de Química Pura e Aplicada (IUPAC), emulsão é um fluido coloidal no qual gotículas de líquido e/ou cristais líquidos são dispersos em um líquido, sendo um sistema heterogêneo que pode ser classificado como óleo em água (O/A), água em óleo (A/O), água em óleo em água (A/O/A) e óleo em água em óleo (O/A/O) de acordo com a composição de fase contínua. Tais sistemas podem estar presentes em forma de micro-emulsões e nano-emulsões em produtos cosméticos (Figura 7) (MILLER, HENNING e GRÜNBEIN, 2001), sendo a principal diferença que o primeiro se apresenta em um sistema de equilíbrio sendo termodinamicamente estável, enquanto as nano-emulsões são um sistema não-equilibrado com uma tendência espontânea de separação em fases constituintes (GUTIÉRREZ, 2008).

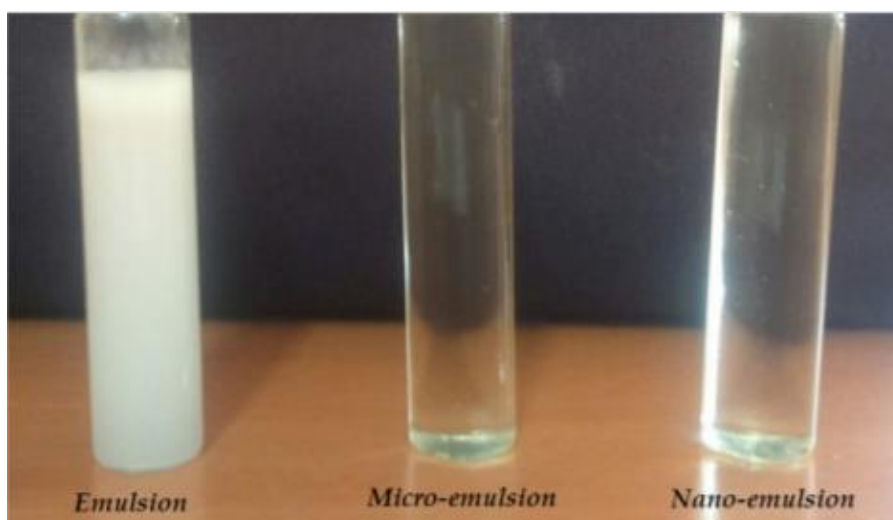


Figura 7 – Aparência física (esquerda para direita: emulsão, micro-emulsão e nano-emulsão).
FONTE: KALE e DEORE, 2017, p. 47.

Sabe-se que o balanço otimizado entre hidrofílico/lipofílico depende de critérios tais como: estrutura do emulsificante, temperatura, tipo de óleo usado e salinidade (SHINODA e FRIBERG, 1986). Desta forma, a mudança desses parâmetros permite o surfactante ser sistematicamente variado entre predominantemente lipossolúvel para predominantemente hidrossolúvel (MILLER, HENNING e GRÜNBEIN, 2001).

Na indústria, cosméticos com emulsões O/A com estabilidade melhorada e menor tamanho de partículas podem ser produzidas a partir de emulsões A/O em altas temperaturas e resfriamento em fase reversa (FORSTER, 1997). Além disso, combinações hidrofílico/hidrofílico são utilizadas amplamente para preparação de

múltiplas emulsões (TADROS, 2000). O uso de diferentes óleos e misturas entre os mesmos criam maior estabilidade, principalmente em nano-emulsões, sendo a mais adequada aquela que utiliza <50% de óleo pesado, como o isocetil isostearato (GUTIÉRREZ, 2008).

As principais vantagens das emulsões incluem a solubilização de compostos hidro/lipossolúveis, otimização da adsorção e absorção tópica e camuflagem de odores desagradáveis. Já suas desvantagens resumem-se a sua menor estabilidade em comparação com outras formas de dosagem, baixa durabilidade nas prateleiras e suscetibilidade a floculações, inversão de fase, dispersão de partículas na superfície (YAQOOB KHAN, 2006).

2.11.3.1 Micro-emulsões

Micro-emulsões são dispersões feitas através da combinação de água, óleo e surfactante, podendo também apresentar um co-solvente, em um sistema isotrópico e termodinamicamente estável onde tais dispersões possuem diâmetro de aproximadamente 1-100 nm (IUPAC, 1997). Tal sistema pode ser obtido por inversão de temperatura ou fase de titulação (KALE e DEORE, 2017).

As principais vantagens das micro-emulsões são: (i) fácil escalonamento, (ii) aumento da absorção e biodisponibilidade do composto de interesse (MEHTA e KAUR, 2010), (iii) habilidade de melhorar a solubilidade de compostos lipossolúveis (ZOUMPANIOTI, STAMATIS e XENAKIS, 2010), (iv) termodinamicamente mais estável (IUPAC, 1997), (v) habilidade de desenvolvimento de controle de ativos e (vi) minimização da primeira passagem do metabolismo (RUSSELL-JONES e HIMES, 2011). Já suas desvantagens são caracterizadas pelo uso excessivo de surfactante e co-surfactante que aumentam os custos de produção (FURLANETTO, 2011) e o fato de tal excesso potencialmente desencadear toxicidade na mucosa (KARASULU, 2008).

O uso de micro-emulsões se mostrou um potencial sistema para entrega de múltiplos óleos com o objetivo de melhorar a saúde da pele. DAS *et al.* (2020) desenvolveram combinações de OE de Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) e Triglicérides do Ácido Cáprico – óleo composto de triglicérides de cadeia média, conhecido pela sua emoliência e hidratação cutânea - associado a resveratrol (polifenol encontrado principalmente em uvas com alto potencial antioxidante) e

através de estudos *in vitro* e utilizando um modelo de pele artificial. Além de boa estabilidade, tal formulação também foi capaz de atravessar as camadas mais profundas da derme proporcionando uma alta hidratação da pele.

2.11.3.2 Nano-emulsões

Similares às micro-emulsões, as nano-emulsões são formadas por partículas em escala nanométrica obtidas através da força mecânica, uma vez que não se formam espontaneamente. Tais processos de obtenção podem ser categorizados em emulsificações de alta (ultra-sonicação e homogeneização em alta pressão) ou baixa energia (inversão de fase, deslocamento de solvente e inversão de temperatura) (KALE e DEORE, 2017).

Suas qualidades primordiais incluem: (i) otimização da hidrosolubilidade e biodisponibilidade de compostos lipofílicos, (ii) possui baixas taxas de floculação, sedimentação e coalescência (WU, 2013), (iii) boas propriedades sensoriais, (iv) rápida penetração e (v) características biofísicas como o seu poder de hidratação (KHAN, 2014). No entanto, sua principal desvantagem reside no seu alto custo de produção (SARKER, 2005).

Hosny *et al.* (2021) conduziram um estudo visando a otimização do tratamento de acne utilizando nano-emulsões de isotretinoína e quercetina em camundongos, demonstrando que o uso de tal técnica possibilitou uma melhor capacidade de absorção tópica e um aumento da taxa de penetração cutânea. Já Garzoli *et al.* (2020) comprovaram que o uso de nano-emulsões pode potencializar a ação antimicrobiana do OE de Lavanda (*Lavandula x intermedia*) associado a hidrolato devido a facilidade de acesso desse composto às células bacterianas.

2.11.4 Nanocápsulas

Compostas por um ou mais materiais ativos (core) em seu interior e uma matriz protetiva (shell), apresentando um formato de vesículas, as nanocápsulas são uma classe de nanopartículas que possuem entre 10 a 1000 nm (BENITA, 1998). No exterior, essas estruturas contam com um fino invólucro de polímero biodegradável, enquanto no interior possuem a substância ativa dissolvida em meio lipídico, sendo

um reservatório para tal composto, que por sua vez, também pode se encontrar adsorto na parede polimérica (Figura 8) (SCHMALTZ, SANTOS e GUTERRES, 2005).

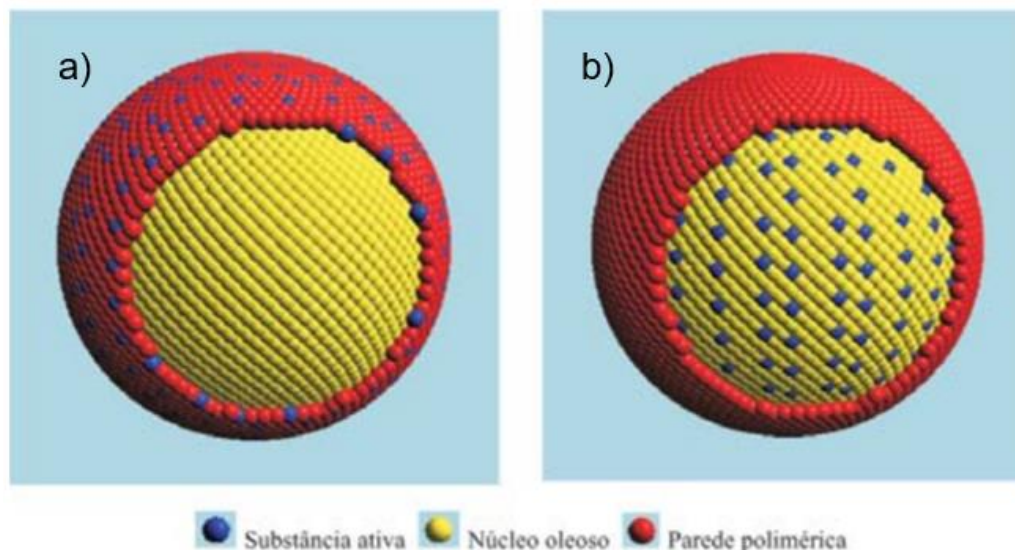


Figura 8– Representação esquemática de nanocápsulas com a substância ativa: (a) adsorvida à parede polimérica e (b) dissolvida no núcleo.

FONTE: SCHMALTZ, SANTOS e GUTERRES, 2005, p. 82.

A obtenção de nanocápsulas pode ser realizada por duas técnicas principais: a deposição interfacial de polímeros pré-formados (ESPUELAS, 1997) e a polimerização interfacial de monômeros dispersos (MORGAN, 1987). Independentemente do processo escolhido, os produtos são obtidos como suspensões coloidais aquosas (SCHMALTZ, SANTOS e GUTERRES, 2005).

As principais vantagens da utilização de nanocápsulas são: (i) o aumento da eficácia dos produtos (KOTHAMASU, 2012), (ii) reparação e fortalecimento de camadas profundas da derme (JIMÉNEZ, 2004), (iii) incremento da eficácia do princípio ativo (MARCHAIS, 1998), (iv) aumento da estabilidade do ativo (BOUCHEMAL, 2004) e (v) liberação gradual e controlada (ALVAREZ-ROMÁN, 2001). O uso de nanocápsulas obteve sua maior evidência no meio cosmético em meados dos anos 2000 a partir do nanoencapsulamento de metoxicinamato de octila em protetores solares, provando a habilidade da formulação permanecer na pele e assim protegê-la dos raios ultravioletas (UV) (ALVAREZ-ROMÁN, 2001). Tal técnica desenvolve-se para utilização de dióxido de titânio (TiO₂), uma vez que apresentam alto fator de proteção UV, boa capacidade de dispersão, ótimo efeito sensorial e

transparência após aplicação (CHUNG, 2010; BAILLO e LIMA, 2012) se fazendo presente no mercado mundial.

Casarini *et al.* (2021) utilizaram nanocápsulas contendo Phloretin – flavonóide encontrado principalmente em maçãs que possui atividade antioxidante e anti-inflamatória – com o objetivo de avaliar o seu uso para o tratamento de melanoma (câncer de pele) uma vez que essa técnica proporcionou maior taxa de absorção na derme, além de demonstrar atividade anti-tumoral em células SK-Mel-28 (células de melanoma). Já Da Silva *et al.* (2020) demonstraram um melhoramento da atividade antimicrobiana do OE de Melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) contra *Cutibacterium acnes* quando associado à nanocápsulas de poli- ϵ -caprolactona encapsuladas com quitosana, obtendo resultados promissores quanto ao seu uso para o tratamento de melanoma e também cosmético.

2.11.5 Nanopartículas sólido-lipídicas – SLN e NLC

São definidas como nanopartículas sólido-lipídicas carreadores coloidais compostos por lipídeo fisiológico disperso em água ou solução aquosa de surfactante, medindo entre 40-1000 nm (GASCO, 1993; LUCKS e MÜLLER, 1993). Essas são classificadas em dois grandes grupos (Figura 9): primeira geração (SLN, *Solid lipid nanoparticles*) e segunda geração (NLC, *Nanostructured Lipid Carriers*) (MÜLLER, 1999).

Apesar de tal separação, possuem características em comum como: (i) proteção contra degradação (DINGLER, 1998), (ii) biocompatibilidade, (iii) formação de filme lipídico no estrato córnea aumentando ou modulando a liberação do composto (JENNING, SCHÄFER-KORTING e GOHLA, 2000) e (iv) propriedades oclusivas (WISSING, 2001).

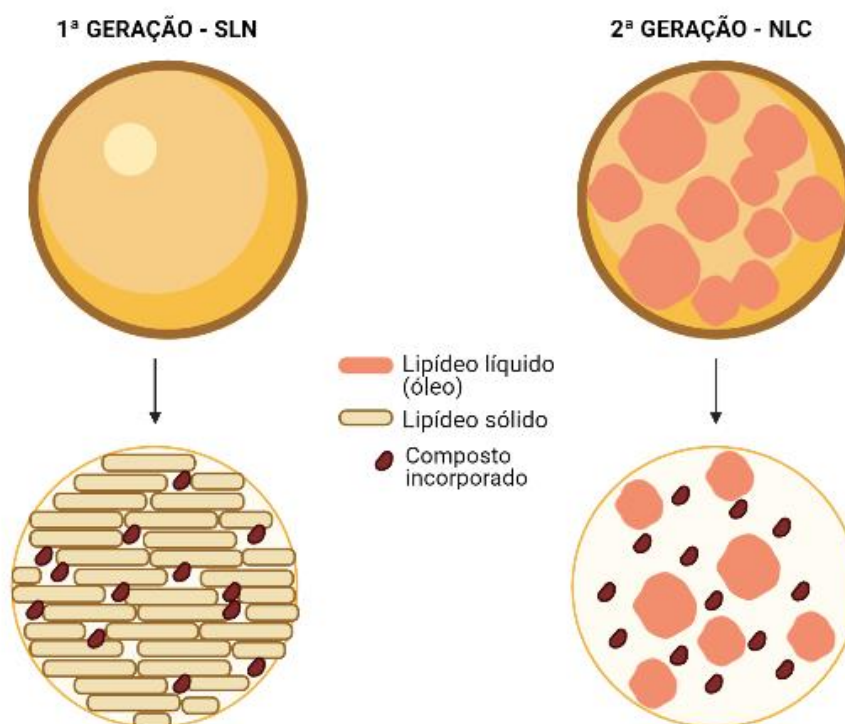


Figura 9 – Esquema ilustrativo apresentando as diferenças estruturais da matriz entre *Solid lipid nanoparticles* (SLN) (1ª geração) e *Nanostructured Lipid Carriers* (NLC) (2ª geração).

Fonte: Autoria própria.

Devido suas propriedades oclusivas, SLN e NLC são vistos como ótimos candidatos para formulações como protetores solares e hidratantes visto que a criação de tal filme lipídico impede a desidratação da pele e podem aumentar o efeito fotoprotetor contra raios UV (WISSING e MÜLLER, 2003).

2.11.5.1 SLN

Carreadores semelhantes às nano-emulsões, as SLN diferem na constituição do seu núcleo, que apresenta uma matriz lipídica sólida única ou uma mistura de lipídeos como triglicédeos, ácidos graxos, ceras e esteróides, apresentando um tamanho entre 40-1000 nm e uma morfologia cristalina (MONTENEGRO, 2016). Tais estruturas podem ser obtidas através de métodos como homogeneização em alta pressão, evaporação/emulsificação de solvente, formação de micro-emulsão e emulsificação ultra-sônica de solvente (GHASEMIYEH e MOHAMMADI-SAMANI, 2020).

Possuem como principais vantagens em relação a outros sistemas carreadores: (i) boa biocompatibilidade, (ii) baixa citotoxicidade (WISSING e MÜLLER, 2003), (iii) liberação controlada (PUGLIA, 2006), (iv) ausência de solventes orgânicos em sua preparação dependendo da técnica escolhida, (v) fácil escalonamento (GASCO, 1993) e (vi) amplo espectro de aplicação (oral, dérmico, intravenoso, dentre outros) (H MULLER, SHEGOKAR e M KECK, 2011). Já suas principais desvantagens incluem a baixa capacidade de carga devido a sua cristalinidade e a possibilidade de expulsão do composto durante armazenamento (YOON, PARK e YOON, 2013).

Com o objetivo de otimizar o efeito protetor de filtros solares, Lee e Nam (2020) utilizaram SLN associado à Fucoxantina – pigmento carotenóide presente em algas pardas conhecido pelas suas inúmeras propriedades incluindo proteção contra raios UVB- e comprovaram que tal formulação possui potencial para criação de protetores solares mais seguros e eficientes. Já Ehsanfar *et al.* (2020) utilizaram SLNs carregados com OE de Lima (*Citrus Aurantifolia*) para caracterizar a atividade anti-fúngica demonstrando um potencial sistema contra fungos *Malassezia*.

2.11.5.2 NLC

Carreadores lipídicos nanoestruturados (NLC) formam a segunda geração de nanopartículas lipídicas, sendo compostos por uma mistura de lipídeos líquidos e sólidos dando a sua matriz um aspecto de desarranjo (MÜLLER RH, 1999). Tais estruturas surgiram com o objetivo de superar as limitações impostas pelos SLNs, sendo então capazes de comportar mais carga ativa em seu interior e evitar a expulsão da mesma durante o armazenamento através da eliminação da característica cristalina apresentada pelos SLNs (JENNING e GOHLA, 2001).

Além de tais características, também apresenta como benefícios o aumento da solubilidade da substância no interior da matriz, maior controle de liberação do composto comparado com os SLNs, aumento da biodisponibilidade cutânea e menor suscetibilidade de sofrer gelatinização durante armazenamento (SHIDHAYE, 2008; GHASEMIYEH e MOHAMMADI-SAMANI, 2020)

Já suas desvantagens incluem menor tempo de ação na pele devido a sua baixa viscosidade (FANG, 2008), baixa capacidade de penetração transdermal (GARCÊS, 2018) e menor efeito oclusivo em comparação com os SLNs (SALA, 2018).

Sharma *et al.* (2020) conduziram um ensaio pré-clínico utilizando coelhos para avaliação do uso de esqualeno integrado a NLCs associado à citrato de tamoxifeno

para o tratamento de psoríase. Com esse estudo foi possível constatar uma melhor hidratação da pele uma vez que tais nanocarreadores adentraram as camadas mais profundas da derme além da formação de glândulas e dutos na pele permitindo melhor regeneração do tecido. Tal formulação se mostrou estável e uma opção eficaz para o tratamento de tal doença.

2.11.6 Outras técnicas presentes na indústria cosmética

Além das técnicas apresentadas anteriormente, também é possível encontrar nanopartículas tais como: nanocristais, nanosilver/nanogold, dendrímeros, cubossomos, hidrogéis, *buckballs* e transfersomas (KHAN, 2014). Essas técnicas tendem a ser mais complexas e, portanto, estão em menor quantidade na indústria cosmética sendo necessário um alto custo de produção.

2.12 Nanotoxicidade

Com o crescente aumento do escopo e diversidade do uso da nanotecnologia nas indústrias, tornou-se necessária a ponderação em relação aos possíveis efeitos tóxicos provenientes de tal tecnologia, sendo assim formado o conceito de nanotoxicidade.

O processo de nanotoxicidade é multifatorial e influenciado pela interação fundamental entre o produto e as células, utilizando de fatores como compatibilidade tecidual, comportamento citotóxico e as propriedades físico-químicas (tamanho da partícula, grau de cristalinidade, mudanças morfológicas, hidrofobicidade e potencial zeta) (NAFISI e MAIBACH, 2017). Em geral, nanopartículas são restritas às camadas superficiais da pele; no entanto, quando administradas por um longo período, tais partículas são capazes de atingir camadas mais profundas (HUNG, 2015). Conseqüentemente, a administração sistêmica a curto prazo mostra baixa toxicidade, sendo assim os efeitos relacionados ao tamanho e permeabilidade relativa através das membranas também desempenham um importante papel nesse contexto (WANI, 2011). Sendo assim, através de formulações cosméticas, a pele trona-se exposta a diferentes nanomateriais (NMs) onde cada um pode produzir um potencial tóxico único dependendo da sua composição.

Partículas inorgânicas de elementos como ouro e prata são comuns na indústria cosmética devido suas propriedades antimicrobianas e revitalização da pele; no entanto, quando apresentadas em sua forma molecular, podem catalisar e acelerar

reações tóxicas (JESWANI, 2019). Com tal afirmação em vista, Lasagna-Reeves *et al.* (2010) avaliaram o efeito de injeções intraperitoniais de nanopartículas de ouro presentes em suspensões coloidais em camundongos, durante oito dias, não tendo evidenciado sinais tóxicos. Sendo assim, foi possível concluir que a nanotoxicidade pode ser controlada verificando fatores como tamanho, carga elétrica superficial, forma, dentre outros. Já estudos relacionados ao sistema imunológico e suas interações com nanopartículas de ouro mostram que partículas inferiores a 30 nm colaboram na ativação de macrófagos que induzem o estresse oxidativo via geração de espécies reativas ao oxigênio (EROS) (LI, 2010), podem causar morte celular (4 nm) (PERNODET, 2006), atravessar a barreira hematoencefálica (>12 nm) (OBERDÖRSTER, OBERDÖRSTER e OBERDÖRSTER, 2005), sendo portanto considerado seguro o uso de nanopartículas de ouro (nanogold) superiores a 30 nm.

Enquanto isso, nanopartículas de óxido de zinco (ZnO) e dióxido de titânio (TiO₂) utilizadas amplamente em filtros solares, pós soltos e compactos e como pigmentos em loções e cremes, podem induzir uma resposta inflamatória elevada e ativação de mecanismos celulares associados a transcrição de genes levando conseqüentemente à citotoxicidade e genotoxicidade (CHEN, YAN e LI, 2014). Com relação apenas ao TiO₂, a liberação de hidroxilas que podem reagir como fotocatalisadores é considerado o fator responsável por tais efeitos. Visando reduzir estes efeitos, essas partículas são completamente cobertas com substâncias como sílica ou alumínio com o objetivo de conferir hidrofobicidade (LADEMANN, 2000).

Em suma, nota-se que a absorção dérmica e a penetração percutânea de nanopartículas orgânicas e inorgânicas contém variações quanto a seu potencial tóxico, assim como a mudança de fatores como grupos funcionais, tamanho, forma, solubilidade, dentre outros.

2.12.1 Regulamentação do uso de nanomateriais em cosméticos

As resoluções técnicas relativas ao uso de NMs em cosméticos ainda é recente tendo em vista que tal tecnologia passou a obter maior demanda a partir de 2006. Inicialmente, nenhuma agência regulatória possuía uma definição ou regulamentação específica para tais materiais; no entanto, a preocupação por parte da comunidade científica relativa à segurança de tais materiais após a iniciativa da Sociedade Real de Ciências, do Reino Unido, tornou inevitável a discussão em torno das normativas necessárias (BANERJEE, 2017). Dessa forma, entidades como FDA (U.S. Food and

Drug Administration), EMEA (European Medicines Agency), Health Canada, TGA (Therapeutic Goods Administration) e AICIS (Australian Industrial Chemicals Introduction Scheme) tomaram iniciativas objetivando a definição, classificação e regulações direcionadas as indústrias, uma vez que os NMs utilizados em formulações cosméticas diferem daqueles utilizados em outras indústrias em diversos aspectos como formato, estrutura molecular, interações biológicas e modo de uso.

O Comitê Científico de Segurança ao Consumidor da União Europeia (SCCS) compreende que há um paradigma quanto à determinação de potenciais riscos dos NMs; no entanto, devido sua escala nanométrica, suas propriedades quantitativas e qualitativas, comportamento biocinético e efeitos toxicológicos podem levantar preocupações quanto a sua biossegurança quando associada ao uso humano (SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY, 2019).

Para o uso cosmético, de acordo com a Comissão Europeia (2009), nanomaterial é “um material insolúvel ou biopersistente, fabricado intencionalmente e dotado de uma ou mais dimensões externas ou de uma estrutura interna, numa escala de 1 a 100 nm”. Entende-se, no entanto, além de tal definição que mudanças das propriedades previamente citadas em NMs influenciam suas interações com biomoléculas, proteínas, linhagens celulares e tecidos, sendo, portanto, necessária a criação de documentos que regulamentem suas características básicas para prevenir o uso tóxico de tais materiais além da recomendação de métodos de caracterização. Já regulamentações específicas quanto ao uso de materiais como sílica, ZnO, TiO₂, zircônio e fulerenos podem ser encontradas com observações e normas que determinam desde suas nanoformas até a quantidade permitida, não existindo uma regulamentação única ao redor do mundo.

No Brasil, a legislação ainda não prevê a regulamentação do uso de nanotecnologia aplicada a cosméticos, medicamentos e alimentos, não existindo, portanto, normas específicas, criando pendências judiciais que atualmente são tratadas por legislações convexas ao Direito do consumidor, lei sanitária, da alimentação, do trabalho, ambiental, internacional e de patentes (FERRONATO, 2010). Em 2005, foi proposto o primeiro Projeto de Lei nº 5.076/2005 – atualmente arquivado - com o objetivo de regulamentar a pesquisa em nanotecnologia, implementando a criação de uma Comissão Técnica Nacional de Nanotecnologia (CTNano) vinculada à Presidência da República a fim de assessorar a implementação da Política Nacional de Nanosseguurança a partir de normas técnicas (DUARTE, 2005).

Já em 2013, foi proposto o Projeto de Lei nº 5.133/2013 objetivando a regulamentação da rotulagem de produtos nanotecnológicos; no entanto, após tramitar no Plenário foi arquivada após críticas de entidades governamentais, como a gerência da Agência Brasileira de Desenvolvimento Industrial (ABDI) que argumentou a necessidade de novas pesquisas que pudessem confirmar a segurança dos NMs antes da regulamentação legislativa (HUPFFER e LAZZARETTI, 2019). Sendo assim, a Portaria 245/2012 ainda é a única regulamentação específica vigente até o momento. Essa Portaria instaurou o Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologia (SisNANO) como parte do Programa Nacional de Nanotecnologia em âmbito nacional (BRASIL, 2012). Dessa forma, alguns autores destacam que o Brasil não possui uma preocupação eminente quanto a regulamentação e responsabilidade política de tal tecnologia o que pode impactar o país de forma negativa nos investimentos de projetos e pesquisas nessa área, além da falta de um controle de risco nanotecnológico (HUPFFER e LAZZARETTI, 2019).

A principal consequência da preocupação quanto a biossegurança do uso de nanotecnologia foi a criação de legislações rígidas quanto a caracterização e testagem de todo e qualquer produto cosmético que possua NMs em locais como União Europeia e Estados Unidos, além da instauração de comitês científicos que analisam e aprofundam a discussão em torno do assunto. Divergindo da tendência global, apesar de possuir um enorme mercado cosmético, o Brasil ainda não possui normas e/ou leis que abordem a produção, regulamentação, venda e/ou uso de nanotecnologia mesmo após mais de uma década da explosão dos nanocosméticos no mercado mundial. Assim, se faz necessária uma ação conjunta assertiva entre cientistas e políticos objetivando a criação de uma legislação brasileira adereçada à produtos nanotecnológicos que aborde pontos críticos como a nanotoxicidade e caracterização físico-química. Ademais, o investimento público e privado nesse setor com a criação de comitês, leis de fomento à pesquisa nanotecnológica e o incentivo a abertura de novas empresas e filiais, pode trazer um retorno financeiro e acadêmico para o país como é possível observar no cenário global.

2.12.2 Métodos de caracterização físico-químicos dos nanomateriais

Tendo em vista que as propriedades e efeitos biológicos dos NMs podem influenciar diversos parâmetros físico-químicos, o detalhamento e compilação de dados e informações são necessários para uma avaliação completa do possível risco existente. Além disso, diferentes formulações e mudanças na cadeia de processos durante a sua fabricação podem também vir a afetar tais características.

Os parâmetros físico-químicos podem variar de acordo com o ambiente da produção; no entanto, é recomendado que a caracterização de NMs para uso cosmético seja determinada em três estágios diferentes: (i) como matéria bruta básica, (ii) após adição ao produto final e (iii) seu uso para testes toxicológicos (SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY, 2019). Sendo assim, os parâmetros considerados chave para assegurar a segurança de um NMs em uma formulação cosmética pode ser encontrada no Quadro 2. O uso de qualquer teste analítico para caracterização físico-química deve validar os seguintes critérios de performance: (i) especificidade, (ii) seletividade, (iii) robustez, (iv) veracidade, (v) repetibilidade e (vi) reprodutibilidade.

A caracterização de NMs é um processo complexo, uma vez que não há um único procedimento padrão a ser adotado já que é necessário levar em consideração as diferentes naturezas desses materiais. A definição de qual é a melhor abordagem a ser adotada deve então levar em consideração a composição química e física do NM de forma individual (DOMINGOS, 2009). Os métodos mais relevantes para a avaliação e caracterização de NMs são aqueles baseados na microscopia eletrônica (TEM e SEM), espalhamento de luz (DLS), separação por tamanho e extração (centrifugação, FFF, HDC) e análises de detecção química por espectroscopia ou espectrometria de massa (ICP-MS, AAS, UV-Vis), determinação da superfície (BET), dentre outras variações de tais técnicas (SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY, 2019). O objetivo principal para realização de tais testes é a determinação básica da composição (física e química), função e propósito de uso.

Em geral, a caracterização de NMs para seu uso em produtos cosméticos deve levar em consideração as suas características durante a formulação (ex.: formação de aglomerados/agregação de nanopartículas), composição química, estado estrutural, características superficiais, dentre outros. Esses parâmetros também

devem levar em consideração a avaliação da sua estabilidade e tempo de duração na prateleira do produto final (SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY, 2019).

Quadro 2 – Parâmetros-chave para determinação físico-química dos nanomateriais em formulações cosméticas.

Parâmetro	Descrição	Métodos
Identidade química	Estrutura molecular, fórmula estrutural dos constituintes do NM, juntamente com nomes comuns e número CAS/ EINECS	Métodos analíticos incluindo MS, AAS, ICP-MS, FTIR, NMR, Mössbauer espectroscopia
Composição química	Composição química completa do NM incluindo pureza, natureza das impurezas, coberturas superficiais, materiais de encapsulamento, agentes dispersantes, processamentos químicos, aditivos e outros componentes químicos existentes.	Métodos analíticos incluindo UV-Vis, HPLC, GC/LC-MS, AAS, ICP-MS, FTIR, NMR, XRD, Mössbauer espectroscopia
Processo de produção de partículas	Descrição completa dos processos utilizados na produção/modificação do NM desde que tenham um efeito significativo nas suas propriedades.	Relatório
Tamanho da partícula e distribuição incluindo presença de aglomeração ou estado de agregação	Informações e dados (média e mediana [nm], diagramas gráficos da distribuição) em primeiro e segundo grau (aglomerados e agregados), tamanho da partícula, destruição de massa. *Utilizando mais de um método, sendo um deles microscopia eletrônica para determinação dos parâmetros de tamanho recomendado.	FFF, HDC, HPLC, Ultracentrifugação analítica, centrifugação CLS, TEM, SEM, AFM, DLS, DMA, PTA/NTA
Morfologia/formato	Forma física e formato, estado de agregação/aglomeração, informação da preparação do NM, proporção (especialmente no caso de biopersistentes), apresentação de imagens que apoiem a descrição.	AFM, TEM, SEM, NMR, XRD
Estrutura	Descrição da estrutura, incluindo a distribuição espacial 1D, 2D e/ou 3D.	TEM, SEM, AFM
Estrutura cristalográfica	Descrição da forma cristalina incluindo especificação da fase e volume fracionário assim como distribuição espacial.	XRD, TEM
Área de superfície	Informação da área de superfície específico do NM além do seu volume.	BET
Características superficiais	Informação detalhada da superfície do NM, carga elétrica superficial (potencial zeta), morfologia/topografia, tensão interfacial, sítios reativos, modificações químicas/bioquímicas que possam modificar a reatividade superficial e possível contaminação superficial.	LDE, SPM, XPS, MS, RS, FTIR, NMR, ultracentrifugação analítica (composição de superfície), GE, SPM, LDE, Análise de fase light scattering (potencial zeta), nano SIMS, SERS e Mössbauer
Solubilidade	Solubilidade do NM em solventes relevantes e partição entre fase aquosa e orgânica, índices	Taxa de solubilidade/dissolução

	de dissolução, higroscopicidade (no caso de pós).	em água e outros solventes relevantes.
Dispersabilidade	Para NMs dispersáveis insolúveis: informação da dispersibilidade em termos da quantidade relativa de partículas que podem dispersar em meio suspenso.	-
Atividade catalítica	Reatividade química do interior do NM ou camada superficial, atividade fotocatalítica e potencial formação de radicais.	Medição cinética química, bioquímica e/ou reações catalisadas
Concentração	Concentração em termos de massa de partícula e tamanho, distribuição por volume de dispersões e por massa (pó seco).	Métodos analíticos incluindo UV-Vis, HPLC, GC/LC-MS, AAS, ICP-MS, etc.
Formação de poeira	Informações da formação de poeira em pó seco.	Rotação em Tambor
Densidade e porosidade	Densidade e porosidade de materiais granulares e pouco densos.	ISO 697:1981, EN ISO 60:1977
Potencial redox	Informações sobre o estado de oxidação e potencial redox (para materiais inorgânicos incluindo as condições nas quais tal potencial foi medido).	Métodos potenciométricos, raio-X, espectrometria de absorção
pH	pH em suspensão aquosa.	pH em meio aquoso
Viscosidade	Viscosidade das dispersões líquidas.	OECD TG 114
Estabilidade	Dados da estabilidade/dissociação constante física e química do NM e coberturas na formulação.	MS, HPLC, DLS, FTIR, NMR
Outros aspectos	Absorção UV (coeficiente de extinção), reflexão da luz.	UV-Vis

Fonte: SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY - SCCS, 2019, 20-23 (tradução livre).

Legenda: MS – Espectrometria de massa; AAS - Espectrometria de Absorção Atômica; ICP-MS – Plasma Indutivamente Acoplado associado à Espectrometria de Massa; FTIR – Espectrometria Transformada Infravermelho de Fourier; NMR – Ressonância Magnética Nuclear; UV-Vis – Espectrofotometria UV-Vis; HPLC – Cromatografia Líquida de Alta Performance; GC/LC-MS – Cromatografia Gasosa/Líquida acoplada à Espectrometria de Massa; XRD – Difração de Raios-X; FFF – Fracionamento de Fluxo de Campo; HDC – Cromatografia Hidrodinâmica; TEM – Microscopia Elétrica de Transmissão; SEM – Microscopia de Escaneamento Eletrônico; AFM – Microscopia de Força Atômica; DLS – Espalhamento de Luz Dinâmica; DMA – Analisador de Mobilidade Diferencial; PTA/NTA – Análise de Rastreamento de Partículas/Análise de Rastreamento de Nanopartícula; BET – Método de Brunauer Emmett e Teller; LDE – Eletroforese Laser-Doppler; SPM – Microscopia de Varredura por Sonda; XPS – Espectroscopia de Fotoelétrons Raio-X; RS – Espectroscopia Raman; GE – Gel de Eletroforese; Nano-SIMS – Técnica de imagem química em ultra alta resolução; SERS – Espectrometria de Superfície Raman; (ISO 697:1981) Corresponde a um documento padrão da indústria utilizado como referência na determinação de massa em pó de materiais granulares; (EN ISO 60:1977) Corresponde a um documento padrão industrial que determina a densidade aparente de um material poroso; (OECD TG 114) Correspondente a um guia da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD) de padronização da viscosidade de líquidos.

2.12.3 Testes de toxicidade

Os testes de toxicidade usualmente se baseiam no perfil toxicológico e rota de exposição do material testado, onde são observados o tempo de exposição, e a sua influência na biocinética, efeitos adversos e outros sinais de toxicidade. A performance

de tais testes e suas condições podem variar de legislação para legislação, no entanto, em um panorama geral são exigidos testes para verificação de irritação da pele, toxicidade aguda, irritação ocular, fotoirritação dermal, sensibilização da pele, genotoxicidade/mutagenicidade, toxicidade da dose repetida (21-28 dias) e subcrônica (90 dias) (JESWANI, 2019). A testagem toxicológica deve levar em consideração a intenção de uso, rota de exposição, níveis de exposição e grau de potencial tóxico dos ingredientes ou formulações. Os testes *in vivo* devem fornecer dados sobre a biodistribuição, acumulação e liberação (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014).

Esses testes podem ou não envolver o uso de animal, dependendo da política da empresa e das normas regulatórias do país de produção; entretanto é necessária a apresentação e validação dos dados coletados em testes *in vivo*, *ex vivo*, *in silico*, farmacocinético de base fisiológica (PBPK), modelação toxicocinética (PBPK), agrupação e comparação de grupos (EUROPEAN UNION, 2009; JESWANI, 2019). Os métodos alternativos ao uso animal incluem o uso de pele humana reconstruída como Episkin™ e Epiderm™ (indicada para testes de irritação e corrosão da pele), fibroblastos 3T3 NRPT (fototoxicidade e absorção de raios UV), pele humana ou de porco em difusão celular (absorção dérmica) e córnea isolada de bovino (BCOP) ou de galinha (ICE) (irritação ocular) (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION, 2014; SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY, 2019). Já para os testes de genotoxicidade e citotoxicidade são recomendados aqueles métodos que mostram possíveis mudanças mutagênicas como mudanças estruturais e aberrações cromossômicas, sendo comum o uso de análises mitocondriais, cristal violeta, análise de Lactato Desidrogenase (LDH Assay) e teste de Ames e micronucleação (LANDSIEDEL, 2009; JESWANI, 2019).

2.13 Considerações finais

Desde o início dos tempos, o ser humano busca por soluções na natureza para os seus problemas. Os OEs conhecidos pelas suas propriedades sensoriais marcantes, provaram ser potenciais bioativos com uma gama variada de benefícios. Sendo assim, com o crescimento da procura por bioativos mais ecológicos e conseqüentemente mais naturais, é inegável que os OEs conquistaram um espaço significativo na indústria cosmética. O resultado pode ser sentido no aumento da

presença desses compostos em formulações cosméticas no mercado com OEs tais como os de Melaleuca e Neroli sendo os principais destaques da atualidade. Associado à sua fragrância intensa e propriedades conservantes, tais compostos ganharam notabilidade com seus efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios, antioxidantes e hidratantes. No entanto, recomenda-se cautela no seu uso, tendo em vista que muitos desses compostos podem desencadear reações alérgicas cutâneas, não sendo indicada a sua utilização de forma indiscriminada, ou seja, sem a realização de testes químico-físicos e/ou a sua incorporação a formulações fora do ambiente apropriado. Desse modo, é importante a criação de normas regulatórias que permitam a identificação de adulterações e possíveis modificações químicas derivadas de interações acidentais ou intencionais presentes no mercado visando assegurar a segurança do consumidor.

Com o advento de novas tecnologias na indústria e no cotidiano, a possibilidade da utilização de compostos naturais aliados à tais tecnologias é cada vez mais perceptível. Neste contexto, o uso da nanotecnologia na indústria cosmética tem proporcionado diversas vantagens às formulações baseadas em OEs como estabilidade, proteção a exposição solar e oxidação, maior tempo de ação, manutenção do pH e volatilidade.

Nota-se que apesar das divergências e dúvidas ainda existentes quanto a segurança do seu uso na área cosmética, ainda assim é uma tecnologia cobiçada pelos seus inúmeros benefícios além do custo de mercado. Tal insegurança se dá em razão da natureza complexa e diferenciada dos NMs, uma vez que diversos fatores influenciam no seu comportamento físico, químico e biológico sendo então incerta a sua interação. Dessa forma, a avaliação de conceitos como nanotoxicidade e potencial toxicológico dos NMs tornou-se o ponto principal das discussões sendo necessários estudos complementares com o objetivo de avaliar o impacto dessa tecnologia no organismo, além do real entendimento dos NMs para a criação de protocolos padrões internacionais a fim de assegurar a biossegurança desses compostos em formulações dermocosméticas.

Em suma, é possível compreender que a tendência demonstrada pelo mercado cosmético proporcionou o surgimento e melhoramento de técnicas e formulações onde o uso da nanotecnologia e OEs não são restritas as suas aplicações cosméticas – aquelas que possuem como objetivo o embelezamento – mas também

desempenham um papel importante no tratamento de doenças dermatológicas que podem impactar negativamente a vida pessoal e profissional de alguns indivíduos. Dessa forma, essas formulações servem como um caminho para a recuperação da autoestima a partir da conquista de uma pele saudável.

2.14 Perspectivas

Considerando as informações obtidas nesta revisão bibliográfica fica evidente que a perspectiva para o setor de nanocosméticos baseados em OEs é de crescimento e está relacionada então a procura e expectativa de produtos que atendam requisitos como: (i) funcionalidade, (ii) custo-benefício e (iii) sustentabilidade. Fatores como o uso de ingredientes orgânicos e/ou naturais e a realização de testes em animais ou não também desempenham um papel significativo na aquisição de cosméticos. Tal tendência tende a se acentuar com a facilidade em encontrar, comparar e analisar formulações através da internet fazendo com que cada vez mais empresas sejam transparentes com relação aos processos de fabricação dos seus produtos.

2.15 Conclusão

Em síntese, os óleos essenciais são produtos provenientes de plantas aromáticas gerados em rotas metabólicas do metabolismo secundário tais como terpenos, compostos fenólicos e nitrogenados que possuem propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias, dentre outras e que associados ao uso de técnicas nanotecnológicas tem o seu potencial melhorado na indústria cosmética.

Referências

ABURJAI, T.; NATSHEH, F. M. Plants used in cosmetics. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 17, n. 9, p. 987-1000, 2003.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC Nº3, de 18 de janeiro de 2012. Aprova o Regulamento Técnico "LISTAS DE SUBSTÂNCIAS QUE OS PRODUTOS DE HIGIENE PESSOAL, COSMÉTICOS E PERFUMES NÃO DEVEM CONTER EXCETO NAS CONDIÇÕES E RESTRIÇÕES ESTABELECIDAS"** e dá outras providências. Brasília. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 07, de 10 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências.** Brasília. 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução - RDC nº 83, DE 17 de junho de 2016. Dispõe sobre o "Regulamento Técnico MERCOSUL sobre lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes"**. Brasília. 2016.

AHMADI ASHTIANI, H. R. E. A. Liposomes in cosmetics. **Journal of Skin and Stem Cell**, v. 3, n. 3, 2016.

AHMADI, F. E. A. Chemical composition, in vitro anti-microbial, antifungal and antioxidant activities of the essential oil and methanolic extract of *Hymenocrater longiflorus* Benth., of Iran. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 5, p. 1137-1144, 2010.

AJAZZUDDIN, M.; JESWANI, G.; KUMAR JHA, A. Nanocosmetics: Past, present and future trends. **Recent Patents on Nanomedicine**, v. 5, n. 1, p. 3-11, 2015.

AKHTAR, M.; MAHMOOD, I. Potentiality of phytochemicals in nematode control: a review. **Bioresource Technology**, v. 48, n. 3, p. 189-201, 1994.

ALOMRANI, A. H.; AL-AGAMY, M. H.; BADRAN, M. M. In vitro skin penetration and antimycotic activity of itraconazole loaded niosomes: Various non-ionic surfactants. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 28, p. 37-45, 2015.

ALTMAN, D. G.; ROYSTON, J. P. The hidden effect of time. **Statistics in Medicine**, v. 7, n. 6, p. 629-637, 1988.

ALVAREZ-ROMÁN, R. E. A. Biodegradable polymer nanocapsules containing a sunscreen agent: preparation and photoprotection. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 2, p. 191-195, 2001.

AMARAL, F. **Técnicas de aplicação de óleos essenciais: Terapias de saúde e beleza**. São Paulo: Cengage Learning, 2015.

AMBERG, N.; FOGARASSY, C. Green consumer behavior in the cosmetics market. **Resources**, v. 8, n. 3, p. 137, 2019.

AMORATI, R.; FOTI, M. C.; VALGIMIGLI, L. Antioxidant activity of essential oils. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 46, p. 10835-10847, 2013.

AMORATI, R.; FOTI, M. C.; VALGIMIGLI, L. Antioxidant activity of essential oils. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 61, n. 46, p. 10835-10847, 2013.

ARUNACHALAM, A. E. A. . V. 2. N. 1. P. 2.-3. 2. Niosomes: a novel drug delivery system. **International journal of novel trends in pharmaceutical sciences**, v. 2, n. 1, p. 25-31, 2012.

ASTANI, A.; REICHLING, J.; SCHNITZLER, P. Comparative study on the antiviral activity of selected monoterpenes derived from essential oils. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 24, n. 5, p. 673-679, 2010.

BAILLIE, A. J. E. A. The preparation and properties of niosomes—non-ionic surfactant vesicles. **Journal of pharmacy and pharmacology**, v. 37, n. 12, p. 863-868, 1985.

BAKKALI, F. E. A. Biological effects of essential oils - a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils - a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BANERJEE, R. Nanocosmetics: The good, the bad and the beautiful. **Trichol Cosmetol Open J**, v. 1, n. 1, p. e9-e11, 2017.

BANGHAM, A. D.; STANDISH, M. M.; WATKINS, J. C. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids.. **Journal of molecular biology**, v. 13, n. 1, p. 238-252, 1965.

BENITA, S. Microparticulate drug delivery systems: release kinetic models. **Microspheres, Microcapsules & Liposomes**, v. 2, p. 155-181, 1998.

BIESALSKI, H.-K. E. A. Bioactive compounds: Definition and assessment of activity. **Nutrition**, v. 25, n. 11-12, p. 1202-1205, 2009.

BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Agrotecnologia**, Ipameri, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.

BOUCHEMAL, K. E. A. Synthesis and characterization of polyurethane and poly (ether urethane) nanocapsules using a new technique of interfacial polycondensation combined to spontaneous emulsification. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 269, n. 1, p. 89-100, 2004.

BRASIL. Portaria MCTI nº 245, de 05 de Abril de 2012. **Fica instituído o Sistema Nacional de Laboratórios em Nanotecnologias - SisNANO, como um dos eixos estratégicos da Iniciativa Brasileira de Nanotecnologia - IBN.**, 2012. Disponível em:
<http://antigo.mctic.gov.br/mctic/export/sites/institucional/tecnologia/incentivo_desenvolvimento/sisnano/arquivo-sisnano/PDF-3-Portaria-MCTIC-245-SisNANO.pdf>. Acesso em: 16 Abril 2021.

BRAUN, L.; COHEN, M. **Herbs and Natural Supplements, Volume 2: An Evidence-Based Guide**. [S.l.]: Elsevier Health Sciences, 2015.

CADIOLI, L. P.; SALLA, L. D. Nanotecnologia: um estudo sobre seu histórico, definição e principais aplicações desta inovadora tecnologia. **Revista de Ciências exatas e tecnologia**, v. 1, n. 1, p. 98-105, 2006.

CALDEFIE-CHEZET, F. E. A. Anti-inflammatory effects of Melaleuca alternifolia essential oil on human polymorphonuclear neutrophils and monocytes. **Free radical research**, v. 38, n. 8, p. 805-811, 2004.

CALDEFIE-CHÉZET, F. E. A. Potential anti-inflammatory effects of Melaleuca alternifolia essential oil on human peripheral blood leukocytes. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 20, n. 5, p. 364-370, 2006.

CARVALHO, I. T.; ESTEVINHO, B. N.; SANTOS, L. Application of microencapsulated essential oils in cosmetic and personal healthcare products—a review. **International journal of cosmetic science**, v. 38, n. 2, p. 109-119, 2016.

CASARINI, T. P. A. E. A. Innovative hydrogel containing polymeric nanocapsules loaded with phloretin: Enhanced skin penetration and adhesion. **Materials Science and Engineering: C**, v. 120, p. 111681, 2021.

CBI. **The European market potential for essential oils**. Netherlands Ministry of Foreign Affairs. [S.l.], p. 1-14. 2020.

CEVC, G. Drug delivery across the skin. **Expert opinion on investigational drugs**, v. 6, n. 12, p. 1887-1937, 1997.

CHAUDHRI, S. K.; JAIN, N. K. History of cosmetics. **Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)**, v. 3, n. 3, 2014.

CHEMAT, F. Techniques for oil extraction. In: SAWAMURA, M. **Citrus essential oils: flavor and fragrance**. [S.l.]: John Wiley & Sons, 2011. p. 9-20.

CHEN, S. E. A. Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 144, p. 18-39, 2019.

CHEN, T.; YAN, J.; LI, Y. Genotoxicity of titanium dioxide nanoparticles. **Journal of food and drug analysis**, v. 22, n. 1, p. 95-104, 2014.

COHEN, D. E.; RAO, S.; BRANCACCIO, R. R. Use of the North American Contact Dermatitis Group Standard 65-allergen series alone in the evaluation of allergic contact dermatitis: a series of 794 patients. **Dermatitis**, v. 19, n. 3, p. 137-141, 2008.

CROTEAU, R. The Discovery of Terpenes. **Discoveries in Plant Biology**, v. 1, p. 329-343, 1998.

CROZIER, A.; JAGANATH, I. B. Phenols, polyphenols and tannins: an overview. In: CLIFFORD, M. N. **Plant secondary metabolites: Occurrence, structure and role in the human diet**. [S.l.]: [s.n.], v. 1, 2006. Cap. 1, p. 1-24.

DA SILVA, N. P. E. A. Improved anti-Cutibacterium acnes activity of tea tree oil-loaded chitosan-poly (ϵ -caprolactone) core-shell nanocapsules. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 196, p. 111371, 2020.

DARSHAN, S.; DORESWAMY, R. Patented antiinflammatory plant drug development from traditional medicine. **Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives**, v. 18, n. 5, p. 343-357, 2004.

DAS, S. E. A. Microemulsion composed of combination of skin beneficial oils as vehicle: development of resveratrol-loaded microemulsion based formulations for skin care applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, p. 111161, 2020.

DE GROOT, A. C. Fragrances and essential oils. In: JOHN, S. M. E. A. **Kanerva's occupational dermatology**. [S.l.]: Springer, 2020. p. 579-605.

DE GROOT, A.; SCHMIDT, E. Part II: general aspects. **Dermatitis**, v. 27, n. 2, p. 43-49, 2016.

DE LEEUW, J. E. A. Liposomes in dermatology today. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 23, n. 5, p. 505-516, 2009.

DE MORAES ARNOSO, B. J.; DA COSTA, G. F.; SCHMIDT, B. Biodisponibilidade e classificação de compostos fenólicos. **Nutrição Brasil**, v. 18, n. 1, p. 39-48, 2019.

DE MORAIS, L. A. S. **Influência dos fatores abióticos na composição química dos óleos essenciais**. Embrapa Meio Ambiente. Brasília, p. p. S3299-S3302. 2009.

DELACHARLERIE, S. E. A. **HACCP organoleptique**: Guide pratique. [S.l.]: Presses Agronomiques de Gembloux, 2008.

DELESPAUL, Q. E. A. The antifungal activity of essential oils as determined by different screening methods. **Journal of essential oil research**, v. 12, n. 2, p. 256-266, 2000.

DHIFI, W. E. A. Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. **Medicines**, v. 3, n. 4, p. 25, 2016.

DINGLER, A. **Feste Lipid-nanopartikel als kolloidale Wirkstoffträgersysteme zur dermalen Applikation**. Freie Universität Berlin. [S.l.]. 1998.

DO, T. K. T. E. A. Authenticity of essential oils. **TrAC Trends in Analytical Chemistry**, v. 66, p. 146-157, 2015.

DOMINGOS, R. F. E. A. Characterizing manufactured nanoparticles in the environment: multimethod determination of particle sizes. **Environmental science & technology**, v. 43, n. 19, p. 7277-7284, 2009.

DUARTE, E. Projeto de Lei da Câmara dos Deputados nº 5.076 de 2005. **Dispões sobre a pesquisa e o uso da nanotecnologia no país, cria Comissão Técnica Nacional de Nanosseguença - CTNano, institui Fundo de Desenvolvimento de Nanotecnologia- FDNano, e dá outras providências.**, 2005. Disponível em: <<https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=282392>>. Acesso em: 16 Abril 2021.

ECHA - EUROPEAN CHEMICALS AGENCY. Essential Oils. **ECHA- European Chemicals Agency**. Disponível em: <<https://echa.europa.eu/support/substance-identification/sector-specific-support-for-substance-identification/essential-oils>>. Acesso em: 1 Março 2021.

EGBARIA, K.; WEINER, N. Liposomes as a topical drug delivery system. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 5, n. 3, p. 287-300, 1990.

EHSANFAR, P.; TEIMOURI, M.; POOLADI, M. Investigating Characterizations and Antifungal Effects of Solid Lipid Nanoparticles (SLNs) Loaded with Essential Oil of Citrus Aurantifolia on Isolated Malassezia Strains. **Archives of Advances in Biosciences**, v. 11, n. 3, p. 43-55, 2020.

EL-SAMAHY, M.; SHARARA, M. A.; ABD ELAZIZ, S. S. Effect of topical application of nano retinol on mild to moderate Acne Vulgaris. **The Egyptian Journal of Hospital Medicine**, v. 68, n. 1, p. 1049-1058, 2017.

ENAN, E. Insecticidal activity of essential oils: octopaminergic sites of action. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology**, v. 130, n. 3, p. 325-337, 2001.

ESPUELAS, M. S. E. A. Poly (ϵ -caprolacton) nanospheres as an alternative way to reduce amphotericin B toxicity. **International journal of pharmaceutics**, v. 158, n. 1, p. 19-27, 1997.

EUROPEAN COMMISSION. Nanomaterials. **European Commission**, 2009. Disponível em: <https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/products/nanomaterials_en>. Acesso em: 17 Março 2021.

EUROPEAN PATENT OFFICE. Espacenet – search results.. **EPO - European Patent Office**, 2021. Disponível em: <<https://worldwide.espacenet.com/patent/search?q=essential%20oils%20cosmetic>>. Acesso em: 18 Maio 2021.

EUROPEAN UNION. **Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council**. Official Journal of the European Union. [S.l.]. 2009.

EZHILARASI, P. N. E. A. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. **Food and Bioprocess Technology**, v. 6, n. 3, p. 628-647, 2013.

FAKHRAVAR, Z. E. A. Nanoliposomes: Synthesis methods and applications in cosmetics. **Journal of cosmetic and laser therapy**, v. 18, n. 3, p. 174-181, 2016.

FANG, J.-Y. E. A. Lipid nanoparticles as vehicles for topical psoralen delivery: solid lipid nanoparticles (SLN) versus nanostructured lipid carriers (NLC). **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 70, n. 2, p. 633-640, 2008.

FELIU, D. A. D. **Análise de terpenóides de espécies de Croton sect. Lamprocroton (Mull. Arg.) Pax (Euphorbiaceae)**. Dissertação (Dissertação em Ciências na Área Botânica) - USP. São Paulo, p. 19-27. 2011.

FERRONATO, R. **Nanotecnologia, Ambiente e Direito: Desafios para Sociedade na Direção de um Marco Regulatório**. Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul. 2010.

FIGUEIREDO, A. C.; PEDRO, L. G.; BARROSO, J. G. Plantas aromáticas e medicinais-óleos essenciais e voláteis. **Revista da APH**, v. 114, p. 30, 2014.

FLAMINI, G. E. A. Comparison between the conventional method of extraction of essential oil of *Laurus nobilis* L. and a novel method which uses microwaves applied in situ, without resorting to an oven.. **Journal of Chromatography A**, v. 1143, n. 1-2, p. 36-40, 2007.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Guidance for Industry: Safety of Nanomaterials in Cosmetic Products**. Center for Food Safety and Applied Nutrition, U.S. Department of Health and Human Services. [S.I.]. 2014.

FORSTER, T. Surfactants in cosmetics.. **Surfactant Science Series**, v. 68, p. 105-125, 1997.

FRANCHOMME, P.; JOLLOISR, P. D. **l'aromathérapie exactement**: Encyclopédie de l'utilisation des extraits aromatiques. [S.I.]: Paris: Éditions Roger Jollois, 2001.

FRESHNEY, R. I. Cytotoxicity. In: FRESHNEY, R. I. **Culture of animal cells: a manual of basic technique**. [S.I.]: John Wiley & Sons, Inc., 2005.

FURLANETTO, S. E. A. Mixture experiment methods in the development and optimization of microemulsion formulations. **Journal of pharmaceutical and biomedical analysis**, v. 55, n. 4, p. 610-617, 2011.

GARCÊS, A. E. A. Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, p. 159-167, 2018.

GARZOLI, S. E. A. Lavandula x intermedia essential oil and hydrolate: Evaluation of chemical composition and antibacterial activity before and after formulation in nanoemulsion. **Industrial Crops and Products**, v. 145, p. 112068, 2020.

GASCO, M. R. **Method for producing solid lipid microspheres having a narrow size distribution**. 5250236, 5 Outubro 1993.

GHASEMIYEH, P.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 3271, 2020.

GILDEMEISTER, E.; HOFFMANN, F. **The Volatile Oils**. [S.I.]: Pharmaceutical Review Publishing Company, 1900.

GRANT, J. **Kirk-othmer encyclopedia of chemical technology**. [S.l.]: [s.n.], 1966.

GUENTHER, E.; ALTHAUSEN, D. **The essential oils**. New York: D. Van Nostrand Company, Inc. , 1948.

GUTIÉRREZ, J. M. E. A. Nano-emulsions: New applications and optimization of their preparation. **Current opinion in colloid & interface science**, v. 13, n. 4, p. 245-251, 2008.

H MULLER, R.; SHEGOKAR, R.; M KECK, C. Current drug discovery technologies. **20 years of lipid nanoparticles (SLN & NLC): present state of development & industrial applications.**, v. 8, n. 3, p. 207-227, 2011.

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. **Journal of applied microbiology**, v. 86, n. 6, p. 985-990, 1999.

HANDJANI, R. M. E. A. **Cosmetic and pharmaceutical compositions containing niosomes and a water-soluble polyamide, and a process for preparing these compositions**. 4,830,857, 16 Maio 1989.

HANDJANI-VILA, R. M. E. A. Dispersions of lamellar phases of non-ionic lipids in cosmetic products. **International journal of cosmetic Science**, v. 1, n. 5, p. 303-314, 1979.

HART, P. H. E. A. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. **Inflammation Research**, v. 49, n. 11, p. 619-626, 2000.

HERMAN, R. A. E. A. Essential Oils and Their Applications-A Mini Review.. **Advances in Nutrition & Food Science**, v. 4, n. 4, p. 1-13, 2019.

HOPE, M. J.; KITSON, C. N. Liposomes: a perspective for dermatologists. **Dermatologic clinics**, v. 11, n. 1, p. 143-154, 1993.

HOSNY, K. M.; AL NAHYAH, K. S.; ALHAKAMY, N. A. Self-Nanoemulsion Loaded with a Combination of Isotretinoin, an Anti-Acne Drug, and Quercetin: Preparation, Optimization, and In Vivo Assessment. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 1, p. 46, 2021.

HUNG, C.-F. E. A. Cutaneous penetration of soft nanoparticles via photodamaged skin: lipid-based and polymer-based nanocarriers for drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 94, p. 94-105, 2015.

HUPFFER, H. M.; LAZZARETTI, L. L. NANOTECNOLOGIA E SUA REGULAMENTAÇÃO NO BRASIL. **Revista Gestão e Desenvolvimento**, v. 16, n. 3, p. 153-177, 2019.

IUPAC. **Compendium of Chemical Terminology - The Golden Book**. 2^a. ed. [S.l.]: [s.n.], 1997.

JASPART, S. E. A. Solid lipid microparticles: formulation, characterisation, drug release and applications. **Expert opinion on drug delivery**, v. 2, p. 75-87, 2005.

JENNING, V.; GOHLA, S. H. Encapsulation of retinoids in solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of microencapsulation**, v. 18, n. 2, p. 149-158, 2001.

JENNING, V.; SCHÄFER-KORTING, M.; GOHLA, S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. **Journal of controlled release**, v. 66, n. 2-3, p. 115-126, 2000.

JESWANI, G. E. A. Safety and Toxicity Counts of Nanocosmetics. In: CORNIER, J.; KERK, C. M.; VOORDE, V. D. **Nanocosmetics**. [S.l.]: Springer, 2019. p. 299-335.

JIMÉNEZ, M. M. E. A. Influence of encapsulation on the in vitro percutaneous absorption of octyl methoxycinnamate. **International journal of pharmaceutics**, v. 272, n. 1-2, p. 45-55, 2004.

KALE, S. N.; DEORE, S. L. Emulsion micro emulsion and nano emulsion: a review. **Systematic Reviews in Pharmacy**, v. 8, n. 1, p. 39, 2017.

KAMATOU, G. P.; VILJOEN, A. M. A review of the application and pharmacological properties of α -Bisabolol and α -Bisabolol-rich oils. **Journal of the American oil chemists' society**, v. 87, n. 1, p. 1-7, 2010.

KARASULU, H. Y. Microemulsions as novel drug carriers: the formation, stability, applications and toxicity. **Expert opinion on drug delivery**, v. 5, n. 1, p. 119-135, 2008.

KARKLIS, T. M.; ANGELI, R.; CARMO, F. L. D. Monitoramento Tecnológico de Patentes da Área Cosmética Voltadas para a Pele. **Cadernos de Prospecção**, v. 13, n. 5, p. 1543-1557, 2020.

KASSEM, A. A.; ABD EL-ALIM, S. H.; ASFOUR, M. H.. Enhancement of 8-methoxypsoralen topical delivery via nanosized niosomal vesicles: Formulation development, in vitro and in vivo evaluation of skin deposition. **International journal of pharmaceutics**, v. 517, n. 1-2, p. 256-268, 2017.

KAVANAUGH, N. L.; RIBBECK, K. Selected antimicrobial essential oils eradicate *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus aureus* biofilms. **Applied and environmental microbiology**, v. 78, n. 11, p. 4057-4061, 2012.

KHAN, Y. E. A. A Review-Miracle of Nanotechnology in Cosmetics. **Research Journal of Topical and Cosmetic Sciences**, v. 5, n. 1, p. 15-22, 2014.

KLEPACKA, J.; GUJSKA, E.; MICHALAK, J. Phenolic compounds as cultivar-and variety-distinguishing factors in some plant products. **Plant foods for human nutrition**, v. 66, n. 1, p. 64-69, 2011.

KOH, K. J. E. A. Tea tree oil reduces histamine-induced skin inflammation. **British Journal of Dermatology**, v. 147, n. 6, p. 1212-1217, 2002.

KOLAR, M. H.; URBANČIČ, S.; DIMITRIJEVIĆ, D. Nature Knows Best: Where Nature and Beauty Meet. In: _____ **Nutritional Cosmetics**. [S.l.]: William Andrew Publishing, 2009. p. 399-419.

KOTHAMASU, P. E. A. Nanocapsules: the weapons for novel drug delivery systems. **BiolImpacts: BI**, v. 2, n. 2, p. 71, 2012.

LADEMANN, J. E. A. Investigation of the stability of coated titanium microparticles used in sunscreens. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 13, n. 5, p. 258-264, 2000.

LANDSIEDEL, R. E. A. Genotoxicity investigations on nanomaterials: methods, preparation and characterization of test material, potential artifacts and limitations—many questions, some answers. **Mutation Research/Reviews in Mutation Research**, v. 681, n. 2-3, p. 241-258, 2009.

LASAGNA-REEVES, C. E. A. Bioaccumulation and toxicity of gold nanoparticles after repeated administration in mice. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 393, n. 4, p. 649-655, 2010.

LEE, Y.-J.; NAM, G.-W. Sunscreen boosting effect by solid lipid nanoparticles-loaded fucoxanthin formulation. **Cosmetics**, v. 7, n. 1, p. 14, 2020.

LESOIN, L. E. A. Preparation of liposomes using the supercritical anti-solvent (SAS) process and comparison with a conventional method. **The journal of supercritical fluids**, v. 57, n. 2, p. 162-174, 2011.

LI, D. E. A. Non-ionic surfactant vesicles as a carrier system for dermal delivery of (+)-Catechin and their antioxidant effects. **Journal of Drug Targeting**, v. 29, n. 3, p. 310-322, 2021.

LI, J. J. E. A. Autophagy and oxidative stress associated with gold nanoparticles. **Biomaterials**, v. 31, n. 23, p. 5996-6003, 2010.

LICHTENTHALER, H. K. Non-mevalonate isoprenoid biosynthesis: enzymes, genes and inhibitors. **Biochemical Society Transactions**, v. 785-789, 2000.

LOPES, L. B. E. A. Studies on the encapsulation of diclofenac in small unilamellar liposomes of soya phosphatidylcholine. **Colloids and surfaces B: biointerfaces**, v. 39, n. 4, p. 151-158, 2004.

MARCHAIS, H. E. A. Entrapment efficiency and initial release of phenylbutazone from nanocapsules prepared from different polyesters. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 24, n. 9, p. 883-888, 1998.

MARIANECCI, C. E. A. Niosomes from 80s to present: the state of the art. **Advances in colloid and interface science**, v. 205, p. 187-206, 2014.

MARUYAMA, N. E. A. Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil. **Journal of Inflammation**, v. 2, n. 1, p. 1-11, 2005.

MAZZARELLO, V. E. A. Clinical assessment of new topical cream containing two essential oils combined with tretinoin in the treatment of acne. **Clinical, cosmetic and investigational dermatology**, v. 13, p. 233, 2020.

MCNAUGHT, A. D. E. A. **Compendium of chemical terminology**. [S.l.]: Oxford: Blackwell Science, 1997.

MEHTA, S. K.; JINDAL, N. Formulation of Tyloxapol niosomes for encapsulation, stabilization and dissolution of anti-tubercular drugs. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 101, p. 434-441, 2013.

MEHTA, S. K.; KAUR, G. Microemulsions as carriers for therapeutic molecules. **Recent patents on drug delivery & formulation**, v. 4, n. 1, p. 35-48, 2010.

MESTRI, S. ADULTERATION OF ESSENTIAL OILS AND DETECTION TECHNIQUES. **LinkedIN Pulse**, Setembro 2016. Disponível em:

<<https://www.linkedin.com/pulse/adulteration-essential-oils-detection-techniques-dr-sudhir-mestri/>>. Acesso em: 29 Março 2021.

MIGUEL, M. G. E. A. Foeniculum vulgare essential oils: chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities. **Natural product communications**, v. 5, n. 2, p. 1934578X1000500231, 2010.

MILLER, D. J.; HENNING, T.; GRÜNBEIN, W. Phase inversion of W/O emulsions by adding hydrophilic surfactant—a technique for making cosmetics products. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and engineering aspects**, v. 183, p. 681-688, 2001.

MOGHASSEMI, S.; HADJIZADEH, A. Nano-niosomes as nanoscale drug delivery systems: an illustrated review. **Journal of controlled release**, v. 185, p. 22-36, 2014.

MONTENEGRO, L. E. A. From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: A relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 32, p. 100-112, 2016.

MONTENEGRO, L. E. A. Rosemary essential oil-loaded lipid nanoparticles: In vivo topical activity from gel vehicles.. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 48, 2017.

MORGAN, P. Interfacial polymerisation. **Encyclopaedia of Polymer Science**, n. 2, p. 231-237, 1987.

MUKHERJEE, P. K. E. A. Bioactive compounds from natural resources against skin aging. **Phytomedicine**, v. 19, n. 1, p. 64-73, 2011.

MÜLLER RH, M. K. L. A. J. V. **Fest-flüssig (halbfeste) Lipidpartikel (Nano-Compartment-Carrier-NCC) und Verfahren zur Herstellung hochkonzentrierter Lipidpartikel**. EP1176949A2, 1999.

MÜLLER, G. C. E. A. Efficacy of the botanical repellents geraniol, linalool, and citronella against mosquitoes. **Journal of Vector Ecology**, v. 34, n. 1, p. 2-8, 2009.

MÜLLER, R. H. E. A. **Fest-flüssig (halbfeste) Lipidpartikel (Nano-Compartment-Carrier-NCC) und Verfahren zur Herstellung hochkonzentrierter Lipidpartikel.** DE19945203A1, 1999.

NAFISI, S.; MAIBACH, H. I. Nanotechnology in cosmetics. In: SAKAMOTO, K. E. A. **Cosmetic science and technology: theoretical principles and applications.** [S.l.]: Elsevier, v. 337, 2017.

NANOTECHNOLOGIES, P. O. E. **Nanotechnology Consumer Products Inventory.** Wilson Center. [S.l.]. 2013.

NATIONAL NANOTECHNOLOGY INITIATIVE (NNI). What Is Nanotechnology? **Nano.gov**, 2021. Disponível em: <<https://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition>>. Acesso em: 17 Março 2021.

NATRUE. **NATRUE Label criteria: requirements to be met by natural and organic cosmetics - Version 3.9.** NATRUE - The International Natural and Organic Cosmetics Association. [S.l.]. 2021.

NIEMIEC, S. M.; RAMACHANDRAN, C.; WEINER, N. Influence of nonionic liposomal composition on topical delivery of peptide drugs into pilosebaceous units: an in vivo study using the hamster ear model.. **Pharmaceutical research**, v. 12, n. 8, p. 1184-1188, 1995.

NOSTRO, A. E. A. Effects of oregano, carvacrol and thymol on *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* biofilms. **Journal of medical microbiology**, v. 56, n. 4, p. 519-523, 2007.

OBBERDÖRSTER, G.; OBBERDÖRSTER, E.; OBBERDÖRSTER, J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. **Environmental health perspectives**, v. 113, n. 7, p. 823-839, 2005.

ORCHARD, A. E. A. The in vitro antimicrobial activity and chemometric modelling of 59 commercial essential oils against pathogens of dermatological relevance. **Chemistry & biodiversity**, v. 14, n. 1, p. e1600218, 2017.

ORCHARD, A. E. A. The in vitro antimicrobial activity and chemometric modelling of 59 commercial essential oils against pathogens of dermatological relevance. **Chemistry & biodiversity**, v. 14, n. 1, p. e1600218, 2017.

PAOLINO, D. E. A. Improved in vitro and in vivo collagen biosynthesis by asiaticoside-loaded ultradeformable vesicles. **Journal of controlled release**, v. 162, n. 1, p. 143-151, 2012.

PATIL, R. P. E. A. Antiaflatoxic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 4, p. 608-614, 2010.

PERES, T. B. Noções básicas de cromatografia. **Biológico**, São Paulo, v. 64, n. 2, p. 227-229, 2002.

PÉREZ-URRIA CARRIL, E.; ÁVALOS GARCÍA, A. Metabolismo secundario de plantas. **Reduca**, v. 2, n. 3, p. 119-145, 2009.

PERNODET, N. E. A. Adverse effects of citrate/gold nanoparticles on human dermal fibroblasts. **Small**, v. 2, n. 6, p. 766-773, 2006.

PHAM, T. T. E. A. Liposome and niosome preparation using a membrane contactor for scale-up. **Colloids and surfaces B: biointerfaces**, v. 94, p. 15-21, 2012.

PITMAN, S. Organic personal care market likely to post double-digit annual growth to 2020. **Cosmeticsdesign.com**, 2014.

PRABHAMANJU, M.; SHANKAR, S. G.; BABU, K. Herbal vs. Chemical Actives as Antidandruff Ingredients-Which Are More Effective in the Management of Dandruff?—An Overview.. **Ethnobotanical Leaflets**, v. 2009, n. 11, p. 5, 2009.

PRAGER, M. J.; MISKIEWICZ, M. A. GasChromatographic-Mass Spectrometric Analysis, Identification, and Detection of Adulteration of Perfumery Products from

Bitter Orange Trees. **Journal of the Association of Official Analytical Chemists**, v. 64, n. 1, p. 131-138, 1981.

PRIOR, R. L.; WU, X.; SCHAICH, K. Standardized methods for the determination of antioxidant capacity and phenolics in foods and dietary supplements.. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 53, n. 10, p. 4290-4302, 2005.

PUGLIA, C. E. A. Evaluation of alternative strategies to optimize ketorolac transdermal delivery. **Aaps Pharmscitech**, v. 7, n. 3, p. E61-E69, 2006.

QUÍMICA, SÓQ - PORTAL DE. Kekulé. **SÓQ - Portal de Química**. Disponível em: <<http://www.soq.com.br/biografias/kekule/>>. Acesso em: 25 Fevereiro 2020.

RAHIMPOUR, Y.; HAMISHEHKAR, H. Liposomes in cosmeceutics. **Expert opinion on drug delivery**, v. 9, n. 4, p. 443-455, 2012.

RAJ, S. E. A. Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges. **Journal of pharmacy & bioallied sciences**, v. 4, n. 3, p. 186, 2012.

RENZ, S. V. **OXIDAÇÃO E ANTIOXIDANTES**. UFRGS. Porto Alegre, p. 1-11. 2003.

REYES-JURADO, F. E. A. Essential oils: antimicrobial activities, extraction methods, and their modeling. **Food Engineering Reviews**, v. 7, n. 3, p. 275-297, 2015.

RUSSELL-JONES, G.; HIMES, R. Water-in-oil microemulsions for effective transdermal delivery of proteins. **Expert opinion on drug delivery**, v. 8, n. 4, p. 537-546, 2011.

SABANOGLU, T. Research and development (R&D) spending of L'Oréal worldwide, 2018 | Statista. **Statista**, 2021. Disponível em: <<https://www.statista.com/statistics/517825/global-randd-spending-of-l-oreal/>>. Acesso em: 14 Maio 2021.

SALA, M. E. A. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International journal of pharmaceutics**, v. 535, n. 1-2, p. 1-17, 2018.

SALEH, M. A. E. A. Antioxidant and free radical scavenging activities of essential oils. **Ethnicity & disease**, v. 20, n. 1, p. 78-82, 2010.

SARKER, D. K. . V. 2. N. 4. P. 2.-3. 2. Engineering of nanoemulsions for drug delivery. **Current drug delivery**, v. 2, n. 4, p. 297-310, 2005.

SARKIC, A.; STAPPEN, I. Essential oils and their single compounds in cosmetics—A critical review.. **Cosmetics**, v. 5, n. 1, p. 11, 2018.

SCHMALTZ, C.; SANTOS, J. V.; GUTERRES, S. S. Nanocápsulas como uma tendência promissora na área cosmética: a imensa potencialidade deste pequeno grande recurso. **Infarma**, v. 16, n. 13-14, p. 80-85, 2005.

SCHNEIDER, C. D.; OLIVEIRA, A. R. D. Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 10, n. 4, p. 308-313, 2004.

SCIENTIFIC COMMITTEE ON CONSUMER SAFETY. **Guidance on the safety assessment of nanomaterials in cosmetics**. European Commission. [S.l.], p. 1-113. 2019.

SHARMA, A. E. A. Squalene integrated NLC based gel of tamoxifen citrate for efficient treatment of psoriasis: a preclinical investigation. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, p. 101568, 2020.

SHINODA, K.; FRIBERG, S. **Emulsions and solubilization**. [S.l.]: Wiley-Interscience, 1986.

STEVENSON, D. E.; HURST, R. D. Polyphenolic phytochemicals—just antioxidants or much more? **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 64, n. 22, p. 2900-2916, 2007.

TADROS, T. F. Proc. XXIst IFSCC International Congress. Berlim: [s.n.]. 2000. p. 242.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia Vegetal**. 3^a. ed. [S.I.]: Artmed, 2006.

TEMELLI, F. et al. Supercritical fluid extraction of specialty oils. In: J, M. **Supercritical fluid extraction of nutraceuticals and bioactive compounds**. [S.I.]: CRC Press, 2007. p. 52-80.

TRUCILLO, P.; CAMPARDELLI, R.; REVERCHON, E. Liposomes: From bangham to supercritical fluids.. **Processes**, v. 8, n. 9, p. 1022, 2020.

TUREK, C.; STINTZING, F. C. Stability of essential oils: a review. **Comprehensive reviews in food science and food safety**, v. 12, n. 1, p. 40-53, 2013.

UNITED STATES. BUREAU OF AGRICULTURAL AND INDUSTRIAL CHEMISTRY. **AIC Series**. [S.I.]: [s.n.], 1945.

VALGIMIGLI, L.; PRATT, D. A. Antioxidants in chemistry and biology. In: CHATGILIALOGLU, C.; STUDER, A. **Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials**. [S.I.]: Wiley, v. 51, 2012. Cap. 56, p. 1623-1678.

VAN ROOIJEN, N.; VAN NIEUWMEGEN, R. Liposomes in immunology: multilamellar phosphatidylcholine liposomes as a simple, biodegradable and harmless adjuvant without any immunogenic activity of its own. **Immunological communications**, v. 9, n. 3, p. 243-256, 1980.

VIUDA-MARTOS, M. E. A. Antioxidant activity of essential oils of five spice plants widely used in a Mediterranean diet. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 25, n. 1, p. 13-19, 2010.

VIZZOTTO, M.; KROLOW, A. C. R.; WEBER, G. E. B. Metabólitos secundários encontrados em plantas e sua importância. **Embrapa Clima Temperado- Documentos (INFOTECA-E)**, 2010.

WANI, M. Y. E. A. Nanotoxicity: dimensional and morphological concerns. **Advances in Physical Chemistry**, v. 2011, 2011.

WEI, A.; SHIBAMOTO, T. Antioxidant/lipoxygenase inhibitory activities and chemical compositions of selected essential oils. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 58, n. 12, p. 7218-7225, 2010.

WISSING, S. A. . L. A. . M. R. H. Investigations on the occlusive properties of solid lipid nanoparticles (SLN). **Journal of cosmetic science**, v. 52, n. 5, p. 313-324, 2001.

WISSING, S. A.; MÜLLER, R. H. Cosmetic applications for solid lipid nanoparticles (SLN). **International Journal of Pharmaceutics**, v. 254, n. 1, p. 65-68, 2003.

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION, P. Search International and National Patent Collections. **WIPO PatentScope**, 2021. Disponível em: <https://patentscope.wipo.int/search/en/result.jsf?_vid=P11-KOU1M3-99056>. Acesso em: 18 Maio 2021.

WU, Y. E. A. The application of nanoemulsion in dermatology: an overview. **Journal of drug targeting**, v. 21, n. 4, p. 321-327, 2013.

YANG, S.-A. E. A. Comparative study of the chemical composition and antioxidant activity of six essential oils and their components. **Natural Product Research**, v. 24, n. 2, p. 140-151, 2010.

YANG, Y. E. A. Cytotoxic, apoptotic and antioxidant activity of the essential oil of Amomum tsao-ko. **Bioresource Technology**, v. 101, n. 11, p. 4205-4211, 2010.

YAQOOB KHAN, A. E. A. Multiple emulsions: an overview. **Current drug delivery**, v. 3, n. 4, p. 429-443, 2006.

YOON, G.; PARK, J. W.; YOON, I.-S. Solid lipid nanoparticles (SLNs) and nanostructured lipid carriers (NLCs): recent advances in drug delivery. **Journal of Pharmaceutical Investigation**, v. 43, n. 5, p. 353-362, 2013.

YORGANCIOGLU, A.; BAYRAMOGLU, E. E. Production of cosmetic purpose collagen containing antimicrobial emulsion with certain essential oils. **Industrial crops and products**, v. 44, p. 378-382, 2013.

ZENG, W. E. A. Hyaluronic acid-coated niosomes facilitate tacrolimus ocular delivery: Mucoadhesion, precorneal retention, aqueous humor pharmacokinetics, and transcorneal permeability. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 141, p. 28-35, 2016.

ZOUMPANIOTI, M.; STAMATIS, H.; XENAKIS, A. Microemulsion-based organogels as matrices for lipase immobilization. **Biotechnology Advances**, v. 28, n. 3, p. 395-406, 2010.