



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
CAMPUS DIADEMA

JULIA COSTA RODRIGUES

**ATIVOS CLAREADORES E NANOESTRUTURAS
UTILIZADAS EM FORMULAÇÕES PARA MANEJO DE
HIPERCROMIAS**

DIADEMA

2021

JULIA COSTA RODRIGUES

ATIVOS CLAREADORES E NANOESTRUTURAS
UTILIZADAS EM FORMULAÇÕES PARA MANEJO DE
HIPERCROMIAS

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como exigência parcial
para obtenção do título de Bacharel
em Farmácia, ao Instituto de Ciências
Ambientais, Químicas e
Farmacêuticas da Universidade
Federal de São Paulo – Campus
Diadema.

Orientador: Newton Andréo Filho

DIADEMA

2021

Dados Internacionais da Catalogação na Publicação (CIP)

Rodrigues, Julia Costa

ATIVOS CLAREADORES E NANOESTRUTURAS UTILIZADAS
EM FORMULAÇÕES PARA MANEJO DE HIPERCROMIAS / Julia
Costa Rodrigues. -- Diadema, 2021.

44 f.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Universidade Federal de São Paulo - Campus Diadema, 2021.

Orientador: Newton Andreo Filho

1. melanina. 2. hiperpigmentação. 3. tirosinase. 4. formulação. 5.
nanopartículas. I. Título.

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a minha mãe, Iranildes, que fez tudo na minha vida possível, de aprender a ler a entrar na universidade pública.

Agradeço ao meu parceiro de vida, Lucas, pela caminhada em conjunto e pela revisão ortográfica deste trabalho.

Agradeço aos meus amigos cujos conselhos e companhia foram apoio durante toda a graduação.

Agradeço ao meu orientador, Newton, que me ajudou pacientemente a trilhar os caminhos da produção acadêmica durante a escrita deste TCC.

E a minha maior companheira, a música, pois sem ela a redação deste trabalho não teria sido possível.

Resumo

Os transtornos de hiperpigmentação são causas frequentes de procura a um consultório médico dermatológico e os responsáveis pela movimentação de milhares de dólares no mercado cosmético. O tratamento das manchas de pele oriundas destes transtornos é determinado por uma série de variáveis como etnia, cor da pele e sensibilidade aos compostos utilizados. Devido a alta demanda, os produtos com propriedades clareadoras ocupam uma posição de destaque no mercado de cosméticos e cosmecêuticos. A formulação destes produtos é desafiadora devido aos diversos fatores que devem ser controlados ao formular ativos que tendem a ser instáveis e sofrer interferências de outras substâncias da composição. Neste trabalho, busca-se elucidar os mecanismos de ação dos ativos clareadores e o impacto de diferentes nanoestruturas na melhora da estabilidade e entrega destes ativos na pele. O uso de nanopartículas é capaz de melhorar a entrega destes ativos em tais formulações.

Palavras-chave: melanina. hiperpigmentação. tirosinase. formulação.

Abstract

Hyperpigmentation disorders are one of the most frequent causes of seeking a dermatological doctor's office and the responsible for the movement of thousands of dollars in the cosmetic market. The treatment of skin spots derived from these disorders is determined by a number of variables such as ethnicity, skin color and sensitivity to the compounds used. Due to the high demand, products with whitening properties occupy a prominent position in the cosmetics and cosmeceuticals market. The formulation of these products is challenging due to the various factors that must be controlled when dealing with molecules that tend to be unstable and suffer interference from other substances used on cosmetics composition. In the present study, the aim is to elucidate the mechanisms of action of the bleaching actives and the use of nanostructures on stabilization and drug delivery of skin whitening substances. The usage of nanoparticles can enhance the effects of skin whitening agents by promoting a better drug delivery of those compounds.

Key words: melanin. hyperpigmentation. tyrosinase. formulation.

Lista de Ilustrações

Figura 1 - Vias bioquímicas de produção dos dois diferentes tipos de melanina. Adaptado de (DONIDA et al., 2009)	15
Figura 2 - Demonstrações de máculas de Hiperpigmentação Pós-Inflamatória. (Fototipos de Fitzpatrick IV e VI, respectivamente) (DAVIS; CALLENDER, 2010)....	18
Figura 3 - Imagens de portadores de efélides (A, B, C e F) em comparação com lentigos solares (D, E) (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014)	20
Figura 4 - Ilustração de corte histopatológicos da pele normal (A), comparada com pele com efélides (B) e com lentigo solar (C). (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014)	21
Figura 5 - Exemplos de manchas de melasma na face de pacientes de diferentes fototipos de Fitzpatrick.(DONIDA et al., 2009).....	22
Figura 6 - Exemplo de Carreador do tipo Niossoma. (Adaptado de (GHARBAVI et al., 2018)).....	26

Sumário

Introdução	7
Objetivos	9
Metodologia.....	10
Estrutura da pele	11
Vias de pigmentação cutânea e hiperpigmentações	14
1. Hiperpigmentação Pós Inflamatória (HPI)	16
2. Lentigo Solar	19
3. Melasma	21
O uso de nanopartículas na elaboração de formulações cosméticas	24
Ativos e formulações utilizadas para manejo de hiperpigmentações	27
1. Inibidores da ação da tirosinase	27
2. Reguladores da tirosinase	29
3. Inibidores da transferência de melanossomas	32
4. Antioxidantes	33
Considerações Finais	36
Referências	37

Introdução

O Brasil é um mercado em que o uso de cosméticos e cosmecêuticos vem se expandindo rapidamente, se tornando um dos maiores mercados para cosméticos em 2009 e ultrapassando potências como o Japão e a França. Em pesquisa realizada com 101 participantes, 25,7% entre homens e mulheres responderam que buscam cosméticos para a melhora de manchas na pele. (INFANTE; CALIXTO; CAMPOS, 2016)

De acordo com a Associação Brasileira de Indústrias de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos - ABIHPEC, de 2019 a 2021 o mercado de cosméticos no Brasil é o 4º Maior do mundo, ficando em 3º no ranking global de lançamentos de produtos e que apresentou 2,2% de crescimento real em 2020. (ABIHPEC, 2021)

O clareamento do tom e manchas da pele é uma prática muito comum na sociedade, tendo seu início traçado ao século 16 na China e outros pontos da Ásia (DESMEDT et al., 2016).

O tratamento de manchas é realizado por diferentes grupos étnicos, onde uma pele mais clara e com aparência homogênea promove uma imagem de jovialidade, saúde e beleza em diferentes culturas. O uso de clareadores, motivado por questões dermatológicas, promove uniformização do tom de pele e melhora de hiperpigmentações - como melasma, hiperpigmentação pós inflamatória, sardas e lentigo solar. (BURGER et al., 2016)

Para a realização do clareamento da pele são utilizados uma variedade de ativos - em sua maioria inibidores da melanogênese - tais como a hidroquinona e a tretinoína, necessitando de acompanhamento médico devido a eventos adversos causados pelos mesmos. (DESMEDT et al., 2016)

Esses e outros ativos clareadores, obtidos de forma sintética ou natural, podem apresentar baixa compatibilidade quando formulado para uso tópico devido a citotoxicidade, insolubilidade ou instabilidade inerente dos ativos. (KAMAKSHI, 2012)

Neste trabalho são explorados os ativos utilizados para tratamento de hiperpigmentações e as soluções nanotecnológicas já propostas para os desafios de formulação de uso tópico para clareamento da pele.

Objetivos

Este trabalho busca, através da revisão bibliográfica de artigos já publicados sobre o assunto, apresentar ativos clareadores já utilizados no tratamento de hiperpigmentações e elucidar o impacto do uso de nanoestruturas para melhora de estabilidade e entrega de alguns destes ativos em formulações cosméticas.

Metodologia

Para construção deste trabalho, foram realizadas buscas sistemáticas em bancos de dados acadêmicos (como Web of Science, LILACS, PubMed, entre outros) a fim de encontrar artigos que exploram os tópicos de ativo clareadores, nanopartículas e o uso de nanopartículas em formulações clareadoras.

Para a busca, os principais termos utilizados na pesquisa de artigos científicos foram “Clareadores”, “hiperpigmentação”, “melanogênese” e “nanopartículas”, em inglês e português. O período de restrição utilizado na busca foi dos últimos 30 anos.

A estratégia de seleção de artigos se deu por data, com preferência por artigos mais recentes já que este é um tópico de constante atualização.

Estrutura da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e a forma de interação do mesmo com o mundo exterior, exercendo sua função de barreira - física, química, microbiológica e imunológica - impedindo a penetração de micro-organismos ou agentes desconhecidos no corpo. Desde o início dos anos 2000 também foi atribuída à pele a função de órgão neuroendócrino. (ZMIJEWSKI; SLOMINSKI, 2011)

Por ser a maior forma de contato do corpo com o meio externo, a interação da epiderme - e derme - com o meio é capaz de alterar a produção de neurotransmissores e a homeostase de forma geral. (ZMIJEWSKI; SLOMINSKI, 2011)

Uma das barreiras de defesa da pele é a manutenção do pH da superfície cutânea, o qual é levemente ácido (4,6 - 5,8) devido a presença de ácido láctico para formação do manto ácido cutâneo, constantemente controlado por secreções tamponantes, evitando assim possíveis exposições da pele a microorganismos ou agressores externos. (LEONARDI; GASPAR; MAIA CAMPOS, 2002)

A pele pode ser definida por três camadas diferentes: Epiderme, Derme e Tecido Conjuntivo (ISAAC et al., 2010)

A porção externa da pele, ou Epiderme, consiste em 95% de queratinócitos, células responsáveis pela produção de queratina para proteção da pele e pela formação de um epitélio escamoso estratificado queratinizado. Excluindo os queratinócitos, há outros 5% das células presentes na epiderme: melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (BARCAUI et al., 2015)

Sendo um epitélio escamoso estratificado com ausência de vasos sanguíneos, a epiderme obtém seus nutrientes da derme e libera seus resíduos através de difusão entre as junções dermoepidermais e a superfície da pele. (NAFISI; MAIBACH, 2018)

O tecido epidérmico é estratificado devido ao achatamento dos queratinócitos, formando os seguintes segmentos: córneo, granuloso, espinhoso e basal (COSTIN; HEARING, 2007)

O estrato córneo é uma estrutura metabolicamente ativa e capaz de influenciar outros estratos da pele. Principal constituinte da barreira cutânea, é constituído de Corneócitos (queratinócitos anucleados) e lipídeos intercelulares, formando o modelo “brick & mortar” (ou cimento e tijolos), em que as células atuam como tijolos e os lipídios como cimento, explicando a dificuldade de permeabilidade cutânea. Quando há alteração na barreira cutânea, a resposta de reparação é de acordo com a intensidade, variando de horas a dias (SANT’; ADDOR; AOKI, 2010)

No estrato granuloso, cujo nome se deve aos grânulos presentes em suas células, é onde ocorrem algumas mudanças vitais para a epiderme: início e desenvolvimento do processo de formação de corneócitos - queratinócitos que sofrem achatamento com a digestão do núcleo, perda do citoplasma, transformação da membrana celular em um envelope celular formado de proteínas entremeadas com lipídeos em sua superfície e liberação de lipídeos no meio extracelular; formação de microfibrilas de queratina a partir dos filamentos; e produção de corpos lamelares, que contém os lipídeos presentes no estrato córneo e conseguem formar o modelo citado anteriormente. (WICKETT; VISSCHER, 2006)

O estrato espinhoso é formado por células basais, que durante sua maturação se movimentam em direção a superfície da epiderme, conectadas por desmossomos, organelas que garantem a coesão celular. As células de Langerhans, presentes em todo a epiderme, estão especialmente concentradas neste estrato (NAFISI; MAIBACH, 2018).

As células de Langerhans são uma importante barreira imune da epiderme, como células imunes dendríticas responsáveis pela apresentação do antígeno na pele. (WICKETT; VISSCHER, 2006)

No estrato basal é iniciada a proliferação de queratinócitos, formando o tecido estratificado. Conforme descrito por Póvoa e Diniz (2011), a quantidade de camadas

de queratinócitos varia de acordo com o local do tecido e, por conta desta característica, é dividido pela literatura de acordo com a fase celular em que se encontra o queratinócito. (PÓVOA; DINIZ, 2011)

Localizados no estrato basal, os melanócitos são capazes de promover proteção para a pele. Melanócitos também estão envolvidos no papel neuroendócrino da pele, sendo capazes de modular a interação do meio externo com o corpo a curto e longo prazo através da liberação de moléculas sinalizadoras após exposição ao estresse - principalmente devido a ação da radiação UVB - como o Fator de Liberação de Corticotropina, envolvendo segundo mensageiros como IP3 e Ca^{2+} para produção de mais melanina, proliferação de dendritos e até mesmo a regulação da proliferação celular, além de alterações endócrinas induzindo a produção de hormônio adrenocorticotrófico humano (ACTH) e produção e distribuição de L-DOPA. (PÓVOA; DINIZ, 2011) (SLOMINSKI, 2009)

Os melanócitos são células produtoras de melanossomos: estruturas similares a organelas intracelulares que produzem e armazenam melanina para proteção de efeitos deletérios à barreira cutânea e fornecimento de cor ao tecido (como na íris do olho), transferindo melanina a estes tecidos. (RAPOSO; MARKS, 2007)

Presentes nos mamíferos, a melanina produzida e estocada nos melanossomos é transferida para os queratinócitos epidermais a fim de garantir proteção UV ao núcleo celular e a pigmentação do tecido. Este processo ocorre de forma contínua, mas pode ser acelerada em processos agressivos para a pele, como a exposição UV prolongada, promovendo o bronzeado e a cor da pele. (WICKETT; VISSCHER, 2006)

Os melanossomos necessitam de maturação dentro do melanócito para produção de melanina. A maturação ocorre em quatro estágios, onde nos primeiros não há pigmentação e somente a formação de fibrilas intraluminais. Quando há formação completa das fibras, o depósito de melanina produzida pelo melanócito nas mesmas resultam no engrossamento e escurecimento da estrutura. O transporte do melanossomo varia de acordo com a função do pigmento: no olho, o melanossomo é absorvido pelo tecido para evitar a formação de radicais livres devido a exposição frequente a luz. Na pele, o mesmo é transportado através dos microtúbulos com

auxílio de dineína e cinesina presentes nas células a outros queratinócitos da periferia. (RAPOSO; MARKS, 2007)

Vias de pigmentação cutânea e hiperpigmentações

A cor da pele é uma manifestação fenotípica altamente complexa e variável, dependendo de fatores como a evolução ao longo dos anos ou a miscigenação de uma população e variando de acordo com a posição e sobreposição de diferentes *loci* genéticos. (DENG; XU, 2018)

A cor da pele é determinada principalmente produção de melanina, através dos mecanismos da melanogênese (FERREIRA et al., 2013)

A melanogênese é um processo que envolve uma série de reações catalisadas química ou enzimaticamente e pode ser regulada de acordo com diversos fatores extrínsecos - como a radiação UV e o uso de medicamentos - e fatores intrínsecos, incluindo moléculas secretadas pelos queratinócitos, melanócitos circundantes ou fibroblastos (PILLAIYAR; MANICKAM; JUNG, 2017)

O que chamamos de melanina é definido por duas substâncias: eumelanina e feomelanina. A variação quantitativa das duas substâncias é responsável por gerar diferentes tonalidades na pele. (TRAN; SCHULMAN; FISHER, 2008)

Conforme descrito por Ito (2003) a melanogênese se inicia através da oxidação da tirosina pela tirosinase, transformando-a em dopaquinona. Então, a cadeia de produção se diferencia para produção dos pigmentos eumelanina e feomelanina, onde para a produção da primeira há a perda de cisteína formando a Ciclodopa, e para a segunda o ganho de cisteína, formando a 2-S-cisteinildopa.

A produção de cada tipo de melanina é então seguida de uma série de reações em cadeia conforme descrito na Figura 1 - Vias bioquímicas de produção dos dois diferentes tipos de melanina. Adaptado de (DONIDA et al., 2009). Pode-se perceber através da imagem que

a Tirosinase realiza um papel muito importante ao longo de toda a produção dos diferentes tipos de pigmento. Evidências demonstram que a relação entre feomelanina e eumelanina é determinada pela atividade da tirosinase e disponibilidade de cisteína inicial e ainda não é completamente elucidado como é controlada a disponibilidade de cisteína na porção interna do melanossomo.

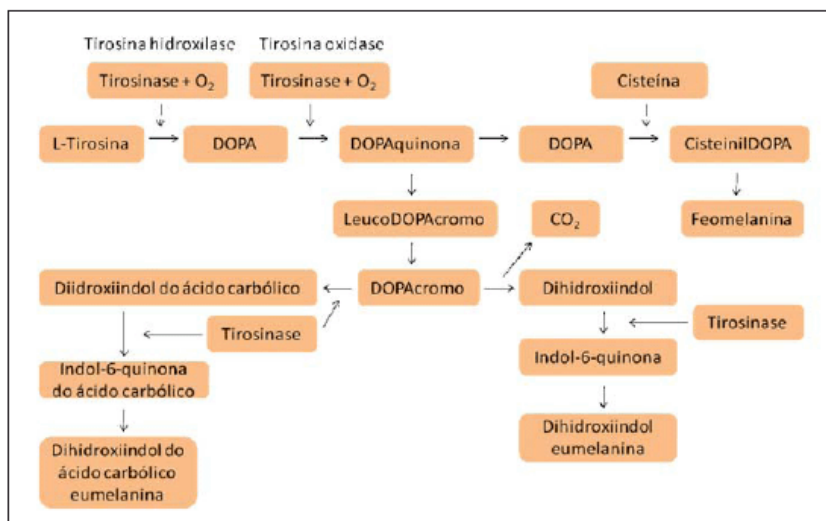


Figura 1 - Vias bioquímicas de produção dos dois diferentes tipos de melanina. Adaptado de (DONIDA et al., 2009)

A regulação da produção de melanina é importante para o controle da hiperpigmentação e é realizada por diferentes tipos de células. Os queratinócitos são capazes de promover sinalizadores, como citocinas, principalmente após a exposição à radiação UVB, garantindo a proteção da pele a radiação. Irradiação solar com UVB, mas também UVA e comprimentos de onda mais curtos da luz visível estimulam essas células a promover a melanogênese e a proliferação de melanócitos. (PASSERON; PICARDO, 2018)

Os fibroblastos também produzem e secretam fatores que influenciam a melanogênese e a proliferação de melanócitos. As células endoteliais produzem endotelina 1, que é um potente ativador da melanogênese e suspeita-se também que sebócitos influenciam a melanogênese e podem participar da distribuição de lesões de melasma na face. A exposição crônica, especialmente de UVA1 e luz visível que penetram mais profundamente na pele, pode afetar cronicamente a membrana basal e componentes dérmicos para induzir a penetração de melanócitos na derme. (PASSERON; PICARDO, 2018)

Independente da condição adquirida, os distúrbios na pigmentação cutânea estão presentes em mulheres e homens de diferentes origens étnicas, sendo a segunda queixa mais frequente dos pacientes nos consultórios dermatológicos (KIM et al., 2012)

A hiperpigmentação ocorre devido a alteração em diversos fatores da produção de melanina e existem diferentes tipos de hiperpigmentação, conforme descrito na literatura (ORTONNE; BISSETT, 2008). Destas, três foram escolhidas para abordar neste trabalho devido a sua incidência:

- Hiperpigmentação Pós Inflamatória, desencadeada por sinalizações inflamatórias (como IL-1- α , endotelina-1 e até mesmo Espécies Reativas de Oxigênio) e é a responsável pelo surgimento de manchas de acne, mas também pelo bronzeamento;
- Lentigo Solar, oriundos de exposição crônica a radiação UV e alteração na sinalização de produção de melanina em pontos do rosto;
- Melasma, cujas alterações na produção de melanina se dão devido a hipersensibilidade a radiação UV e fatores hormonais, gerando manchas simétricas no rosto.

1. Hiperpigmentação Pós Inflamatória (HPI)

A Hiperpigmentação Pós Inflamatória (HPI) é uma hiperpigmentação que surge devido a realização de traumas na pele, como acne, pelos encravados e picadas de insetos. O bronzeamento, mesmo sem a ocorrência de sintomas como eritema, também pode ser considerado uma Hiperpigmentação Pós-Inflamatória. (ORTONNE; BISSETT, 2008)

Essa categorização se deve a cascata inflamatória iniciada pelo organismo após exposição a uma agressão da pele - neste caso a Radiação UV - que promove a formação de radicais livres. Os melanossomos então liberam a melanina que é capaz de absorver a radiação UV e neutralizar espécies reativas de oxigênio

simultaneamente, formando uma capa protetora no queratinócito e promovendo o aumento de hiperpigmentação da pele. A cascata inflamatória também é capaz de desencadear a sinalização endócrina, através de hormônios e o desbalanço dos mesmos provoca o surgimento de manchas (ORTONNE; BISSETT, 2008; TRAN; SCHULMAN; FISHER, 2008)

Este tipo de hiperpigmentação pode ser observado em diferentes idades e gêneros, mas é mais comumente encontrado em pessoas com tons de pele mais escuros (fototipos de Fitzpatrick II-VI) e a intensidade da mácula formada é diretamente relacionada ao grau de inflamação promovido pelo trauma assim como sua recorrência. (EIMPUNTH; WANITPHADEEDECHA; MANUSKIATTI, 2013; NIEUWEBOER-KROBOTOVA, 2013)

As manchas de hiperpigmentação podem ser descritas como máculas que se manifestam nos mesmos locais anteriormente afetados pela cascata inflamatória, gerando marcas diferentes de acordo com o nível da pele em que chegou o dano inflamatório: processos que alteraram a estrutura apenas de um ponto na epiderme se apresentam como manchas marrom escuras, que permanecem de meses a anos com ausência de tratamento adequado; processos que alteraram a estrutura de um ponto até a derme se apresentam como manchas marrom acinzentadas, com duração de anos a permanência crônica. Ambos os tipos de Hiperpigmentação Pós Inflamatória tendem a piorar com exposição à radiação UV sem fotoproteção. (DAVIS; CALLENDER, 2010)

A intensidade da mancha formada também varia de acordo com o fototipo, como descrito na Figura 2 - Demonstrações de máculas de Hiperpigmentação Pós-Inflamatória. (Fototipos de Fitzpatrick IV e VI, respectivamente) (DAVIS; CALLENDER, 2010), em que a paciente como Fototipo IV apresenta máculas mais claras do que comparadas a paciente com Fototipo VI. (DAVIS; CALLENDER, 2010)



Figura 2 - Demonstrações de máculas de Hiperpigmentação Pós-Inflamatória. (Fototipos de Fitzpatrick IV e VI, respectivamente) (DAVIS; CALLENDER, 2010)

Quando o dano é oriundo de uma cadeia inflamatória e alcança a derme, as manchas ficam mais permanentes devido a formação de melanófagos: macrófagos que degradaram a melanina, levando a manchas ainda mais duradouras (ORTONNE; BISSETT, 2008).

O surgimento das manchas de Hiperpigmentação Pós Inflamatória pode causar vergonha na maior parte dos pacientes portadores. Entre mulheres, é observado o uso de maquiagem e cosméticos para melhora e cobertura das máculas. (FRANÇA; KERI, 2017)

O tratamento da HPI quando realizado de forma a minimizar as lesões e precocemente consegue promover melhores resultados. Qualquer tratamento que seja realizado de forma tópica não deve agredir a pele para evitar formação de manchas secundárias e deve ser associado com intensa fotoproteção e evitar a exposição solar (uso de fotoprotetores com FPS de amplo espectro >30 e roupas e acessórios que promovem fotoproteção). (DAVIS; CALLENDER, 2010; EIMPUNTH; WANITPHADEEDECHA; MANUSKIATTI, 2013)

Tratamentos tópicos são considerados de primeira linha para tratamento de Hiperpigmentações Pós Inflamatórias. A hidroquinona é padrão ouro como tratamento tópico para hiperpigmentação, mas terapias combinadas (Inibidores da pigmentação e esfoliantes químicos) promovem boas respostas. Agentes que aceleram o *turnover*

celular, como Ácido Glicólico, Ácido Kójico e Extrato de Licorice também apresentam bons resultados. (EIMPUNTH; WANITPHADEEDECHA; MANUSKIATTI, 2013)

Além do uso de agentes tópicos inibidores da melanina e esfoliação química, também são utilizadas terapias de laser para tratamento de Hiperpigmentação Pós Inflamatória. (DAVIS; CALLENDER, 2010)

2. Lentigo Solar

Oriunda de exposição crônica, outro tipo de hiperpigmentação é o Lentigo solar, pequenas manchas arredondadas oriundas de exposição UV cumulativa. (SCARCELLA; DETHLEFSEN; NIELSEN, 2018)

Consiste em pontos enegrecidos bem definidos, frequentemente presentes em idosos na pele de regiões mais expostas do corpo (como rosto, braços e mãos), possuindo influência genética. A sua aparência escura se deve aos melanóforos produzidos ao longo da exposição da pele à agressores. (ORTONNE; BISSETT, 2008)

Apesar de apresentar relativa similaridade na aparência com efélides - conforme descrito pela Figura 3 - Imagens de portadores de efélides (A, B, C e F) em comparação com lentigos solares (D, E) (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014) - e serem categorizadas frequentemente como “sardas”, o lentigo solar difere das efélides por não possuir correlação com fatores genéticos. (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014)

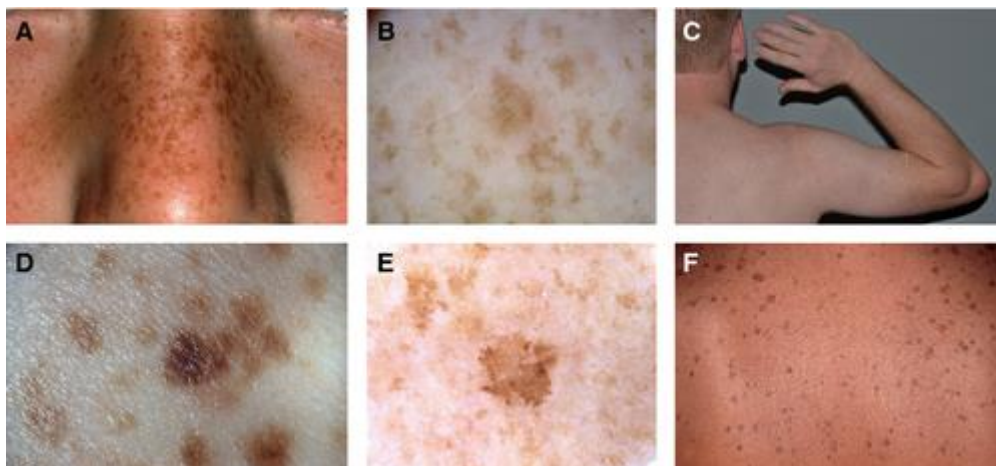


Figura 3 - Imagens de portadores de efélides (A, B, C e F) em comparação com lentigos solares (D, E) (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014)

Considerado um símbolo de peles fotoenvelhecidas e frequente em >90% de população de pele branca, o lentigo solar não é causado apenas pela radiação UV. O surgimento de lentigos se deve a uma comunicação de defesa falha e a produção de sinalizadores celulares por parte de queratinócitos e fibroblastos, que afetam a diferenciação, proliferação e função de melanócitos. Tal produção de sinalizadores se deve a outros agressores além da radiação UV, como a poluição presente no ar que pode desencadear a produção e liberação de sinalizadores inflamatórios. (NAKAMURA et al., 2015)

A ilustração histopatológica do lentigo solar mostra que pessoas que apresentam esta hiperpigmentação possuem uma camada basal da epiderme muito pigmentada e rica em melanócitos alojados em rugas epidermais. A melanina produzida em quantidades excessivas fica armazenada em grandes quantidades de melanossomas de tamanho normal, que por sua vez se acumulam em vilosidades formadas na camada basal da epiderme, conforme descrito pela Figura 4 - Ilustração de corte histopatológicos da pele normal (A), comparada com pele com efélides (B) e com lentigo solar (C). (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014). (NIEUWEBOER-KROBOTOVA, 2013; PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014)

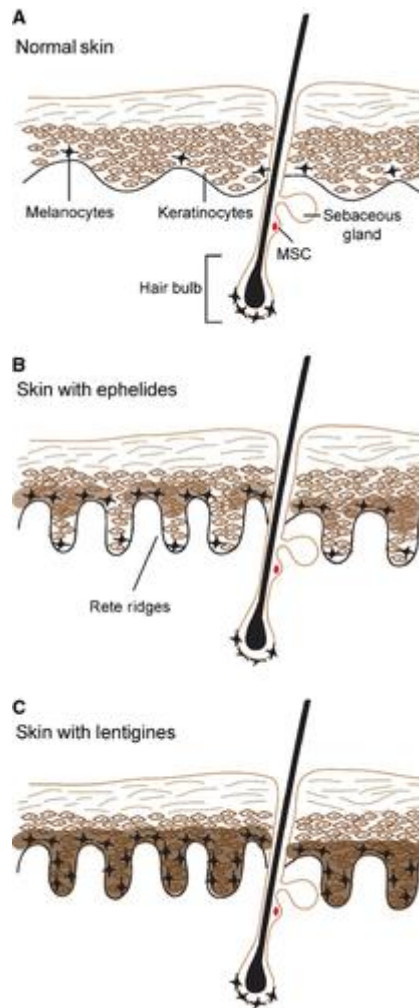


Figura 4 - Ilustração de corte histopatológicos da pele normal (A), comparada com pele com efélides (B) e com lentigo solar (C). (PRAETORIUS; STURM; STEINGRIMSSON, 2014)

Sendo resistentes a formas de tratamento tópicos, os melhores resultados de diminuição das manchas de lentigo solar aparecem com o uso de lasers ablativos. (NIEUWEBOER-KROBOTOVA, 2013)

3. Melasma

Melasma é um distúrbio de hiperpigmentação que consiste em manchas amarronzadas, ocorrendo mais frequentemente em mulheres em idade fértil com perfil de Fitzpatrick de IV-VI e sua ocorrência afeta a qualidade de vida dos pacientes devido a aparência da pele. (ARORA et al., 2014; IKINO et al., 2015)

90% dos portadores de melasma, são do sexo feminino e sua frequência é maior em pacientes latinos, hispânicos e asiáticos que residem em regiões com alta incidência de radiação UV. Mais comum em peles de fototipos maiores - 82% dos pacientes apresentam fototipo de Fitzpatrick entre III e IV - cerca de metade dos casos ocorre durante a gravidez. (IKINO et al., 2015)

Alguns fatores podem promover o surgimento do melasma como influências genéticas, exposição à radiação UV, gravidez, variações hormonais e cosméticos. A influência do fator UVA e UVB no surgimento e piora dos quadros de melasma é mais visível após exposição prolongada no verão. (GRIMES, 1995; PASSERON; PICARDO, 2018)

Diagnosticada frequentemente por avaliação clínica, o melasma ou cloasma vem da palavra grega *melas* - ficar negro, e *cloas* - ficar esverdeado, e seus padrões são variados, com formação de mácula escurecida na região centrofacial, bucal, labial, supralabial, mentoniana e malar, conforme ilustrado na Figura 5 - Exemplos de manchas de melasma na face de pacientes de diferentes fototipos de Fitzpatrick.(DONIDA et al., 2009).(DONIDA et al., 2007)

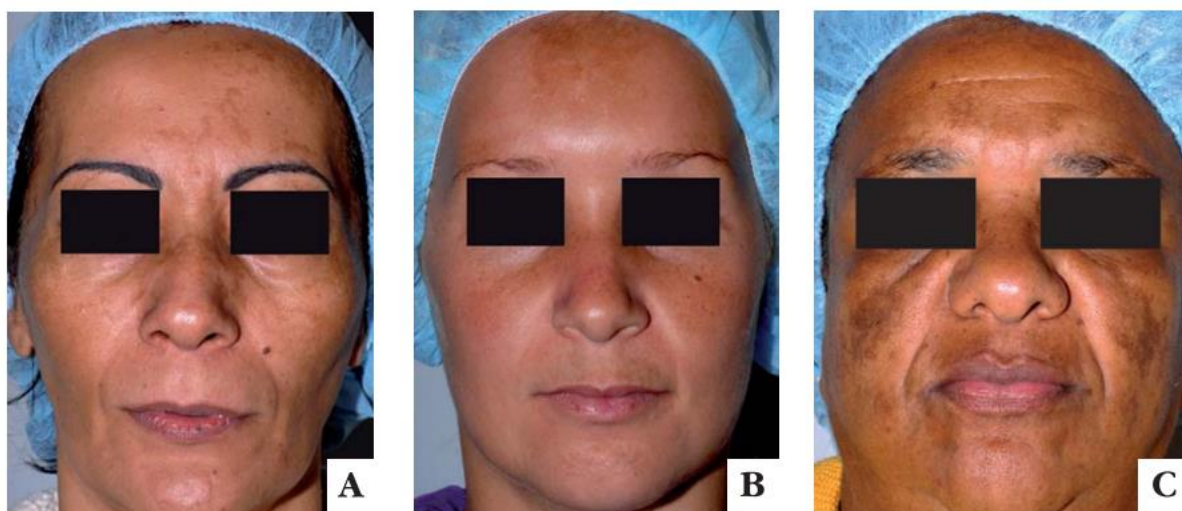


Figura 5 - Exemplos de manchas de melasma na face de pacientes de diferentes fototipos de Fitzpatrick.(DONIDA et al., 2009)

Em avaliação realizada por Donida e colaboradores (2007), foi constatado que a origem das manchas do melasma se deve ao aumento dos melanócitos e da

quantidade de melanina produzida, e não da quantidade de melanócitos aumentada. (DONIDA et al., 2007)

Foi demonstrado também que o aumento da vascularização na derme e sua interação com melanócitos pode estar relacionada com o surgimento do melasma. (KIM et al., 2007)

Apesar da alta demanda, o tratamento do melasma ainda é desafiador devido as recidivas e tratamentos inefetivos. Formulações de uso tópico são padrão para tratamento do melasma e outros transtornos de hiperpigmentação. (PASSERON; PICARDO, 2018)

Para o tratamento de todos os transtornos, podem ser utilizados diversos ativos no tratamento, cada qual com seu desafio particular de formulação.

O uso de nanopartículas na elaboração de formulações cosméticas

Agentes despigmentantes podem ser categorizados como farmacológicos ou cosméticos, onde os farmacológicos dependem da prescrição de um médico devido a ocorrência de eventos adversos e cujos ativos focam principalmente na inibição da atividade da tirosinase; enquanto os cosméticos possuem menor incidência de eventos adversos com o uso de agentes não irritantes e concentrações mais baixas, porém menos potentes que os agentes farmacológicos (SHIN; PARK, 2014)

Cosméticos englobam todas as formulações de uso tópico que, previamente tidas como luxo, fornecem benefícios para a pele. No século 21, a busca é por ativos que entreguem benefícios tal qual um fármaco, os chamados cosmecêuticos. Cosmecêuticos são formulações que se encontram entre o cosmético e o fármaco, capazes de entregar ativos que realizam efeitos terapêuticos de forma tópica e são utilizados em pele e cabelos para melhora de diversas condições como ressecamento, oleosidade, rugas e hiperpigmentação. (CHEN; SHEN; LIU, 2010; KAUL et al., 2018) Apesar de cosmecêutico não ser uma definição oficial de produto reconhecida pela ANVISA, a mesma é utilizada na área de cosmetologia com a mesma definição descrita acima.

Com o aumento da demanda por produtos multibenefícios que promovem uma pele com aparência saudável, formulações com inovações nanotecnológicas que promovem aumento da permeabilidade e melhor atividade na pele estão sendo exploradas pela indústria cosmética. (KIM et al., 2020)

A nanotecnologia é agora utilizada em cosméticos não só para melhora da estabilidade, cheiro e textura de cosméticos, mas também para entrega de ativos. Ativos menores, unidos a nanocarreadores, podem melhorar a ação de cosmecêuticos. (AZIZ et al., 2019)

Muitos agentes despigmentantes estão em formulações cosmecêuticas. Para melhora da entrega desses ativos, é feito o uso de nanopartículas (como lipossomas, niossomas, nanoemulsões e microemulsões, nanocápsulas e nanoesferas). (KAUL et

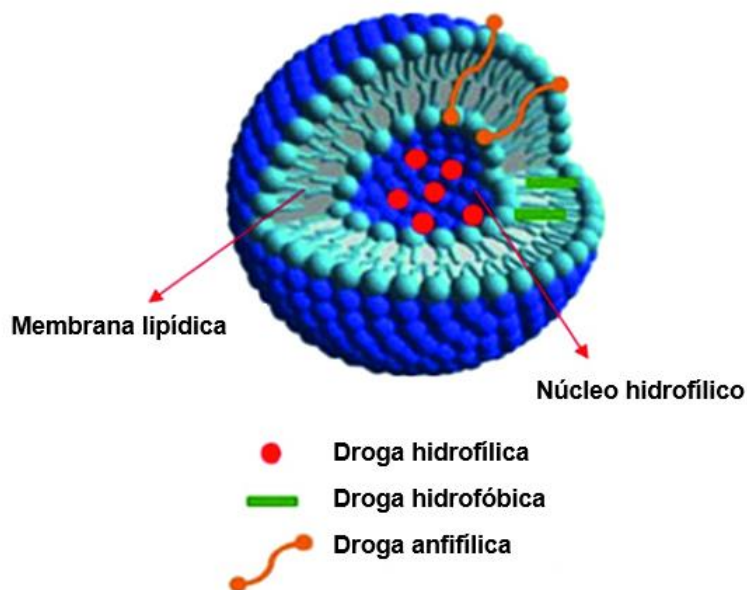
al., 2018). O uso de nanoestruturas para entrega dos ativos através da pele é uma das alternativas de tornar o tratamento mais eficaz.

Os lipossomas são pequenas vesículas esféricas com bicamada lipídica formada a partir de fosfolipídios sintéticos ou naturais, sendo a lecitina um destes lipídios (seja de origem natural ou sintética). Os lipossomas podem encapsular ativos hidrofóbicos e hidrófilos, impedindo uma possível oxidação ou degradação do ativo e permitindo sua ação local. (AHMAD; AHSAN, 2020)

Além disso, proteínas e peptídeos podem ser adicionados ao lipossoma, permitindo a adaptabilidade do uso do lipossoma em diferentes cenários. Lipossomas também podem ser compostos de Ceramidas, substâncias naturalmente presentes no estrato córneo, facilitando o seu uso tópico. Devido a essas características, o lipossoma é uma opção de “drug delivery” em uso tópico. (IMURA et al., 2001)

O uso de nanocápsulas também é capaz de melhorar a entrega de ativos de uso tópico. Sendo esferas de 100 a 500 nm, as nanocápsulas detêm ativos hidrofóbicos em uma cavidade de núcleo lipídico envolta por membrana polimérica, podendo ser formada a partir de polímeros como ácido poli lático e poli (lático-glicólico). (DAUDT et al., 2013)

Os niossomas, partículas utilizadas para entrega de ativos no local de ação, também são utilizadas em formulações cosméticas. Formados a partir de lipídios e substâncias surfactantes, os niossomas são micelas anfifílicas constituídas de bicamada lipídica com interior hidrofílico capaz de carregar ativos. Comparáveis aos lipossomas, os niossomas são estruturas construídas a partir de substâncias mais baratas e com menor tendência a sofrer oxidação do organismo, além de possuir menos colesterol em sua composição e oferecer melhor entrega dos ativos. (DESNITA; LULIANA; KASIM, 2018; GHARBAVI et al., 2018)



*Figura 6 - Exemplo de Carreador do tipo Niossoma.
(Adaptado de (GHARBAVI et al., 2018))*

Também são utilizadas as nanoemulsões, sistema composto por óleo, água e um agente surfactante e podendo ser dispersão água em óleo (a/o) ou óleo em água (o/a) em que a fase lipofílica pode ser composta de diferentes tipos de lipídeos como óleos, ésteres e tanto ela quanto a fase aquosa podem conter ativos. Sendo uma dispersão estável, com gotas de diâmetro menores que 300nm, as nanoemulsões tem a possibilidade aumentada de ultrapassar a barreira do estrato córneo, podem melhorar a hidratação da pele e aumentar a permeabilidade de ativos pouco solúveis e podem ser encontradas em diversos tipos de formulações cosméticas. (DAUDT et al., 2013)

A escolha dos carreadores deve ser pensada de acordo com a polaridade do composto, da formulação utilizada e da atividade que se deseja que este ativo realize. Assim, é possível criar uma formulação que promova um maior acúmulo e possível melhor ação dos ativos (no caso clareadores) na pele.

Ativos e formulações utilizadas para manejo de hiperpigmentações

A complexidade da melanogênese permite que haja várias vias de ação para agentes clareadores da pele e, embora a inibição da tirosinase seja o método mais efetivo de tratamento da hiperpigmentação, outras vias podem ser inibidas para realização do mesmo efeito terapêutico. (KIM et al., 2012)

A forma de classificação do espaço de atuação de cada ativo varia de acordo com o ator, já que os ativos clareadores podem apresentar diversos mecanismos de ação, vir de diferentes fontes, ser sintético ou natural. Neste trabalho, os ativos foram classificados de acordo com um de seus mecanismos de ação, como definido abaixo:

1. Inibidores da ação da tirosinase: Hidroquinona, arbutina
2. Reguladores da tirosinase: Tretinoína, glucosamina e n-acetil-glucosamina, 4-butil-resorcinol, ácido linoleico
3. Inibidores da transferência de melanossomas: Niacinamida
4. Antioxidantes: Extrato de alcaçuz e extrato de cúrcuma

1. Inibidores da ação da tirosinase

Um dos ativos farmacológicos mais conhecidos é a 1-4-diidroxibenzona ou Hidroquinona, que pode ser combinada com outros ativos mas que apresenta efeitos adversos frequentemente. (SHIN; PARK, 2014).

A hidroquinona já foi considerada padrão ouro para o clareamento de manchas na pele, mas hoje é padrão ouro apenas para testes de laboratório em comparação com novos ativos devido a seus efeitos adversos e ao surgimento de moléculas mais promissoras.

Utilizada em concentrações de 1,5 a 5%, a hidroquinona inibe a enzima tirosinase através da interação com o cobre no sítio ativo da enzima, mas também produzindo geração de espécies reativas de oxigênio através de degradação da membrana

celular, gerando efeitos citotóxicos e mudanças na síntese de DNA e RNA. (KAMAKSHI, 2012)

Em estudo realizado por Monteiro e colaboradores (2013), 60 pacientes foram separados em 2 grupos (A e B) com 30 participantes cada, e realizaram tratamento para o Melasma com creme contendo 4% de Hidroquinona isolada (Grupo A) e creme contendo 0,65% de Ácido Kójico, ativo mais recente utilizado para clareamento da pele, combinado com 0,25% de Ácido Ascórbico. O creme deveria ser usado somente de noite, realizando o uso de fotoprotetor durante o dia. Os resultados obtidos eram avaliados através do índice de severidade de área do melasma (MASI) durante a 4^a, 8^a e 12^a semana. No resultado final, foi notada uma melhora significativa em ambos os tratamentos, mas o tratamento com hidroquinona foi mais efetivo para clareamento de manchas e sem efeitos adversos significantes. (MONTEIRO et al., 2013)

A hidroquinona é instável em formulações devido a sua rápida oxidação e baixa penetração no estrato córneo. Ghanbarzadeh e colaboradores (2015) sugeriram que uma alternativa para a melhor entrega de hidroquinona através do estrato córneo seria através do uso de nanopartículas de lipídeo sólido, como o carreador coloidal. Em estudo *in vitro* realizado em pele de rato, houve o aumento da permeação da hidroquinona pela pele quando utilizando os carreadores coloidais em comparação ao uso de gel em fase aquosa. Tal resultado já era esperado devido a alta polaridade da molécula, que tenderia a ficar ainda mais hidrofílica se presente em um gel aquoso. (GHANBARZADEH et al., 2015)

Um dos tratamentos mais efetivos para o melasma é oriundo de uma combinação de ativos farmacológicos, o creme de tripla combinação (TCC) com 4% de Hidroquinona, 0,05% de tretinoína e 0,01% de fluonocinolona acetona, sendo o único tratamento com hidroquinona aceito pela FDA. (SHIN; PARK, 2014)

A Arbutina, derivado natural da hidroquinona e presente em extratos vegetais, também inibe a tirosinase sem relatos em efeitos na síntese de DNA e RNA. A formulação da arbutina deve ser feita em pH controlado pois a mesma é capaz de hidrolisar em hidroquinona em ambiente ácido ou básico. (KAMAKSHI, 2012)

Um dos desafios da absorção tópica da Arbutina se dá devido ao fato da alta polaridade da molécula impossibilitar a entrada no estrato córneo - extremamente apolar - através de loções e cremes. Em avaliação realizada na pele de ratos, a absorção de arbutina 4% associada a um lipossoma a base de extrato de soja na epiderme foi comparada a um veículo comum contendo 4% de arbutina e, onde 1ml era aplicado a cada 4, 8 e 12 horas e então avaliado. Foi notado que o uso de lipossoma à base de extrato de soja possibilitou o aumento do depósito da arbutina na epiderme comparado a absorção da arbutina em veículo comum, efeito este confirmado por outros autores. (WEN; CHOI; KIM, 2006)

2. Reguladores da tirosinase

Alguns ativos podem inibir a pigmentação através da regulação da transcrição ou maturação da tirosinase, dentre eles a tretinoína. (KIM et al., 2012)

A tretinoína é um ativo com ação farmacológica e comedolítica que pode ser utilizado no tratamento da acne, que pode apresentar eventos adversos em até 52% dos pacientes devido a sua baixa especificidade. (SHIN; PARK, 2014; SÁNCHEZ-DUEÑAS; TOVAR-GARZA, 2019)

Mesmo sendo tratamento padrão para a acne, a absorção da tretinoína é difícil devido a sua baixa permeabilidade através do estrato córneo. Uma sugestão de correção da formulação foi o uso de vesículas ou lipossomas ultradeformáveis para melhor entrega da tretinoína através do estrato córneo, apresentando melhor entrega quando comparado ao uso tópico em veículos sem carreadores e apresentou efeitos não-tóxicos. (ASCENSO et al., 2014).

Outras moléculas que podem ser utilizadas com os mesmos mecanismos são os Retinoides. Isso se deve ao fato de que os retinóides, moléculas lipossolúveis, conseguem ultrapassar a membrana celular através de difusão e interagir com os receptores nucleares, sendo capazes até mesmo de alterar a diferenciação celular.

Estudos realizados em ratos também demonstram que o uso dos retinóides naturais (como ácido retinóico, retinol, retinaldeído e palmitato de retinila) atuam como ação preventiva de fotodanos causados pelos raios UVB, devido sua função absorptiva de raios UV e poucos eventos adversos em estudos *in vivo*. (SORG et al., 2005, 2006)

Quando utilizado em formulações cosméticas em sua forma *trans*, o retinol pode ser estabilizado utilizando-se de nanopartículas carreadoras para aumentar sua estabilidade e entrega na pele. (JEE et al., 2006)

Um outro alvo para correção de hiperpigmentações é a inibição da glicosilação da tirosinase, e pode ser realizado pela glucosamina. (KIM et al., 2012)

Pertencente à família dos alfa hidroxilácidos, a N-acetilglucosamina (NAG) é um amino açúcar presente na matriz extracelular da pele humana, sendo parte da estrutura formadora do ácido hialurônico, substância responsável pela retenção de água e volumização da pele na derme. O uso tópico de N-acetilglucosamina é capaz de aumentar a hidratação do estrato córneo e melhorar manchas oriundas de hiperpigmentação. (CHEN; SHEN; LIU, 2010)

O efeito hidratante promovido pela N-acetilglucosamina ocorre, pois, a mesma é uma molécula hidrofílica, o que torna difícil a realização de sua ação na derme devido a hidrofobicidade do estrato córneo. Uma sugestão de correção deste impedimento foi feita por Malaekheh-Nikouei e colaboradores (2013), que desenvolveram uma formulação lipossomal preparadas pelo método de desidratação - reidratação contendo N-acetilglucosamina ou glucosamina e avaliaram a capacidade de penetração de 7mMol de N-acetilglucosamina ou glucosamina vesiculados em comparação com a formulação pelo método de fusão e com uma formulação líquida em voluntários humanos. A capacidade de penetração foi avaliada através da medição de hidratação da pele utilizando um corneômetro. Em todos os resultados foi demonstrado que a N-acetilglucosamina e glucosamina em formulação lipossomal (seja obtida pelo método de fusão ou de desidratação - reidratação) consegue penetrar mais na pele e promover mais hidratação quando comparada a soluções que continham esses ativos. (MALAEKEH-NIKOUEI et al., 2013)

A N-acetilglucosamina também foi estudada por Hwang e colaboradores (2011) quanto a seus efeitos na melanogênese *in vivo* e *in vitro*, e foi notado que a mesma não exerce inibição sobre a atividade da tirosinase na cadeia de produção de melanina, mas sim no processo de maturação da enzima. A tirosinase passa por um processo de maturação cuja etapa crítica é a remoção de resíduos glicosídeos de sua estrutura pela enzima α -glicosidase. A N-acetilglucosamina inibe a atividade das α -glicosidases I e II, de modo que a tirosinase não é reconhecida pelas enzimas responsáveis pelas etapas subsequentes da via de produção, deixando sua produção incompleta e comprometida. (HWANG et al., 2011; KWON et al., 2016)

A ação promovida através da inibição da tirosinase realizada pela n-acetilglucosamina é realizada também por ativos como ácido kójico e 4-n-butil Resorcinol. (KIM et al., 2012)

4-n-butilresorcinol - ou butilresorcinol, é uma molécula derivada do resorcinol com atividade inibidora da tirosinase – afetando a etapa limitante da síntese de melanina – e também da TRP-1 (tyrosinase-related protein-1), proteína envolvida na estabilização da tirosinase e dos melanossomos. Pesquisado desde 1995, o 4-n-butil resorcinol possui ação inibitória potencialmente mais potente quando comparado com agentes clareadores clássicos como o ácido kójico, hidroquinona e arbutina (HUH et al., 2010)

Em avaliação da ação do 4-n-butilresorcinol realizada por (KIM et al., 2005) em células Mel-Ab, foi demonstrado que a inibição da tirosinase realizada pelo 4-n-butilresorcinol varia a uma relação concentração dependente (0,1 a 100 μ M) e também é capaz de realizar a inibição em 90% da atividade da tirosinase humana em sistema livre de células.

Já a ação na produção de melanina foi avaliada por (HUH et al., 2010) em estudo clínico, conduzido com 20 mulheres coreanas saudáveis com fototipos de III a IV, que fizeram uso de uma formulação de 0,01% de 4-n-butilresorcinol em uma hemiface tratada e outra controle, 2x ao dia durante 8 semanas. Ao fim de 4 semanas, as medidas em Mexameter® revelaram uma redução média de 3,43% do índice de

Melanina (MI) da hemiface tratada com 4-n-butilresorcinol contra 0,15% da hemiface controle. Após 8 semanas, a redução chegou a 4,87% da hemiface tratada enquanto a hemiface controle teve aumento da pigmentação em 2,21%. Tais efeitos foram obtidos sem eventos adversos em 8 semanas de avaliação do 4-n-butilresorcinol.

O 4-n-butilresorcinol pode ser oxidado quando presente em formulações. Para estabilização do composto, pode-se encapsular o ativo em lipossomas a fim de diminuir a interação do ativo clareador com o meio. (DWIASTUTI et al., 2016)

O ácido linoleico também é um ativo que inibe a melanogênese, aumentando a ubiquitinação e degradação da tirosinase por proteassomos. (KIM et al., 2012)

Um estudo realizado por Shigeta e colaboradores (2004) demonstrou que os efeitos do ácido linoleico em uso tópico podem ser melhorados quando é feito o uso de formulações com lipossomas. A comparação foi realizada entre formulações de ácido linoleico em etanol, em hidrogel e encapsulado em lipossomas em hidrogel. O melhor resultado de absorção transepidermal ocorreu quando o ácido linoleico estava encapsulado em lipossomas em formulação de hidrogel, permitindo melhor resultado com uso de concentrações mais baixas do ativo que possui potencial irritativo quando utilizado de forma tópica. (SHIGETA et al., 2004)

3. Inibidores da transferência de melanossomas

Outra via inibida para correção de transtornos de hiperpigmentação é a transferência de melanossomas, o que impediria a pigmentação, realizada pela niacinamida in vitro e in vivo. (SHIN; PARK, 2014)

A niacinamida, uma isoforma da vitamina B3 (niacina), tem longo histórico de uso tópico por ser um eficiente inibidor da transferência de melanossomas para os queratinócitos e da proliferação de melanócitos induzida pelos raios UVA (HAKOZAKI et al., 2002)

Possui também ação anti-inflamatória, antibacteriana e seborreguladora, motivo pela qual tem sido utilizada em formulações para o tratamento da acne. Em um recente artigo de revisão, (WALOCKO et al., 2017) avaliaram 8 artigos que descreviam os efeitos obtidos com o uso tópico de niacinamida no tratamento da acne e destes, 6 estudos observaram uma redução significativa das lesões de acne, seja comparada à situação inicial do paciente ou a um tratamento de referência (em geral, 1% de clindamicina).

Apresentando efeito hidrotópico, a niacinamida é uma substância hidrossolúvel que também é capaz de aumentar a solubilidade em água de ativos insolúveis, mas também diminuir a absorção de ativos lipossolúveis através da derme. (NICOLI et al., 2008)

DESNITA; LULIANA; KASIM, (2018) avaliaram em estudo in vitro a melhora da solubilidade da niacinamida através da pele de cobra utilizando uma formulação com niossomas. O encapsulamento do ativo utilizando niossomas promoveu aumento de 10% da disponibilidade da Niacinamida na derme, comparado ao uso de gel contendo niacinamida, demonstrando então que o encapsulamento do ativo pode promover efeitos mais potencializados.

4. Antioxidantes

O uso de antioxidantes também pode promover efeitos clareadores da pele através da inibição da oxidação da tirosina em dopa-quinona durante a melanogênese. (KAMAKSHI, 2012)

O Licorice – conhecido no Brasil como Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*), é uma planta de raízes adocicadas, amplamente utilizado em medicina tradicional com registros de uso no tratamento de inflamações, doenças de pele e alergias (LI et al., 2014)

O extrato de alcaçuz é rico em glabridina, ativo com propriedades despigmentantes, antioxidantes e anti-inflamatórias e capaz de realizar a inibição da pigmentação

induzida por raios UVB e tirosinase-dependente, tornando um alternativo ao tratamento das hiperpigmentações - que envolve processos como a produção de mediadores pró-inflamatórios e estresse oxidativo. (HOLLINGER; ANGRA; HALDER, 2018)

A despigmentação promovida pela glabridina se deve a sua atividade de inibição da tirosinase. As células de melanoma da linhagem B16 quando tratadas com 0,1-10,0 µg/mL de glabridina produziram 51,1% menos melanina, após 72 horas de incubação. (YOKOTA et al., 1998)

A glabridina também apresenta efeitos antiinflamatórios e antioxidantes, demonstrados em modelo de oxidação *in vitro*. Células tratadas com 33,3 µg/mL de glabridina apresentaram diminuição de 75,7% da produção de ânion superóxido e de 31,2% da atividade da ciclooxigenase, enzima envolvida na síntese de mediadores da inflamação. Em modelo animal, a aplicação tópica de uma solução de 0,5% de glabridina após irradiação com UVB por 4 dias consecutivos causou uma redução significativa na pigmentação das áreas irradiadas, além de redução de 32% no número de células DOPA-positivas (YOKOTA et al., 1998)

Outro ativo com propriedades antioxidantes é a curcumina, presente no extrato de cúrcuma (*Curcuma longa*) ou turmerico, uma planta da família do gengibre, com raízes amarelo-alaranjadas. O principal componente bioativo presente no extrato de cúrcuma é a curcumina, responsável por lhe conferir a cor e propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e despigmentantes. Devido à instabilidade da curcumina em formulações a tetrahidro-curcumina, seu derivado que possui estrutura e atividade semelhantes, mas incolor, é utilizada em formulações dermocosméticas. A tetrahidro curcumina possui atividade antioxidante, anti-inflamatória e inibidora da tirosinase (GOPINATH; KARTHIKEYAN, 2018)

A atividade despigmentante do extrato de cúrcuma ocorre devido a inibição da tirosinase, sendo avaliada por Shirota (1994) em estudo *in vitro*, onde o extrato de cúrcuma foi capaz de inibir 53,5% a atividade da enzima tirosinase presente em cogumelos. O mesmo nível de inibição pode ser alcançado pela tetrahidro curcumina

- uma variante da curcumina - isolada em uma concentração tão baixa quanto 0,492 ng/mL, demonstrado em estudos anteriores pelos mesmos autores. (SHIROTA et al., 1994)

A tetrahydro curcumina foi avaliada por sua segurança e eficácia em estudo onde os participantes receberam a aplicação de um creme contendo 0,25% de tetrahydro curcumina ou 4% de hidroquinona, com medição da concentração melanínica semanal. Em 4 semanas, a eficácia da tetrahydro curcumina foi equivalente à da hidroquinona na atividade do clareamento da pele, porém sem ocorrência de eventos adversos. Utilizada a uma concentração 16x menor que a hidroquinona, que por sua vez causou eventos adversos leves e moderados em 50% dos usuários, a tetrahydro curcumina foi definida como uma alternativa para o clareamento da pele (MAJEED et al., 2010)

Apesar da tirosinase utilizada para avaliação de inibição nos estudos ser originária do cogumelo, há uma equivalência entre a mesma e a tirosinase humana. Hornyak (2018) apontou que os estudos realizados utilizando os inibidores de tirosinase desenvolvidos com uso da enzima derivada de cogumelos não podem ser descartados já que possuem estrutura semelhante aos inibidores da tirosinase humana, como as unidades Tiazol e Resorcinol da enzima. (HORNYAK, 2018)

Até o momento da redação deste trabalho não foram encontradas informações relevantes do uso de nanopartículas em formulações cosméticas com os ativos antioxidantes supracitados.

Considerações Finais

Os ativos clareadores já são amplamente conhecidos e utilizados por dermatologistas e pacientes que possuem transtornos de hiperpigmentação.

Pesquisas sobre ativos clareadores avaliam substâncias que são promissoras em relação ao tratamento de hiperpigmentações, entretanto algumas delas podem apresentar eventos adversos e difícil formulação.

O uso de nanopartículas e carreadores são capazes de melhorar a estabilização de ativos clareadores em formulações cosméticas e promover melhora da entrega através do estrato córneo até a derme, resultando em um clareamento mais efetivo de manchas oriundas de distúrbios de hiperpigmentação. Entre eles, o encapsulamento de ativos em lipossomas se destacou, sendo um método eficaz e barato de entrega de ativos através da pele, entretanto a escolha deve ser feita pensando na necessidade que a formulação deve atender.

Futuros desenvolvimentos, seja de novas nanopartículas ou novos ativos, podem auxiliar a garantir formulações e tratamentos ainda melhores para o consumidor.

Mais estudos e investimentos relacionados ao uso de nanopartículas em formulações de ativos clareadores podem promover mudança nas formulações cosméticas já encontradas no mercado e a expansão de tecnologia para melhores resultados de tratamento.

Referências

ABIHPEC. **Panorama do Setor: A Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos - Essencial para o Brasil.** Disponível em: <https://abihpec.org.br/panorama_do_setor_atualizado-1103/>.

AHMAD, A.; AHSAN, H. Lipid-based formulations in cosmeceuticals and biopharmaceuticals. **Biomedical Dermatology**, v. 4, n. 1, 2020.

ARORA, P. et al. Melasma Update. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 5, n. 4, p. 426, out. 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25396123/>>.

ASCENSO, A. et al. In vitro and in vivo topical delivery studies of tretinoin-loaded ultradeformable vesicles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 1, p. 48–55, 2014.

AZIZ, Z. A. A. et al. **Role of Nanotechnology for Design and Development of Cosmeceutical: Application in Makeup and Skin Care** **Frontiers in Chemistry** Frontiers Media S.A., , 13 nov. 2019. .

BARCAUI, E. de O. et al. Estudo da anatomia cutânea com ultrassom de alta frequência (22 MHz) e sua correlação histológica. **Radiologia Brasileira**, v. 48, n. 5, p. 324–329, 1 set. 2015.

BURGER, P. et al. Skin whitening cosmetics: Feedback and challenges in the development of natural skin lighteners. **Cosmetics**, v. 3, n. 4, 1 dez. 2016.

CHEN, J. K.; SHEN, C. R.; LIU, C. L. **N-acetylglucosamine: Production and applications** **Marine Drugs**, set. 2010. .

COSTIN, G.-E.; HEARING, V. J. Human skin pigmentation: melanocytes modulate skin color in response to stress. **The FASEB Journal**, v. 21, n. 4, p. 976–994, abr. 2007.

DAUDT, R. M. et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de

cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28–31, 2013. Disponível em: <<http://www.crfpa.org.br/>>.

DAVIS, E. C.; CALLENDER, V. D. A Review of the Epidemiology , Clinical Features , and Treatment Options in Skin of Color YEAR STUDY POPULATION PREVALENCE RANK. **J Clin Aesthetic Dermatol**, v. 3, n. 7, p. 20–31, 2010.

DENG, L.; XU, S. **Adaptation of human skin color in various populations****Hereditas**, 2018. .

DESMEDT, B. et al. **Overview of skin whitening agents with an insight into the illegal cosmetic market in Europe****Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**Blackwell Publishing Ltd, , 2016. .

DESNITA, R.; LULIANA, S.; KASIM, Z. Improving the in vitro penetration of niacinamide using span 60-based niosomal system in gel formulation. **Pharmaciana**, v. 8, n. 2, p. 296, 24 nov. 2018.

DONIDA, L. et al. Estudo comparativo morfofuncional de melanócitos em lesões de melasma. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 82, n. 6, p. 529–534, 2007.

DONIDA, L. et al. **Fisiopatologia do melasma****An Bras Dermatol**. [s.l: s.n.].

DWIASTUTI, R. et al. Formulation and physical properties observations of soy lecithin liposome containing 4- n -butylresorcinol. In: AIP Conference Proceedings, **Anais**...American Institute of Physics Inc., 21 jul. 2016.

EIMPUNTH, S.; WANITPHADEEDECHA, R.; MANUSKIATTI, W. A focused review on acne-induced and aesthetic procedure-related postinflammatory hyperpigmentation in Asians. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. SUPPL. 1, p. 7–18, 2013.

FERREIRA, I. et al. **Mechanisms regulating melanogenesis * Mecanismos reguladores da melanogênese****An Bras Dermatol**. [s.l: s.n.].

FRANÇA, K.; KERI, J. Psychosocial impact of acne and postinflammatory hyperpigmentation. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 92, n. 4, p. 505–509, 2017.

GHANBARZADEH, S. et al. Enhanced stability and dermal delivery of hydroquinone using solid lipid nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 136, p. 1004–1010, 1 dez. 2015.

GHARBAVI, M. et al. **Niosome: A Promising Nanocarrier for Natural Drug Delivery through Blood-Brain Barrier** *Advances in Pharmacological Sciences* Hindawi Limited, , 2018. .

GOPINATH, H.; KARTHIKEYAN, K. Turmeric: A condiment, cosmetic and cure. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 84, n. 1, p. 16–21, 1 jan. 2018. Disponível em: <<http://www.ijdvl.com/article.asp?issn=0378-6323>>.

GRIMES, P. E. Melasma: Etiologic and Therapeutic Considerations. **Archives of Dermatology**, v. 131, n. 12, p. 1453–1457, 1 dez. 1995. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archderm.1995.01690240119022>>.

HOLLINGER, J. C.; ANGRA, K.; HALDER, R. M. **Are natural ingredients effective in the management of hyperpigmentation? A systematic review** *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2018. .

HORNYAK, T. J. **Next Time, Save Mushrooms for the Pizza!** *Journal of Investigative Dermatology*, jul. 2018. . Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.003>>.

HUH, S. Y. et al. The efficacy and safety of 4-n-butylresorcinol 0.1% cream for the treatment of melasma: A randomized controlled split-face trial. **Annals of Dermatology**, v. 22, n. 1, p. 21–25, fev. 2010.

HWANG, Y. P. et al. N-Acetylglucosamine suppress collagenases activation in ultraviolet B-irradiated human dermal fibroblasts: Involvement of calcium ions and mitogen-activated protein kinases. **Journal of Dermatological Science**, v. 63, n. 2, p. 93–103, ago. 2011.

IKINO, J. K. et al. Melasma and assessment of the quality of life in Brazilian women. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 90, n. 2, p. 196–200, 2015.

IMURA, T. et al. Preparation of liposomes containing Ceramide 3 and their membrane

characteristics. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 20, n. 1, p. 1–8, 2001. Disponível em: <www.elsevier.nl/locate/colsurfb>.

INFANTE, V. H. P.; CALIXTO, L. S.; CAMPOS, P. M. B. G. M. Cosmetics consumption behaviour among men and women and the importance in products indication and treatment adherence. **Surgical and Cosmetic Dermatology**, v. 8, n. 2, p. 134–141, 2016.

ISAAC, C. et al. Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica. **Revista de Medicina**, v. 89, n. 3/4, p. 125, 2010.

ITO, S. IFPCS presidential lecture: A chemist's view of melanogenesis. **Pigment Cell Research**, v. 16, n. 3, p. 230–236, 2003.

JEE, J. P. et al. Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 63, n. 2, p. 134–139, jun. 2006.

JULIANO, R. L. **Liposomes as a drug delivery system** *Trends in Pharmacological Sciences*, 1981. .

KAMAKSHI, R. **Fairness via formulations: A review of cosmetic skin-lightening ingredients** *Journal of Cosmetic Science*, 2012. .

KAUL, S. et al. Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. **Journal of Pharmaceutics**, v. 2018, p. 1–19, 2018.

KIM, B. et al. Transdermal delivery systems in cosmetics. **Biomedical Dermatology**, v. 4, n. 1, dez. 2020.

KIM, D. S. et al. Inhibitory effects of 4-n-butylresorcinol on tyrosinase activity and melanin synthesis. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 28, n. 12, p. 2216–2219, 2005.

KIM, E. H. et al. The vascular characteristics of melasma. **Journal of Dermatological Science**, v. 46, n. 2, p. 111–116, 1 maio 2007. Disponível em: <[https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811\(07\)00058-8/fulltext#](https://www.jdsjournal.com/article/S0923-1811(07)00058-8/fulltext#)>. Acesso em: 30 jun. 2020.

KIM, H. et al. **Topical hypopigmenting agents for pigmentary disorders and their mechanisms of action***Annals of Dermatology*, fev. 2012. .

KWON, S. H. et al. **Heterogeneous pathology of Melasma and its clinical implications***International Journal of Molecular Sciences* MDPI AG, , 1 jun. 2016. .

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; MAIA CAMPOS, P. M. B. G. Study of pH variation on the skin using cosmetic formulations with and without vitamins A, E or ceramide: By a non-invasive method. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 77, n. 5, p. 563–569, 2002.

LI, J. Y. et al. **Glycyrrhizic acid in the treatment of liver diseases: Literature review***BioMed Research International* Hindawi Publishing Corporation, , 2014. .

MAJEED, M. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, comparative study The safety and efficacy of 0.25% tetrahydrocurcumin (tumeric) cream as depigment agent against 4% hydroquinone cream. **Household and Personal Care Today**, p. 44–46, 1 jan. 2010.

MALAEKEH-NIKOUEI, B. et al. Preparation, characterization, and moisturizing effect of liposomes containing glucosamine and N-acetyl glucosamine. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 12, n. 2, p. 96–102, 2013.

MONTEIRO, R. C. et al. A Comparative Study of the Efficacy of 4% Hydroquinone vs 0.75% Kojic Acid Cream in the Treatment of Facial Melasma. **Indian journal of dermatology**, v. 58, n. 2, p. 157, mar. 2013.

NAFISI, S.; MAIBACH, H. I. Skin penetration of nanoparticles. In: SHEGOKAR, R.; SOUTO, E. B. (Ed.). **Emerging Nanotechnologies in Immunology: The Design, Applications and Toxicology of Nanopharmaceuticals and Nanovaccines**. Boston: Elsevier, 2018. p. 47–88.

NAKAMURA, M. et al. Environment-induced lentigines: formation of solar lentigines beyond ultraviolet radiation. **Experimental Dermatology**, v. 24, n. 6, p. 407–411, 1 jun. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/exd.12690>>.

NIEUWEBOER-KROBOTOVA, L. Hyperpigmentation: types, diagnostics and targeted

treatment options. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 27, n. s1, p. 2–4, 1 jan. 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/jdv.12048>>.

ORTONNE, J. P.; BISSETT, D. L. Latest insights into skin hyperpigmentation. In: *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*, 1, **Anais...Nature Publishing Group**, 2008.

PASSERON, T.; PICARDO, M. **Melasma, a photoaging disorder***Pigment Cell and Melanoma Research*Blackwell Publishing Ltd, , 1 jul. 2018. .

PILLAIYAR, T.; MANICKAM, M.; JUNG, S. H. **Recent development of signaling pathways inhibitors of melanogenesis***Cellular Signalling*, 2017. . Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0898656817302383>>.

PÓVOA, G.; DINIZ, L. M. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 6, p. 1159–1165, 2011.

PRAETORIUS, C.; STURM, R. A.; STEINGRIMSSON, E. Sun-induced freckling: ephelides and solar lentigines. **Pigment Cell & Melanoma Research**, v. 27, n. 3, p. 339–350, 1 maio 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/pcmr.12232>>.

RAPOSO, G.; MARKS, M. S. **Melanosomes - Dark organelles enlighten endosomal membrane transport***Nature Reviews Molecular Cell Biology*, out. 2007. .

SÁNCHEZ-DUEÑAS, L. E.; TOVAR-GARZA, A. **Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné**. [s.l: s.n.].

SANT', F. A.; ADDOR, A.; AOKI, V. Skin barrier in atopic dermatitis Barreira cutânea na dermatite atópica. **An Bras Dermatol**, v. 85, n. 2, p. 184–94, 2010.

SCARCELLA, G.; DETHLEFSEN, M. W.; NIELSEN, M. C. E. Treatment of solar lentigines using a combination of picosecond laser and biophotonic treatment. **Clinical Case Reports**, v. 6, n. 9, p. 1868–1870, 2018.

SHIGETA, Y. et al. Skin whitening effect of linoleic acid is enhanced by liposomal formulations. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 27, n. 4, p. 591–594, 2004.

SHIN, J. W.; PARK, K. C. **Current clinical use of depigmenting agents***Dermatologica Sinica* Elsevier Ltd, , 1 dez. 2014. .

SHIROTA, S. et al. Tyrosinase Inhibitors from Crude Drugs. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 17, n. 2, p. 266–269, fev. 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1248/bpb.17.266>>.

SLOMINSKI, A. Neuroendocrine activity of the melanocyte. **Experimental Dermatology**, v. 18, n. 9, p. 760–763, 2009.

SORG, O. et al. Proposed mechanisms of action for retinoid derivatives in the treatment of skin aging. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 4, n. 4, p. 237–244, 2005.

SORG, O. et al. Retinoids in cosmeceuticals. **Dermatologic Therapy**, v. 19, n. 5, p. 289–296, 2006. Disponível em: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L44470113;%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1111/j.1529-8019.2006.00086.x;%5Cnhttp://sfx.ub.rug.nl:9003/sfx_local?sid=EMBASE&issn=13960296&id=doi:10.1111/j.1529-8019.2006.00086.x&atitle=Retin>.

TRAN, T. T.-N.; SCHULMAN, J.; FISHER, D. E. UV and Pigmentation: Molecular Mechanisms and Social Controversies. **Pigment cell & melanoma research**, v. 21, n. 5, p. 509–516, out. 2008.

WEN, A. H.; CHOI, M. K.; KIM, D. D. Formulation of liposome for topical delivery of arbutin. **Archives of Pharmacal Research**, v. 29, n. 12, p. 1187–1192, 2006. Disponível em: <<http://apr.psk.or.kr>>.

WICKETT, R. R.; VISSCHER, M. O. Structure and function of the epidermal barrier. **American Journal of Infection Control**, v. 34, n. 10 SUPPL., dez. 2006.

YOKOTA, T. et al. The Inhibitory Effect of Glabridin from Licorice Extracts on Melanogenesis and Inflammation. **Pigment Cell Research**, v. 11, n. 6, p. 355–361, 1 dez. 1998. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1600-0749.1998.tb00494.x>>.

ZMIJEWSKI, M. A.; SLOMINSKI, A. T. **Neuroendocrinology of the skin: An**

overview and selective analysis *Dermato-Endocrinology*, jan. 2011. .