

>
> >

EFICÁCIA DE PRODUTOS COSMÉTICOS: IMPORTÂNCIA DA PENETRAÇÃO DE ATIVOS NA PELE

Comissão da Indústria Cosmética / CRF-PR

Além de conferir sensibilidade através de seus receptores para tato, dor e pressão, a pele é responsável por desempenhar diversas funções vitais, como por exemplo, prevenção à perda de água; proteção frente a agressões físicas, químicas e microbiológicas do meio externo e ação termorreguladora. A epiderme, camada mais externa da pele, é muito importante do ponto de vista cosmético por ser a camada que confere textura e umidade à pele. A epiderme é um epitélio estratificado, escamoso e queratinizado, sendo que a camada que está em contato com o meio externo é denominada estrato córneo. O estrato córneo é geralmente associado a uma “parede de tijolos”, com os corneócitos totalmente diferenciados sendo os “tijolos”, envoltos pelo “cimento” criado pelos lipídeos intercelulares. O estrato córneo apresenta espessura de 15-20 µm e possui um conteúdo aquoso mantido por filme hidrolipídico com função de formar uma barreira de proteção, evitando a penetração de substâncias danosas ao organismo, protegendo a pele do ressecamento e mantendo a sua flexibilidade. Porém, o estrato córneo não é indestrutível, e sua permeabilidade relativa é que controla a passagem de substâncias através da pele.

Para que um ativo cosmético exerça seu efeito na pele, é necessário que sua molécula ultrapasse a barreira do estrato córneo e atinja seu local de ação. Se o ativo não for capaz de permear através do estrato córneo, o produto não desempenhará sua ação efetiva. Um ponto importante é que os ativos cosméticos devem penetrar até as camadas mais profundas da pele, principalmente da epiderme, para exercer sua ação, porém, não devem ser absorvidos pelo organismo, de modo a evitar um efeito sistêmico indesejado.

Existem duas vias disponíveis para a penetração de substâncias na pele: a **via transepidérmica** e os **anexos cutâneos**. A penetração de substâncias pela via transepidérmica ocorre através de duas rotas: **intracelular** e **intercelular**. Pela rota intracelular, as moléculas passam através dos corneócitos, envelope de lipídeos e apêndices cutâneos, percorrendo caminhos hidro e lipofílicos, o que dificulta a penetração. Pela rota intercelular, as moléculas penetram na pele passando entre os corneócitos, de forma a percorrer um caminho tortuoso e mais longo.

Os anexos cutâneos compreendem unhas, folículos pilosos e glândulas sudoríparas e sebáceas, representando uma pequena fração da superfície da pele, aproximadamente 0,1 % da área total. Dessa forma, não se configuram como uma via significativa de penetração para a maior parte dos ativos. Entretanto, essas estruturas podem ser interessantes para grandes moléculas polares que não conseguem penetrar na pele através da via transepidérmica. Uma aplicação desta via seria sua utilização na liberação de ativos no couro cabeludo, como por exemplo, estimuladores do crescimento capilar.

A penetração de ativos na pele é influenciada por diversos fatores conforme descrito a seguir:

- **Região Anatômica:** a espessura do estrato córneo pode variar consideravelmente dependendo da região anatômica, como por exemplo, genitálias, axilas, face, couro cabeludo e região pós-auricular. Estas regiões apresentam o estrato córneo mais fino, sendo altamente permeáveis e susceptíveis à liberação transdérmica de ativos, podendo levar a intoxicação sistêmica.
- **Condições da Pele e Doenças:** doenças que causam alteração da composição dos lipídeos e proteínas do estrato córneo, bem como a diferenciação anormal da epiderme, provocam mudanças na função de barreira da pele. Desta forma, produtos tópicos devem apenas ser utilizados em condições de pele íntegra e livre de patologias dermatológicas.
- **Idade:** o envelhecimento cutâneo torna a pele mais frágil e sensível, o que leva a um período mais longo para recuperação de traumas. Assim, a penetração de ativos pode ser relativamente maior em pessoas idosas. Da mesma forma, neonatos também estão sujeitos a problemas de intoxicação sistêmica, devido ao pouco desenvolvimento das barreiras cutâneas.
- **Metabolismo Cutâneo:** o metabolismo pré-sistêmico encontrado na pele pode modificar a disponibilidade de ativos. A epiderme viável é um tecido bioquimicamente ativo com capacidade metabólica. De fato, diversas enzimas foram identificadas na pele, incluindo o sistema Citocromo P-450. Entretanto, a capacidade da epiderme viável em metabolizar um ativo após liberação é limitada e, com exceção de alguns ativos altamente sensíveis, o papel da biodegradação é provavelmente mínimo.
- **Descamação:** a epiderme sofre renovação completa a cada 3 semanas. Isto corresponde, entretanto, à descamação de uma camada do estrato córneo por dia. Um processo de descamação anormal pode aparecer em algumas desordens cutâneas, como psoríase e dermatite atópica, levando a um aumento ou diminuição da penetração de substâncias na pele.

- **Irritação Cutânea e Sensibilização:** um fenômeno fisiológico da função barreira da pele é que um trauma da membrana é quase sempre seguido por uma resposta inflamatória. Se o ativo for irritante, este efeito pode ser exacerbado no local inflamado. A sensibilização é outro grande problema, o qual muitas vezes é identificado somente após testes em larga faixa da população.
- **Fatores Relacionados ao Ativo e à Formulação:** a penetração cutânea depende ainda de 2 fatores essenciais: um relativo ao ativo e o outro à formulação. Em relação ao ativo, deve-se levar em consideração características de: hidrofobicidade, tamanho e carga da molécula, grau de ionização, coeficiente de partição óleo/água e degradação enzimática. Quanto à formulação, as características importantes são: solubilidade e concentração do ativo, composição óleo/água, pH, tamanho de partícula e presença de promotores de absorção.

A implementação de experimentos *in vitro* de penetração cutânea pela indústria cosmética é uma questão de importância crescente. Dentre as finalidades destes estudos encontram-se: avaliação da liberação de ativos na pele durante o desenvolvimento de produtos, comparação entre produtos de diferentes fabricantes e controle de qualidade lote-a-lote. Testes *in vitro* têm o objetivo de estimar a absorção/penetração de uma substância, seja ela um ativo cosmético de aplicação tópica ou não. Estes testes fazem parte de um conjunto de ensaios que avaliam os riscos dermato-toxicológicos de uma substância, fornecendo subsídios para otimizar a eficácia do produto, bem como para evidenciar um potencial risco de absorção sistêmica. Rápida avaliação da permeabilidade e metabolismo; habilidade de identificar e caracterizar mecanismos e vias de absorção; métodos para aumentar a permeabilidade e minimizar o metabolismo de fármacos e, a minimização do uso de animais são algumas vantagens dos estudos *in vitro* em relação aos estudos *in vivo* de penetração cutânea.

Enfim, o desenvolvimento tecnológico de novas formas cosméticas tem sido a estratégia mais promissora para aumentar e controlar a penetração de ativos na pele. Microemulsões, lipossomas e nanopartículas poliméricas têm sido investigadas como opções frente ao uso dos sistemas mais clássicos, tais como as macroemulsões e os promotores químicos de absorção cutânea. Neste sentido, a escolha criteriosa de matérias-primas para encapsulação de ativos cosméticos é uma alternativa empregada para modificar as propriedades físico-químicas da substância encapsulada e oferecer meios para facilitar a penetração na pele e aumentar sua eficácia.