

G7 – Nanoencapsulamento por lipossomas do ativo cosmético resveratrol relacionado à permeabilidade cutânea e estabilidade físico-química

Beatriz, Henrique, Lorena, Larjelly e Isabela

Itens	Nota obtida/(nota total)
Resumo	1,5/(1,5)
Introdução	1,0/(1,5)
Materiais e métodos	2,0/(1,5)
Resultados e discussão	2,0/(2,0)
Conclusão	1,0/(1,0)
Potencial da nanoestrutura	0,6/(1,0)
Referências	0,5/(0,5)
Adequação a formatação	0,5/(0,5)
Total	<b>9,1</b>

Título: o resveratrol não é apenas um ativo cosmético, tendo aplicações em medicamentos e alimentos. Além disso, não houveram ensaios de permeabilidade cutânea, não devendo trazer no título algo que induza a quem ler pensar que foi realizado. No caso do efeito esperado (efeito antioxidante) é possível trazer no título pois é importante entender para quê é este desenvolvimento. O título deve refletir o que o trabalho apresenta.

Sugestão: Nanoencapsulamento de resveratrol por lipossomas para aplicação cosmética como um ativo antioxidante.

Introdução: a parte de eliminação dos lipossomas pelo sistema imune é bastante interessante, porém foge do tema uma vez que ele indica o que ocorre numa aplicação sistêmica, porém o produto se trata de formulação cosmética. Focar somente no que ocorre na pele. Ainda assim, poderia ter sido comentada essa questão se fosse para justificar o porquê em teoria não haveria efeito sistêmico dos lipossomas.

Novamente, focar no resveratrol apenas nas vantagens de aplicação na pele pois esse é o foco do projeto, não há necessidade de escrever sobre o potencial antidiabético se a formulação é dermatológica.

Sugestão: como se trata de um projeto de desenvolvimento de um cosmético, o ideal é não embasar a fundamentação teórica da atividade fotoprotetora com estudos que contenham animais.

Materiais e métodos: não foi especificado quantos gramas de formulação em cada caso. O ideal era identificar o quanto foi pesado de veículo. Por exemplo: 100 g e no caso da água destilada ser q.s.p. é necessário ser para o total, ou seja q.s.p. 100 g. Outra opção seria calcular quantos gramas de água serão colocados, mas se tiver o valor certo não precisa colocar q.s.p. pois ele indica um valor inexato.

Preferir chamar de sistema conservante quando houver mais de um conservante na formulação.

Faltou o item “potencial da nanoestrutura”.

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO - FCFRP**



**Nanoencapsulamento por lipossomas do ativo cosmético resveratrol  
relacionado à permeabilidade cutânea e estabilidade físico-química**

**Farmacotécnica**

**Módulo V**

Beatriz Rodrigues Bergamo - 9844596

Henrique Marana Mieli - 11786936

Isabela do Amaral Griguol - 11786770

Larielly Souza Fernandes - 11787180

Lorena Covre Galani - 11916562

## RIBEIRÃO PRETO

2023

### RESUMO

O consumo de cosméticos acrescidos de nanopartículas vem crescendo, inclusive no Brasil. Porém, cada tipo de nanopartícula apresenta uma especificidade e, dependendo da finalidade, a escolha se torna diferente. Para o trabalho em questão, foi utilizado o lipossoma, para que, além da capacidade de encapsular o ativo utilizado (resveratrol), apresente caráter hidratante nos meios de aplicação tópicos. Para isso, é necessário avaliar as características físico químicas e estruturais das nanopartículas para a entrega do ativo encapsulado desejado.

Neste trabalho foram realizadas duas formulações (A e B), que foram submetidas a diferentes tempos de sonicação. As nanopartículas produzidas foram avaliadas pelos resultados obtidos através da técnica de espalhamento de luz dinâmico (DLS). A formulação A com tempo de sonicação de 2 minutos foi a escolhida como a melhor, pois apresentou um tamanho de nanopartícula mais próximo do desejado e índice de polidispersão razoável. Por fim, é proposto como uma possível melhora da formulação no futuro a inclusão do colesterol, a fim de se melhorar a permeação dos lipossomas.

### 1. INTRODUÇÃO

Segundo WEBER (Forbes, 2020), o Brasil é considerado o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo. Adicionalmente, FREITAS (2023) revela que o nicho de produtos destinados aos cuidados com a pele, englobando hidratantes e sérums, é um segmento em constante ascensão nesse vasto mercado. Em um cenário de acirrada concorrência e consumidores cada vez mais exigentes, torna-se imperativo que as empresas de cosméticos façam investimentos significativos em inovação de ponta para alavancar suas vendas. A nanotecnologia emerge como uma das tecnologias viáveis para impulsionar esse processo de inovação.

A nanotecnologia não é uma novidade no setor cosmético, já que foi adotada em diversos produtos cosméticos, como protetores solares, produtos capilares e

hidratantes. No entanto, a natureza versátil dessa tecnologia, abrangendo uma ampla gama de nanopartículas com propriedades físico-químicas e biológicas únicas, proporciona um terreno fértil para contínuas inovações e aprimoramentos dos produtos. A capacidade de diferentes nanopartículas em encapsular princípios ativos instáveis e com diferentes níveis de lipofilicidade, não só aprimora a estabilidade das formulações, mas também permite a criação de produtos multifuncionais.

O lipossoma é um tipo de nanopartícula muito utilizado em cosméticos por apresentar a propriedade adicional de hidratar a pele quando aplicado topicamente, já que ele repõe os lipídeos endógenos do estrato córneo. Essas nanopartículas podem ser descritas estruturalmente como vesículas esféricas constituídas de uma ou mais bicamadas fosfolipídicas orientadas concêntricamente em torno de um compartimento aquoso. O componente lipídico predominante nos lipossomas costuma ser a fosfatidilcolina, que pode ser derivada de ovos ou de lecitina de soja. Ademais, o colesterol é comumente incorporado à composição para conferir estabilidade à estrutura, resultando na formação de lipossomas mais robustos (DAUDT *et al.*, 2013).

Um dos desafios enfrentados pelas formulações que empregam lipossomas convencionais é a sua reduzida permanência na circulação sanguínea, devido à pronta identificação dessas partículas pelo sistema imunológico, resultando em sua rápida remoção. Ao longo dos anos, foram implementadas modificações nessas partículas com o objetivo de ampliar suas aplicações terapêuticas. Atualmente, além dos tradicionais lipossomas, são amplamente utilizados os lipossomas de longa circulação. Essas estruturas mantêm a composição básica de fosfolipídios e colesterol dos lipossomas convencionais, porém, introduzem um revestimento polimérico hidrofílico, o que estende o tempo de permanência dos lipossomas na corrente sanguínea. Esse revestimento polimérico age como uma barreira protetora, impedindo o reconhecimento imunológico das partículas e, conseqüentemente, sua interação com as opsoninas presentes no plasma. Como resultado, esse processo inibe o reconhecimento molecular e a captação das partículas pelos componentes do sistema imune.

Contudo, é fundamental observar que, no contexto de formulações cosméticas, os lipossomas convencionais podem ser uma escolha adequada, visto

que o alvo para a entrega do princípio ativo geralmente é uma região localizada, em vez de visar a circulação sistêmica.

Um fator de considerável relevância em formulações que envolvem nanopartículas diz respeito ao diâmetro dessas partículas, pois este desempenha um papel significativo na capacidade de permeação através das camadas da pele, especialmente quando se trata de formulações tópicas. No caso do princípio ativo escolhido, o resveratrol, que demonstra atividade biológica na derme e epiderme, o tamanho ideal das partículas pode ser estimado em cerca de 120 nm. Esse tamanho pode ser apropriado, uma vez que permite que as nanopartículas atravessem eficazmente as camadas da pele, como demonstrado em estudo realizado por VERMA *et al.* (2003).

Dessa forma, o objetivo do projeto consistiu na encapsulação do princípio ativo resveratrol por meio de lipossomas convencionais de diâmetro 120 nm, que, por sua vez, seriam incorporados em um gel destinado à aplicação tópica, proporcionando benefícios antioxidantes e hidratantes.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

### 1. Materiais e matéria-primas:

- Nanopartícula lipossomal
  - Balão de rotaevaporador;
  - Agitador magnético;
  - Fosfolídeos hidrogenados de soja com 70% de fosfatidilcolina;
  - Água destilada;
  - Colesterol;
  - Clorofórmio;
  - Tween 20;
  - Balança;
  - Rotaevaporador;
  - Resveratrol
  
- Gel multifuncional
  - Hidroxietilcelulose
  - Glicerina

- Etilhexilglicerina e Fenoxietanol
- Propilenoglicol
- Lipossomas (preparados previamente)
- Balança
- Agitador magnético
- Chapa de aquecimento

## 2. Escolha do Ativo

A escolha do ativo em questão se deu pois o resveratrol se destaca por sua ampla variedade de atividades biológicas, agindo como um antioxidante versátil que efetivamente neutraliza radicais livres e potencializa a capacidade antioxidante intrínseca. Além disso, conforme destacado por Ratz-Łyko e ARCT (2018), o resveratrol estimula a biogênese mitocondrial, apresentando propriedades anti-inflamatórias, anti-diabéticas e anticancerígenas.

O mesmo artigo comenta a eficácia do resveratrol na modulação dos mecanismos de sinalização celular relacionados ao envelhecimento induzido pela radiação UV, incluindo as MAP quinases, o fator nuclear kappa B (NF-κB) e as metaloproteinases de matriz. Adicionalmente, a aplicação tópica de resveratrol em um modelo de camundongo sem pelos (SKH-1) antes da exposição à radiação UV-B resulta em notável inibição da proliferação celular, expressão de mRNA survivina e fosforilação da survivina (AFAQ; ADHAMI, AHMAD, 2003).

Com relação à eficácia da permeação de princípios ativos na pele, é essencial que essas moléculas possuam características específicas, como destacado por LIN *et al.* (2021): baixo peso molecular (<500 g/mol), moderada lipofilicidade (coeficiente de partição log P 1–3), solubilidade apropriada em água e óleo, além de um baixo ponto de fusão. Nesse contexto, o resveratrol e seus derivados emergem como candidatos ideais para administração tópica no tratamento de doenças de pele e outras anomalias.

Contudo, os desafios persistem devido à baixa solubilidade aquosa e à instabilidade do resveratrol e seus derivados. Assim, a nanoencapsulação surge como uma estratégia promissora para elevar a solubilidade, biodisponibilidade e outras propriedades biológicas dessas substâncias. A incorporação do resveratrol em nanocarreadores contribui significativamente para melhorar a estabilidade,

promover a liberação controlada e direcionar a substância para tecidos ou órgãos específicos, apresentando potencial para a redução de efeitos colaterais (LIN *et al.*, 2021).

### **3. Método para formulação da nanopartícula: Hidratação de filme fino**

Os lipídios (FSH e colesterol) serão solubilizados em excesso de solvente orgânico que no caso será uma solução de clorofórmio (6 mL), que será posteriormente evaporada até que os fosfolipídios formem uma fina camada na superfície interna do balão de rotaevaporação. Em seguida, adicionamos água para hidratação (ou solução tampão adequada), com agitação magnética necessária para formar a dispersão de vesículas multilamelares. Para redução do tamanho da partícula (abordagem top-down), será usado o método mecânico sonicação para obter a partícula no tamanho de 120 nm. O princípio ativo (resveratrol) encapsulado será inserido na primeira etapa de solubilização da fase orgânica, por apresentar características lipofílicas (Log P: 3,14). De acordo com Summerlin *et al.* (2015), espera-se uma eficiência de encapsulação de 95% do princípio ativo.

Dentre os métodos que podem ser utilizados para caracterização e controle de qualidade, podemos utilizar a avaliação do tamanho das partículas utilizando a técnica de espalhamento dinâmico de luz (DLS), em que a dispersão da amostra em água possibilita a análise do tamanho médio das partículas e sua distribuição, fornecendo informações essenciais sobre a uniformidade das vesículas lipídicas.

A polidispersão, parâmetro que reflete a amplitude da distribuição do tamanho das partículas, é calculada a partir dos resultados da análise de tamanho de partícula por DLS. Nunca todas as partículas terão o mesmo diâmetro idêntico, por isso, o equipamento fornece o resultado em perfil de curva gaussiana – faixa de diâmetro dentro da dispersão. Quanto mais largo for a distribuição, mais heterogêneos são os diâmetros das partículas; o equipamento ainda fornece o valor de Pdl que, quanto menor for, mais homogêneo são os diâmetros da formulação, que pode chegar no máximo a 1.

Para que seja possível medir o potencial zeta no equipamento de DLS é necessário que ocorra a formação da dupla camada elétrica na interface da partícula com o líquido (modelo da dupla camada). A formação da dupla camada ocorre

quando a nanopartícula carregada é colocada em meio com contra íons (KCl, por exemplo).

Tamanho da partícula a ser almejado: 100-120 nm, EE = 95%.

Para a formulação da nanopartícula, testamos 2 formulações:

#### **Formulação A:**

125 mg de FSH 40%

12,5 mL etanol

12,5 mL clorofórmio

25 mL de água destilada

#### **Formulação B:**

125 mg de FSH 40%

25 mL clorofórmio

25 mL de água destilada

### **3. FORMULAÇÕES PROPOSTAS**

#### **Formulação 1: Lipossoma incorporado em gel-creme.**

	<b>Componente (Nome comercial)</b>	<b>Função</b>	<b>Concentração percentual</b>
<b>Fase A</b>	Hidroxietilcelulose (Natrosol)	Polímero de consistência	0,5
	Glicerina	Umectante	2
	EDTA Sódico	Agente quelante	0,1
	Água destilada	Veículo	qsp

<b>Fase B</b>	Cera autoemulsificante base fosfato (Crodafos CES)	Emulsificante e surfactante aniônico	3,5
	Tocoferol	Antioxidante	0,05
	Miristato de Isopropila (Crodamol IPM)	Emoliente	2 - 5
<b>Fase C</b>	Propilenoglicol	Umectante, condicionador da pele e agente de viscosidade	4
	Proteg PF IV (Fenoxietanol e parabenos)	Conservantes	0,8

Tendo que a quantidade final seria 30g:

Hidroxietilcelulose (Natrosol): 0,5% de 30g = 0,15g

Glicerina: 2% de 30g = 0,6g

EDTA Sódico: 0,1% de 30g = 0,03g

Água destilada: qsp = 22,215 mL

Cera autoemulsificante base fosfato (Crodafos CES): 3,5% de 30g = 1,05g

Tocoferol: 0,05% de 30g = 0,015g

Miristato de Isopropila (Crodamol IPM): faixa de 3,5% de 30g = 1,05g

Propilenoglicol: 4% de 30g = 1,2g

Proteg PF IV (Fenoxietanol e parabenos): 0,8% de 30g = 0,24g

Formulação gel-creme Multifuncional:

O processo de preparação do creme base inicia-se pela combinação de Hidroxietilcelulose (Natrosol), Glicerina e EDTA Sódico na água destilada. Esses ingredientes compõem a parte aquosa do gel-creme, contribuindo para a hidratação e estabilidade do produto. O natrosol funciona como agente espessante, escolhido em função das propriedades de compatibilidade, facilidade no manuseio e está de acordo com as propriedades organolépticas e físico-químicas desejadas para a formulação final. Garantir a completa dissolução desses componentes é fundamental para criar uma base uniforme.

Simultaneamente, a fase oleosa é aquecida, envolvendo a Cera autoemulsificante base fosfato (Crodafos CES), BHT, Miristato de Isopropila (Crodamol IPM), Propilenoglicol e Proteg PF IV, até atingir aproximadamente 70°C. As duas fases são então combinadas na etapa de fusão, onde a agitação promove a formação da emulsão.

A incorporação gradual dos lipossomas ocorre enquanto a mistura está no estado líquido, permitindo que os lipossomas se integrem à emulsão. É crucial manter a agitação ultra-turrax e controlar a temperatura durante esse processo para assegurar a homogeneidade e integridade das nanopartículas, garantindo uma distribuição uniforme dos ingredientes ativos. Após essa etapa, a mistura é resfriada até atingir a temperatura ambiente. Esse resfriamento é essencial para atingir a consistência desejada no gel-creme e preservar a eficácia dos ingredientes ativos.

**Formulação 2: Lipossoma incorporado em gel (escolhido para o trabalho).**

	<b>Componente (Nome comercial)</b>	<b>Função</b>	<b>Concentração percentual</b>
<b>Fase A</b>	Hidroxietilcelulose	Polímero gelificante	1,5
	Glicerina	Umectante	5,0
	Etilhexilglicerina e fenoxietanol	Conservante	0,5
	Propilenoglicol	Umectante	1,0

Tendo que a quantidade final seria 30g:

Hidroxietilcelulose (Natrosol): 1,5% de 30g = 0,45g

Glicerina: 5% de 30g = 1,5g

Etilhexilglicerina e fenoxietanol: 0,5% de 30g = 0,15g

Propilenoglicol: 1% de 30g = 0,3g

### Formulação Gel:

O processo de preparação do gel com nanopartículas lipossomais inicia-se pela combinação dos componentes referente a formulação do gel. A escolha do gel é referente ao maior tempo de contato entre a nanopartícula e a pele. Além disso, por conta do polímero filmógeno, é intensificado o aspecto hidratante da formulação.

Na etapa de incorporação da nanopartícula lipossomal, é necessário atenção na agitação e na temperatura durante o processo de incorporação, para que não ocorra perda da nanoestrutura. Posteriormente, a formulação é avaliada quantos aspectos físicos químicos para uniformidade e integridade.

## **3. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Primeiramente, foi testada uma formulação com base no trabalho “CIPROFLOXACINO ENCAPSULADO EM LIPOSSOMAS REVESTIDOS COM ÁCIDO POLI LÁCTICO CO-GLICÓLICO OU VEICULADOS EM GEL DE COPOLÍMERO DE BLOCO ‘PLURONIC® F127’”. Nesta tentativa, foram usados 150 mg de FSH 70% e 4 mL de clorofórmio. No entanto, a quantidade de fosfolípido foi evidentemente excessiva, gerando partículas com tamanho tão grande a ponto de identificá-las macroscopicamente.

Dessa forma, realizamos a troca da formulação e do veículo, nos deixando com duas opções de formulações, onde realizamos diferentes tempos de sonificação, que será apresentado à seguir.

Para a formulação A, foi realizada uma mistura de solvente orgânico, visando diminuir sua toxicidade, utilizando 50% de etanol e 50% de clorofórmio. Foram diluídos os fosfolipídios no clorofórmio, onde apresentam maior solubilidade, e então incorporados ao restante de etanol. Tal estratégia também foi adotada porque é conhecido que o resveratrol é solúvel em etanol.

Para a formulação B, o preparo foi realizado apenas com clorofórmio, sendo obtido o tamanho de nanopartícula desejado, com a capacidade de encapsulação do ativo em questão.

Para ambas as formulações, testamos diferentes tempos de sonicação, para analisarmos se interferiria no DLS e no Pdl das nanopartículas, sendo assim, coletamos 3 amostras de cada formulação, em T0 (sem sonicação), em T1 (1 minuto de sonicação), e em T2 (2 minutos de sonicação).

## DLS

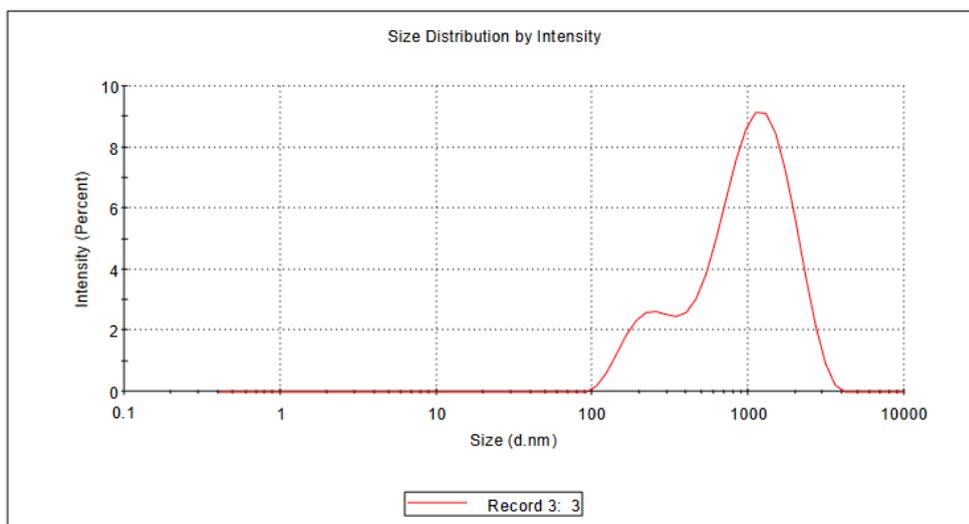
### Formulação A:

T0:

#### Results

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 553.3	<b>Peak 1:</b> 1204	83.9	609.8
<b>Pdl:</b> 0.563	<b>Peak 2:</b> 234.1	16.1	67.45
<b>Intercept:</b> 0.920	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

Result quality : **Refer to quality report**

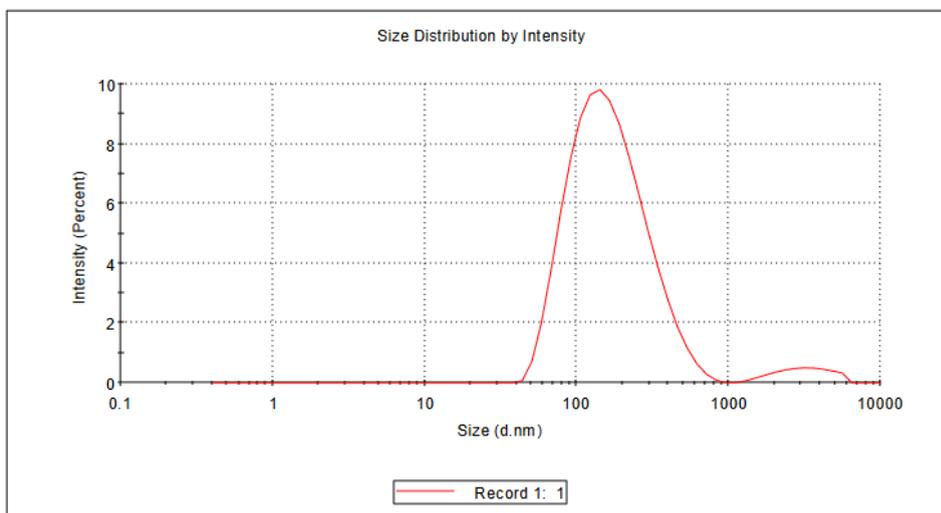


T1:

## Results

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 136.0	<b>Peak 1:</b> 183.5	96.0	111.4
<b>Pdl:</b> 0.282	<b>Peak 2:</b> 3228	4.0	1206
<b>Intercept:</b> 0.941	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality:** Good

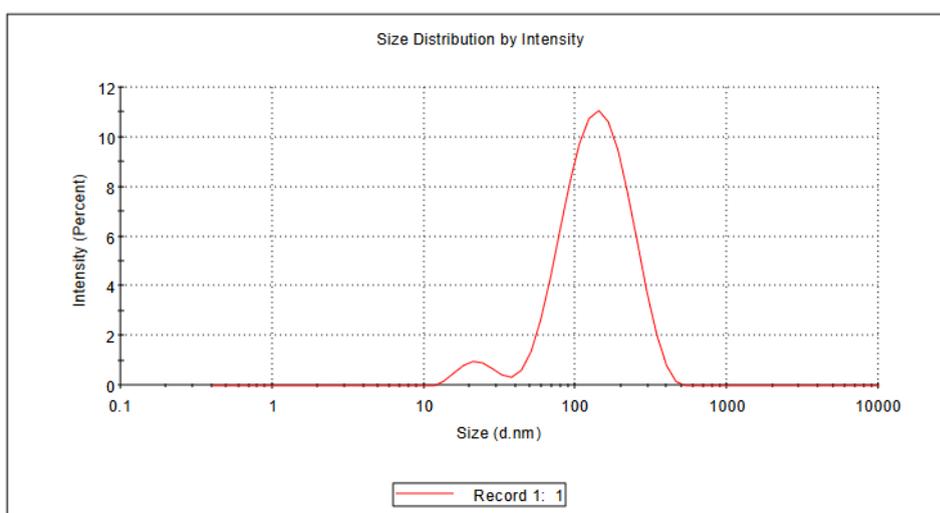


T2:

## Results

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.nm):
<b>Z-Average (d.nm):</b> 113.3	<b>Peak 1:</b> 153.0	95.2	72.41
<b>Pdl:</b> 0.274	<b>Peak 2:</b> 23.57	4.8	6.432
<b>Intercept:</b> 0.949	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality:** Good



Analisando os DLSs da formulação A, podemos sugerir que a sonicação é necessária, tendo em vista a diferença do tamanho das partículas entre a formulação sem e com presença de sonicação. O maior tempo de sonicação foi

responsável por diminuir a dispersividade no tamanho das partículas e também foi responsável por diminuir o tamanho da partícula.

Entretanto, como o resveratrol apresentou mais solubilidade em clorofórmio na prática, resolvemos realizar a formulação B apenas com clorofórmio, sem a mistura com etanol.

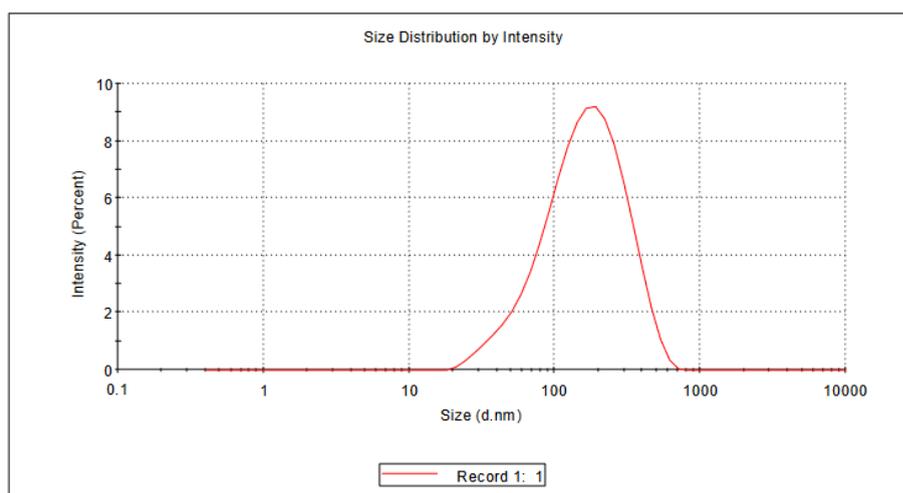
### **Formulação B:**

T1:

#### **Results**

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.n...)
<b>Z-Average (d.nm):</b> 127.5	<b>Peak 1:</b> 185.4	100.0	109.8
<b>Pdi:</b> 0.286	<b>Peak 2:</b> 0.000	0.0	0.000
<b>Intercept:</b> 0.945	<b>Peak 3:</b> 0.000	0.0	0.000

**Result quality:** Good

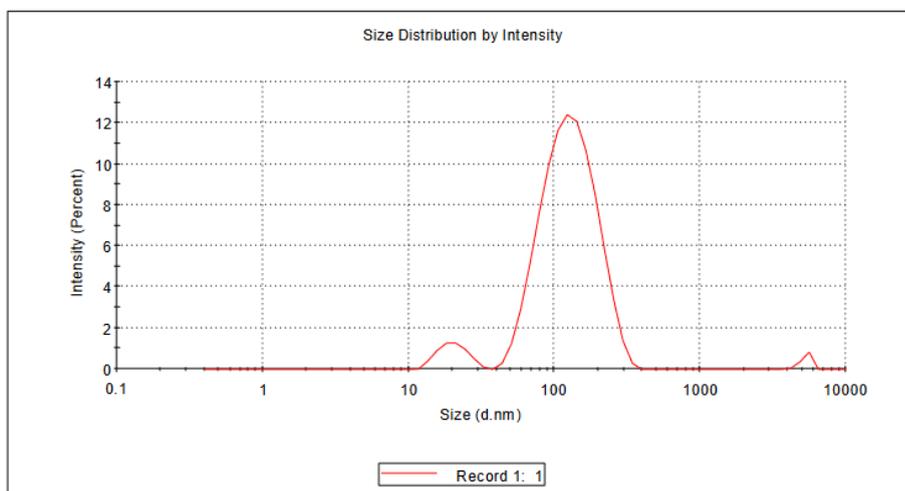


T2:

## Results

	Size (d.nm):	% Intensity:	St Dev (d.n...
<b>Z-Average (d.nm):</b> 106.7	<b>Peak 1:</b> 134.8	93.3	54.87
<b>Pdl:</b> 0.284	<b>Peak 2:</b> 20.41	5.5	4.492
<b>Intercept:</b> 0.954	<b>Peak 3:</b> 5287	1.2	412.4

**Result quality:** Good



Usando toda a parte de solvente orgânico com clorofórmio, obtivemos resultados mais homogêneos e com um melhor pdl. Porém, o maior tempo de sonicação diminuiu o tamanho da partícula para mais do que o desejado, que seria 120nm, sendo assim o tempo ideal para a formulação da nossa nanopartícula seria o de 1 minuto.

### Escolha da formulação:

Para a continuidade do trabalho, foi escolhida a formulação que apresentou os melhores parâmetros citados e de interesse para a formulação, sendo o DLS, Pdl e potencial zeta para a formulação A e para a formulação B, estando descritos nas imagens acima. Como a proposta do trabalho era uma formulação em gel tópico com ação antioxidante e hidratante, as nanopartículas incluídas na formulação necessitam de um tamanho médio de 120nm para permear nas camadas da pele e induzir respostas antioxidantes nessas camadas.

## 4. CONCLUSÃO

Levando em conta os aspectos toxicológicos dos solventes utilizados, mesmo que a formulação B tenha obtido o tamanho de nanopartícula desejado com a capacidade de encapsulação do ativo em questão, ela possui maior toxicidade do

que a formulação A, sendo então escolhida a formulação A como nanopartícula final para a confecção do gel devido a esse fator.

Sobre o tempo de sonicação, foi perceptível a melhora dos parâmetros em relação ao potencial zeta, Pdl e tamanho de partícula para as partículas que permaneceram na sonicação por 2 minutos. Logo a escolha final do lipossoma foi a formulação A com tempo de sonicação de 2 minutos.

Dessa forma, para a confecção do gel, a atividade antioxidante nas camadas mais profundas da pele são relacionadas a presença das nanopartículas lipossomais com o ativo, além disso as nanopartículas lipossomais em sua composição possibilitam a hidratação e reparação das camadas mais externas da pele. Como existe a presença de um polímero, a formação de um filme retensor de água na pele é possibilitada, ajudando a manter a umidade da pele, a criar uma barreira protetora que impede a perda de água, como também a proteger a pele de agentes externos e melhorar sua textura.

Por fim, a partir dos resultados obtidos e pensando no melhoramento da formulação das nanopartículas, pode-se pensar na inclusão de colesterol na fórmula de modo a se criar lipossomas mais resistentes e flexíveis, melhorando ainda mais a permeação dessas partículas pelo estrato córneo.

## 5. REFERÊNCIAS

1. SUMMERLIN, Natalie *et al.* Resveratrol nanoformulations: challenges and opportunities. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 479, n. 2, p. 282-290, fev. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.003>.
2. WEBER, Mariana. **Brasil é o quarto maior mercado de beleza e cuidados pessoais do mundo**: digitalização e busca por um consumo mais consciente são tendências que movimentam multinacionais e indie brands do setor. Digitalização e busca por um consumo mais consciente são tendências que movimentam multinacionais e indie brands do setor. 2020. Disponível em: <https://forbes.com.br/principal/2020/07/brasil-e-o-quarto-maior-mercado-de-beleza-e-cuidados-pessoais-do-mundo/>.
3. FREITAS, Vitória. **Como anda o mercado da beleza? Veja números e tendências para 2023**. 2023. Disponível em: <https://ecommercenapratica.com/blog/mercado-da-beleza/>.
4. DAUDT, Renata M. *et al.* A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, jul. 2013. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.21800/s0009-67252013000300011>.
5. VERMA, D *et al.* Particle size of liposomes influences dermal delivery of substances into skin. **International Journal Of Pharmaceutics**, v. 258, n. 1-2, p. 141-151, 4 jun. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173\(03\)00183-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0378-5173(03)00183-2).
6. RATZ-ŁYKO, Anna; ARCT, Jacek. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. **Journal Of Cosmetic And Laser Therapy**, v. 21, n. 2, p. 84-90, 8 maio 2018. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/14764172.2018.1469767>.
7. AFAQ, Farrukh; ADHAMI, Vaqar Mustafa; AHMAD, Nihal. Prevention of short-term ultraviolet B radiation-mediated damages by resveratrol in SKH-1 hairless mice. **Toxicology And Applied Pharmacology**, v. 186, n. 1, p. 28-37, jan. 2003. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0041-008x\(02\)00014-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0041-008x(02)00014-5).

8. LIN, Ming-Hsien *et al.* The Bioactivities of Resveratrol and Its Naturally Occurring Derivatives on Skin. **Journal Of Food And Drug Analysis**, v. 29, n. 1, p. 15-38, 15 mar. 2021. The Journal of Food and Drug Analysis (JFDA), Food and Drug Administration, Taiwan (TFDA). <http://dx.doi.org/10.38212/2224-6614.1151>.