

NANOTECNOLOGIA: REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE USO DE NANOEMULGÉIS EM COSMECÊUTICOS

NANOTECHNOLOGY: INTEGRATIVE REVIEW ON THE USE OF NANOEMULGELS IN COSMECEUTICS

ALMEIDA, Beatriz Vilas Boas de¹; SANTOS, Márcio Gomes dos¹; TESCAROLLO, Iara Lúcia²

¹Graduandos do Curso de Farmácia em Universidade São Francisco; ²Doutora em Fármaco e Medicamentos na Área de Produção e Controle Farmacêuticos, Professora do Curso de Farmácia na Universidade São Francisco, Orientadora e membro do Grupo de Pesquisa em Meio Ambiente e Sustentabilidade - USF

RESUMO. Com o avanço tecnológico nos dias atuais e o desejo da aparência perfeita, as buscas por tecnologias que podem favorecer a qualidade e os resultados obtidos por produtos cosméticos, no mercado da estética e beleza, vem crescendo cada vez mais. A nanotecnologia é uma área da ciência responsável pelos estudos e produção de sistemas estruturados em escalas nanométricas. Em sua forma nano, materiais tendem a mudar suas propriedades e dessa forma, é possível a criação ou aperfeiçoamento de determinados produtos, dentre eles os cosméticos, reunindo benefícios como controle de liberação, maior permeação cutânea, estabilidade e direcionamento de moléculas para o local de ação. Esse trabalho consiste em uma revisão integrativa sobre inovações nanotecnológicas aplicadas em cosmeceuticos, focando no potencial uso de nanoemulgéis para produtos destinados à pele, seus métodos de preparo, caracterização, desafios de formulação, usos, vantagens e possíveis riscos. Foi realizado um levantamento de dados em bases eletrônicas, considerando os critérios de inclusão, exclusão e seleção de artigos para discussão. Os trabalhos selecionados relatam aspectos promissores sobre o uso tópico de nanoemulgéis, mas, também evidenciam questões importantes e que requerem maior atenção, como a necessidade de regulação do setor, ampliação dos estudos de segurança, qualidade e eficácia.

Palavras-chave: Nanotecnologia, nanoemulgéis, nanoemulsões, cosmeceuticos.

ABSTRACT. With today's technological advancement and the desire for the perfect appearance, the search for technologies that can favor the quality and results obtained by cosmetic products in the aesthetics and beauty market has been growing more and more. Nanotechnology is an area of science responsible for the study and production of structured systems on nanometric scales. In their nano form, materials tend to change their properties and in this way, it is possible to create or improve certain products, including cosmetics, bringing together benefits such as release control, greater skin permeation, stability and targeting of molecules to the site of application. This work consists of an integrative review on nanotechnological innovations applied in cosmeceuticals, focusing on the potential use of nanoemulgels for products intended for the skin, their preparation methods, characterization, formulation challenges, uses, advantages and possible risks. A data survey was carried out in electronic databases, considering the criteria for inclusion, exclusion and selection of articles for discussion. The selected works report promising aspects about the topical use of nanoemulgels, but also highlight important issues that require greater attention, such as the need for regulation of the sector, expansion of safety, quality and efficacy studies.

Keywords: Nanotechnology, nanoemulsions, nanoemulsions, cosmeceuticals.

INTRODUÇÃO

Segundo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes são preparações constituídas de ingredientes sintéticos e naturais, de uso externo em diferentes partes do corpo, pele, anexos cutâneos e mucosa da cavidade oral, com o objetivo de limpeza, alteração de aparência, correção de odores corporais e/ou proteção (BRASIL, 2015). Para refletir sobre a importância dos cosméticos no dia a dia das pessoas, a Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos (ABIHPEC), reportou que setor cresceu 5,8% no ano de 2020, especificamente o segmento de cuidados com a pele teve alta de 21,9%. Dentro desse ramo, é interessante destacar, por exemplo, que as máscaras de tratamentos faciais apresentaram 91% de crescimento (ABIHPEC, 2021). Neste cenário, devido ao impacto e expectativas que os produtos desencadeiam no cotidiano dos consumidores, novas terminologias passam a fazer parte na área da beleza, estética e bem-estar, agregando valores de desempenho aos produtos cosméticos, assim, termos como fitocosméticos, biocosméticos, dermocosméticos, cosmecêuticos se inserem neste contexto. A tecnologia de produção em pequena, média e alta escala acompanha a evolução desses produtos. Nessa perspectiva, a nanotecnologia entrou de vez na área cosmética por representar um campo de inovação científica e tecnológica dedicado à utilização de ativos na escala nanométrica.

Para melhor compreensão, o termo cosmecêutico é utilizado para definir produtos desenvolvidos e testados pela indústria cosmética com objetivo de proporcionar benefícios à aparência da pele e anexos cutâneos e são eficazes no tratamento de diferentes condições dermatológicas por oferecerem múltiplas funções. Na verdade, o termo cosmecêutico justifica a combinação das palavras cosmético e produto farmacêutico por incorporar ingredientes ativos que podem apresentar benefícios terapêuticos. São direcionados, especialmente, para condições como danos capilares, rugas, fotoenvelhecimento, hiperpigmentação, entre outros (KAUL *et al.*, 2018; DRAELOS, 2019). A definição de cosmecêutico ainda não é reconhecida pelos órgãos regulatórios, entretanto é altamente utilizada na literatura. No Brasil, apesar de não haver resoluções da ANVISA para cosmecêuticos, o consumidor atual espera que produtos cosméticos ofereçam benefícios a longo prazo, interagindo com a pele de maneira profunda.

Prevendo maior benefício dos cosmecêuticos sobre a pele e anexos cutâneos, surge o advento da nanotecnologia na indústria de beleza e estética, inovação que vem sendo muito utilizada em cosméticos, buscando novas características ou melhorias. A nanotecnologia envolve a manipulação da matéria em escala molecular ou atômica. O prefixo nano, vem do grego *nánnos*, que significa anão, algo pequeno e reduzido. Em unidades de medida, nano é a bilionésima parte de um metro ($10^{-9}\text{m} = 1 \text{ nm}$). A nanotecnologia já estava presente no passado, como exemplo elucidativo, por volta de 4000 a.C, os egípcios utilizavam empiricamente nanopartículas de ouro em suspensão no chamado “elixir da longa vida”. Acreditava-se que ele era capaz de restaurar a juventude (FERREIRA; RANGEL, 2009; JUNQUEIRA; SILVA; GUERRA, 2012; MARCONE, 2015).

Nesta circunstância a nanotecnologia permite criar novos materiais e aplicações trabalhando em níveis atômicos, com átomos e moléculas, onde um conjunto desses formam estruturas como nanopartículas, nanocamadas, nanofios e nanotubos. Desta forma as propriedades fundamentais podem ser definidas e ajustadas segundo tamanho, forma e padrão material, para que sejam capazes de exercer funções específicas. As partículas em escala nanométrica possuem propriedades diferentes das apresentadas em suas dimensões usuais, independentemente de ser o mesmo elemento químico. Muitas revisões sobre o assunto têm

sido reportadas na área farmacêutica e cosmética, tais achados consideram as vantagens da nanotecnologia, benefícios no sistema de liberação de ativos, produção, estabilidade, aplicações, toxicidade e limitações (KAUL *et al.*, 2018; CHE MARZUK *et al.*, 2019; FYTIANOS *et al.*, 2020; ASHAOLU, 2021; WILSON *et al.*, 2021; YADWADE *et al.*, 2021; SULTANA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2022; LAL *et al.*, 2023).

A nanotecnologia vem trazendo inovações no mercado dos cosméticos, pois pode possibilitar que partículas de ingredientes ativos cheguem ao local adequado, favorecendo melhores resultados com a utilização do produto. Essa capacidade é possível uma vez que as partículas, em estado nano, se diferem em propriedades das utilizadas em tamanho usuais, assim, devido ao seu tamanho reduzido, possuem facilidade de administração por diferentes vias, podendo servir como encapsuladoras dos ativos e permitindo uma liberação controlada. Os principais nanomateriais consistem em nanolipossomas, nanocápsulas, dendrímeros, nanoemulsões e nanoemulgéis (KAUL *et al.*, 2018; SULTANA *et al.*, 2022; YADWADE *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2022; LAL *et al.*, 2023).

Os nanolipossomas e os dendrímeros, por exemplo, agem como transportadores de ingredientes ativos, ajudando o mesmo a ser liberado no local correto na estrutura cutânea. Os dendrímeros podem ser excelentes transportadores de perfume, realizando uma liberação controlada. Já as nanocápsulas são muito utilizadas para moléculas aromáticas pois englobam o ativo para uma liberação prolongada (YADWADE *et al.*, 2021).

A nanotecnologia também é muito utilizada em produtos para proteção solar. Sua aplicação em fotoprotetores apresenta benefícios como melhor os seguintes aspectos, acabamento cosmético, estabilidade dos filtros solares e aumento da proteção solar oferecida pelos mesmos. O tris-bifenil triazina, na forma nano, é um filtro ultravioleta de amplo espectro de proteção solar, adequado para uso em fotoprotetores. É conhecido com o nome comercial de *Tinosorb*[®] A2B (SEVERINO *et al.*, 2012; CERQUEIRA *et al.*, 2019; FYTIANOS *et al.*, 2020). Atualmente as nanoemulsões fazem parte do rol de nanomateriais amplamente empregados tanto na área farmacêutica como cosmética.

Por definição, nanoemulsões são sistemas isotrópicos, transparentes ou translúcidos de caráter heterogêneo constituído por uma mistura de dois líquidos, imiscíveis entre si, mas que formam uma única fase dispersa que é termodinâmica e cineticamente estável, onde o ativo está distribuído em nanogotículas, ou seja, de 20 a 200nm. As duas fases imiscíveis são de natureza aquosa (FA: Fase Aquosa) e oleosa (FO: Fase Oleosa) que podem conter ativos e outros componentes hidrossolúveis ou lipossolúveis respectivamente, garantindo maior versatilidade e vantagens aos produtos (CHE MARZUK *et al.*, 2019; FYTIANOS *et al.*, 2020; ASHAOLU, 2021; WILSON *et al.*, 2021; YADWADE *et al.*, 2021; SULTANA *et al.*, 2022; ZHOU *et al.*, 2022; LAL *et al.*, 2023).

A estabilização do sistema ocorre devido a formação de uma camada interfacial de tensoativos e cotensoativos. Quando comparado com emulsões convencionais ou macroemulsões, cujo diâmetro das gotículas é maior que 500nm, as nanoemulsões se mostram mais estáveis não apresentando sinais de floculação, sedimentação e coalescência, por conta da estabilização promovida pela presença de tensoativos e cotensoativos. São usadas como transportadoras de ativos, para aumento da vida útil e textura de produtos (RAI *et al.*, 2018; OJHA *et al.*, 2022; FERNANDO *et al.*, 2022; DONTI *et al.*, 2023).

As nanoemulsões são produzidas por técnicas de baixa energia ou de alta energia. Também podem ser empregadas em protetores solares, esmaltes, xampus e condicionadores, principalmente porque as baixas dimensões dos ativos incorporados, ampliam a eficácia e penetração na pele e anexos cutâneos, proporcionando hidratação, fluidez e brilho (KAUL *et al.*, 2018; DRAELOS, 2019). Dentro desse contexto, os nanoemulgéis são classificados como

nanoemulsões dispersas em uma base de hidrogel. Reúne tanto as características de um gel como os benefícios das nanoemulsões. Esse tipo de sistema nanométrico pode apresentar importantes propriedades como menor irritação cutânea, maior espalhabilidade, e permeabilidade (SULTANA *et al.*, 2022; LAL, 2023). Considerando as vantagens e os potenciais benefícios dos nanoemulgéis, o objetivo do presente estudo consiste em uma revisão integrativa a fim de identificar esses sistemas como inovação nanotecnológica para aplicação em cosmeceuticos.

METODOLOGIA

Para o desenvolvimento deste artigo, foi empregada a metodologia de pesquisa baseada em uma revisão integrativa que consiste no resumo de várias publicações sobre uma área específica, permitindo que o conhecimento seja integrado e identificando lacunas que precisam ser complementadas por novas investigações (SOUZA *et al.*, 2010). O estudo foi organizado em seis etapas: 1) Identificação do tema e estabelecimento da pergunta norteadora: Como está caracterizada a pesquisa, o desenvolvimento e uso de nanoemulgéis em cosmeceuticos? 2) Estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão e busca de artigos. 3) Coleta de dados dos artigos selecionados. 4) Análise crítica dos estudos. 5) Discussão dos resultados. 6) Apresentação final da revisão integrativa (SOUZA *et al.*, 2010). As bases de dados *PubMed* e *Google Scholar* foram eleitas para esta pesquisa. O levantamento foi realizado entre junho de 2022 a maio de 2023.

Os artigos foram selecionados a partir das palavras-chave e descritores: cosmeceuticos, cosméticos, nanoemulgéis (*cosmeceuticals*, *cosmetics*, *nanoemulgels*) combinadas pelo método booleano (*or* e *and*). Foram considerados como critérios de inclusão: artigos publicados a partir de 2013; nos idiomas português e inglês, texto completo e de acesso gratuito, revisões sobre o assunto e potencial aplicação dos nanoemulgéis exclusivamente para o tratamento de afecções da pele, anexos cutâneos e mucosas. Como critérios de exclusão: artigos publicados em datas inferiores a 2013, cujos objetivos não contemplavam esta pesquisa, publicados em idiomas diferentes dos indicados, produções pagas, documentos com fontes desconhecidas e aplicações dos nanoemulgéis para absorção sistêmica.

As referências foram disponibilizadas em planilhas do Programa *Excel-Windows 10* para favorecer a classificação, organização dos assuntos e avaliar possível duplicação. A amostragem dos artigos incluiu revisões sistemáticas e integrativas, estudos com delineamento experimental e material de apoio para o embasamento teórico e introdução do tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Por meio da base de dados *Google Scholar* foram identificados 2.030 artigos para o termo nanoemulgel e 51 artigos no *PubMed*. Para a conjunção dos termos nanoemulgéis e cosméticos foram observados 823 títulos no *Google Scholar* e apenas 02 no *PubMed*. Para os termos nanoemulgéis e cosmeceuticos 609 produções no *Google Scholar* e nenhum no *PubMed*. É pertinente destacar que os nanoemulgéis são formulados com nanoemulsões, assim, a seleção dos títulos resultou em 06 artigos de revisão sobre nanoemulsões na produção de nanoemulgéis e 06 artigos de revisão para as contribuições sobre a composição, preparo, caracterização e formulação dos nanoemulgéis (Quadro 1).

Quadro 1. Distribuição das publicações de revisão sobre os temas nanoemulsão e nanoemulgel contemplando os assunto, autores e ano, título e periódico.

Assunto	Autor(es)/ ano	Título	Periódico
Revisão nanoemulsão	Gurpreet; Singh, 2018	<i>Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques</i>	<i>Indian Journal of Pharmaceutical Science</i>
	Rai <i>et al.</i> , 2018	<i>Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications</i>	<i>Journal of controlled release</i>
	Che Marzuki <i>et al.</i> , 2019	<i>An overview of nanoemulsion: concepts of development and cosmeceutical applications</i>	<i>Biotechnology & Biotechnological Equipment</i>
	Ashaolu, 2021	<i>Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review</i>	<i>Environmental Chemistry Letter</i>
	Wilson <i>et al.</i> , 2021	<i>Nanoemulsions for drug delivery</i>	<i>Particuology</i>
	Zhou <i>et al.</i> , 2022	<i>Research Progress in Preparation, Stability and Application of Nanoemulsion</i>	<i>Journal of Physics: Conference Serie</i>
Revisão nanoemulgel	Fernando <i>et al.</i> , 2022	<i>A review on various plant-derived nanoemulgels and their applications</i>	<i>World Journal of Advanced Research and Review</i>
	Ojha <i>et al.</i> , 2022	<i>Nanoemulgel: a promising novel formulation for treatment of skin ailments</i>	<i>Polymer Bulletin</i>
	Sultana <i>et al.</i> , 2022	<i>Nanoemulgel: for promising topical and systemic delivery</i>	<i>Drug Development Life Cycle</i>
	Taha <i>et al.</i> , 2022	<i>Nanogels as Potential Delivery Vehicles in Improving the Therapeutic Efficacy of Phytopharmaceuticals</i>	<i>Polymers</i>
	Donthi <i>et al.</i> , 2023	<i>Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery</i>	<i>Pharmaceutics</i>
	Lal <i>et al.</i> , 2023	<i>An Overview of Nanoemulgels for Bioavailability Enhancement in Inflammatory Conditions via Topical Delivery</i>	<i>Pharmaceutics</i>

Fonte: Próprios autores.

Do cruzamento dos descritores, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, foi possível selecionar 36 artigos, os quais propõem o desenvolvimento de nanoemulgéis e testes com diferentes ativos para aplicação tópica (Quadro 2).

Neste aspecto é muito importante esclarecer que as pesquisas elencadas no Quadro 2 descrevem, de forma geral, as diferentes técnicas para obtenção dos nanoemulgéis, a caracterização físico-química dos produtos obtidos, testes de eficácia *in vivo*, *in vitro* e *ex vitro* usando modelos animais, além de ensaios biofísicos com objetivo de avaliar a melhora dos parâmetros analisados e, por fim, análise sensorial. Ao todo este artigo reúne 62 referências sendo 12 de revisões, 36 empregadas na discussão do assunto e 14 trabalhos que foram empregados na construção da introdução.

Quadro 2. Distribuição das publicações sobre o desenvolvimento e caracterização das propriedades de nanoemulções contemplando autores, ano, ativo e potencial aplicação tópica.

Autor(res)/ano	Ativo(s)	Potencial uso para afecções da pele, anexos cutâneos e mucosas da cavidade oral
Aithal <i>et al.</i> , 2018	Quercetina	Periodontite
Eid <i>et al.</i> , 2019	Ácido fusídico	Antibacteriano e tratamento de acne
Astuti <i>et al.</i> , 2019	Extrato de mangostão	Anti-inflamatório
Algahtani <i>et al.</i> , 2020	Palmitado de retinol	Acne, fotoenvelhecimento, manchas, psoríase e iciose
Algahtani <i>et al.</i> , 2020	Imiquimode e curcumina	Psoríase
Aman <i>et al.</i> , 2020	Óleo essencial de cravo	Anti-inflamatório
Arianto <i>et al.</i> , 2020	Óleo de semente de uva e anisotirazina	Protetor solar
Correa <i>et al.</i> , 2020	Benzofenonas da própolis vermelha brasileira	Protetor solar
Indrayani <i>et al.</i> , 2020	<i>Moringa oleifera</i>	Protetor solar
Miastkowska <i>et al.</i> , 2020	Óleo de espinheiro-marítimo, ácido hialurônico e gel de <i>Aloe vera</i>	Regeneração de tecidos e cicatrização de feridas
Sungpud <i>et al.</i> , 2020	Extrato de mangostão e óleo de coco	Antioxidante
Ting <i>et al.</i> , 2020	Óleo essencial de <i>Piper betle</i> (pimenteira)	Carreador de ativos
Algahtani <i>et al.</i> , 2021	Timoquinona	Regeneração de tecidos e cicatrização de feridas
Alhakamy <i>et al.</i> , 2021	Luliconazol	Antifúngico
Alyoussef <i>et al.</i> , 2021	Curcumina e resveratrol	Cicatrização de feridas, anti-inflamatório e antioxidante
Fatima <i>et al.</i> , 2021	Amorolfina	Onicomicoses
Hosny <i>et al.</i> , 2021	Óleo essencial de canela	Antibacteriano, antifúngico e analgésico da mucosa oral
Soliman <i>et al.</i> , 2021	Curcumina e óleo essencial de mirra	Anti-inflamatório
Alam <i>et al.</i> , 2022	Óleo de Babchi	Psoríase
Almostafa <i>et al.</i> , 2022	Ácido fusídico e óleo essencial de mirra	Antibacteriano
Chitkara <i>et al.</i> , 2022	Quercetina	Câncer de pele
Eid <i>et al.</i> , 2022	Óleo essencial de alecrim	Infecções cutâneas
Esmaceli <i>et al.</i> , 2022	Óleos essenciais de canela e cravo	Anti-inflamatório e antinociceptivo
Khatoon <i>et al.</i> , 2022	Curcumina, resveratrol e timoquinona	Psoríase
Rehman <i>et al.</i> , 2022	Eucaliptol e óleo de semente preta	Regeneração de tecidos e cicatrização de feridas
Salem <i>et al.</i> , 2022	Óleo essencial de coentro	Envelhecimento cutâneo
Shawahna, 2022	Óleo de semente de uva	Melhora dos parâmetros biofísicos da pele
Siddiqui <i>et al.</i> , 2022	Minociclina e óleo essencial de eucalipto	Acne e rosácea
Sultan <i>et al.</i> , 2022	Óleo <i>Nigella sativa</i>	Periodontite
Weimer <i>et al.</i> , 2022	Cariofileno	Antiedema
Asfour <i>et al.</i> , 2023	Óleo de neem e óleo essencial de melaleuca	Infecções cutâneas

Cont.

Cont. Quadro 2. Distribuição das publicações sobre o desenvolvimento e caracterização das propriedades de nanoemulções contemplando autores, ano, ativo e potencial aplicação tópica.

Autor(res)/ano	Ativo(s)	Potencial uso para afecções da pele, anexos cutâneos e mucosas da cavidade oral
Eid <i>et al.</i> , 2023.	Peróxido de benzoíla e óleo essencial de capim-limão	Acne e Antibacteriano
Sindi <i>et al.</i> , 2023	Itraconazol, mel e óleo essencial de tomilho	Candidíase oral
Sindi <i>et al.</i> , 2023	Ácido hialurônico e óleo de açafrão	Gengivite
Tayah; Eid, 2023	Nitrato de miconazol	Antifúngico
Ullah <i>et al.</i> , 2023	Óleos essenciais de cravo e canela	Antibacteriano e antifúngico

Fonte: Próprios autores.

Composição dos nanoemulções

Com objetivo de ampliar o entendimento sobre o que é um nanoemulgel é necessário aprofundar na definição de nanoemulsão. As nanoemulsões são sistemas termodinamicamente estáveis formados pela mistura de dois líquidos imiscíveis na presença de tensoativos e cotensoativos, cujo tamanho de gotículas apresenta diâmetros entre 20-200nm, logo, com grandes potencialidades funcionais como maior estabilidade, grande área superficial, transparência óptica, reologia adequada e outras vantagens associadas às tecnologias inovadoras (GURPREET; SINGH, 2018; RAI *et al.*, 2018; CHE MARZUKI *et al.*, 2019; ASHAOLU, 2021; WILSON *et al.*, 2021; ZHOU *et al.*, 2022).

Os tensoativos são usados para diminuir a tensão superficial na interface entre as duas fases imiscíveis. Devido suas características anfífilas, possuindo grupos hidrofílicos e grupos hidrofóbicos são comumente adsorvidos na interface óleo-água, onde o grupo hidrofílico fica submerso na fase aquosa e o grupo hidrofóbico na fase oleosa. A diminuição da tensão superficial colabora com o aumento da estabilidade termodinâmica e cinética do sistema e ampliação de suas propriedades por muito mais tempo (WILSON, 2021; ZHOU, 2022).

Os ésteres de ácidos graxos lipossolúveis favorecem a produção de emulsões A/O, enquanto os polissorbatos hidrossolúveis são empregados em emulsões O/A. Além disso, os tensoativos possuem capacidade para aumentar a permeação cutânea. Na produção de nanoemulsões, a escolha do tensoativo e cotensoativo depende de vários fatores como equilíbrio hidrófilo-lipófilo (EHL), estabilidade, biocompatibilidade, capacidade de carrear ativos, baixa toxicidade, além de promover a emulsificação efetiva. O EHL é obtido experimentalmente e compreende a faixa de 0 a 20, baseado nas propriedades físico-químicas e estrutura do tensoativo. Quanto maior o EHL mais hidrofílico, tensoativos com EHL entre 0 e 7 formam emulsões A/O enquanto tensoativos com EHL > 7 formam emulsões O/A. Os tensoativos mais empregados são os polissorbatos, polioxietileno e polioxipropileno, óleo de rícino hidrogenado, palmitato de sorbitano (ASHAOLU, 2021; ZHOU *et al.*, 2022; LAL *et al.* 2023).

Os cotensoativos são empregados com o objetivo de estabilizar o sistema, sendo os mais viáveis aqueles à base de álcool com cadeia carbônica curta, entre C3-C8, porque podem se distribuir entre a FO e FA aumentando a solubilidade do ativo e estabilizando a interface. São exemplos o etanol, propilenoglicol, polietilenoglicol, etoxidiglicol dietilenoglicol monoetil éter purificado. Enquanto que na FA o veículo mais empregado seja a água, a fase

oleosa pode ser constituída de óleos vegetais, sintéticos, óleos essenciais, podendo ainda dispersar ativos lipossolúveis. Para produtos tópicos, a escolha da FO depende das especificações da formulação para permeabilidade cutânea, solubilidade, estabilidade e viscosidade, podendo inclusive apresentar efeito emoliente e hidratante impedindo a perda de água transepidérmica. Outros componentes podem fazer parte das nanoemulsões com objetivo de aumentar a estabilidade como conservantes, antioxidantes e umectantes. O pH deve ser ajustado para maior estabilidade do sistema e biocompatibilidade com a pele, ou seja, recomenda-se que esteja entre pH 4 a 7 (ASHAOLU, 2021; ZHOU *et al.*, 2022; LAL *et al.* 2023).

As quantidades utilizadas do tensoativo e cotensoativo é baseada nos parâmetros utilizados para desenvolver a nanoemulsão. Uma das técnicas utilizadas para este fim envolve a construção de um diagrama ternário de fase que representa a proporção entre a FO, o tensoativo e o cotensoativo, necessária para obter um sistema estável (ASHAOLU, 2021; ZHOU *et al.*, 2022; LAL *et al.* 2023). A Figura 1 representa a composição básica dos nanoemulgéis.

Métodos de preparo dos nanoemulgéis

O preparo de nanoemulsões requer o emprego de métodos específicos para a diminuição das gotículas e obtenção de maior equilíbrio do sistema, sendo divididos em dois grupos: métodos de baixa energia e métodos de alta energia (CHE MARZUK *et al.*, 2019; WILSON, 2021; ZHOU, 2022).

Os métodos de baixa energia mais empregados são classificados em emulsificação espontânea e inversão de fase. Na emulsificação espontânea o processo depende basicamente da energia química interna do sistema e dos componentes que vão ser emulsionados. Trata-se de um método de aproveitamento das propriedades físico-químicas próprias da mistura dos líquidos da FA e FO, que é composta também pelos emulsificantes (CHE MARZUK *et al.*, 2019; ZHOU, 2022).

No método de inversão de fase, o processo ocorre em temperatura constante e com diluição gradual entre as fases oleosa e aquosa. Tal procedimento desencadeia um mecanismo de inversão de fase durante a emulsificação ocasionado pela alteração nas proporções dos componentes, ou seja, quando se ultrapassa determinado ponto, neste momento, ocorre a transição de fase e formação das nanogotículas (CHE MARZUK *et al.*, 2019; ZHOU, 2022). O método da temperatura de inversão de fase requer uso de tensoativos não iônicos e mudanças de temperaturas. A alteração da temperatura gera uma modificação estrutural na emulsão, por exemplo, inicialmente uma emulsão em O/A em baixas temperaturas, passa para uma emulsão A/O com o aumento da temperatura, atingindo o seu equilíbrio. Durante o resfriamento, em determinado ponto, onde a tensão superficial do sistema está baixa, acontece a formação das nanogotículas dispersas. As emulsificações de baixa energia não necessitam de equipamentos, mas, de uma grande quantidade de surfactantes, sendo assim, esses métodos são utilizados em escalas pequenas e laboratoriais (CHE MARZUK *et al.*, 2019; WILSON, 2021).

Os métodos de alta energia usam equipamentos para fornecer a energia necessária para a formação das gotículas. As energias mecânicas podem variar entre agitação, sonicação e pressão, com objetivo de romper a tensão superficial entre as duas fases e favorecer a diminuição das gotículas. O método de alta energia é realizado em duas partes, sendo a primeira a quebra das gotículas em nano gotículas e a segunda sendo a inserção dos tensoativos na interface para garantir a estabilidade da emulsão (CHE MARZUK *et al.*, 2019).

A técnica de alta pressão utiliza um homogeneizador onde sob alta pressão, a emulsão contendo as fases oleosa e aquosa estabilizadas com os tensoativos, passa através de um canal estreito. Essa alta pressão gera uma grande força de cisalhamento resultando na diminuição das gotas. O processo pode ser repetido inúmeras vezes até que a nanoemulsão se apresente adequadamente homogeneizada e uniforme (ZHOU, 2022; WILSON *et al.*, 2021).

A sonicação utiliza um equipamento chamado sonicador responsável por causar ondas ultrassônicas e provocar vibrações rompendo a interface O/A, dispersando as fases oleosa e aquosa, resultando em gotículas menores e mais uniformes. Essa técnica é considerada simples, eficiente e de baixo custo, promovendo gotículas em aproximadamente 100nm, porém alguns ativos podem degradar devido às ondas ultrassônicas e sua produção se limita em baixa escala (ZHOU, 2022).

A técnica de microfluidização faz uso de um microfluidizador, este possui uma bomba de alta pressão para conduzir as emulsões por microcanais de uma câmara de interação, onde são homogeneizadas. Essa pressão faz com que as emulsões, em canais opostos ou em um único canal, acelerem em altas velocidades, criando forças de cisalhamento e impacto, fazendo com que elas colidam entre si. Após completar o ciclo da bomba, ela inverte o fluxo e o produto é pressurizado novamente repetindo esse processo. Esse método apesar de caro, tem um tempo reduzido de preparo e origina gotículas de distribuição mais uniforme (CHE MARZUK *et al.*, 2019; WILSON, 2021; ZHOU, 2022).

A nanoemulsão, depois de pronta e devidamente homogênea, é misturada com um agente gelificante, alterando sua forma física de líquida para gel. O gelificante apropriado, que vai ser utilizado, é dissolvido em água com agitação para formulação do gel, o pH é ajustado e então a nanoemulsão é inserida de maneira lenta, mantendo agitação contínua, resultando assim em um nanoemulgel (SULTANA *et al.*, 2022). Por fim, os nanoemulgéis são produtos formulados pela incorporação de emulsões nanométricas (O/A ou A/O) em um sistema à base de gel constituído por agentes gelificantes como polímeros ou macromoléculas com a capacidade de aumentar a viscosidade por formar uma rede tridimensional que absorve a fase líquida. Os gelificantes são introduzidos na formulação para transformar o estado líquido da nanoemulsão e resolver os problemas de baixa viscosidade e espalhabilidade limitada, facilitando a aplicação, a bioadesão, e administração percutânea de ativos. São exemplos práticos a carboximetilcelulose de sódio, a hidroxipropilmetilcelulose, carbômeros e polissacarídeos derivados de plantas (FERNANDO *et al.*, 2022; OJHA *et al.*, 2022; SULTANA *et al.*, 2022; TAHA *et al.*, 2022; DONTI *et al.*, 2023; LAL *et al.*, 2023). A Figura 1 representa etapas de produção dos nanoemulgéis.

Caracterização dos nanoemulgéis

A estabilidade termodinâmica e cinética das nanoemulsões incorporadas numa base em gel é alcançada quando o movimento browniano das nanogotículas supera as forças gravitacionais das formulações o que impede a agregação das gotículas e que ocasiona a desestabilização do sistema. Outro fato interessante, acerca das nanoemulsões, é que as gotículas da fase dispersam possuem carga elétrica devido a presença dos vários agentes emulsificantes e estabilizantes. A magnitude da repulsão entre as gotículas aumenta com o potencial zeta, essa propriedade aumenta a estabilidade da formulação, ou seja, as gotículas não conseguem se agregar devido elevado potencial zeta, assim, a presença de tensoativos aniônicos ou catiônicos são cruciais para a estabilidade da nanoemulsão (FERNANDO *et al.*, 2022; OJHA *et al.*, 2022; SULTANA *et al.*, 2022; TAHA *et al.*, 2022; DONTI *et al.*, 2023; LAL *et al.*, 2023).

O potencial zeta corresponde a carga superficial de partículas presentes em um meio líquido sendo utilizado para prever a estabilidade da dispersão, seu valor depende das propriedades físico-químicas do ativo, polímero, veículo, presença de eletrólitos e a sua capacidade de adsorção na interface. Essa avaliação normalmente é realizada utilizando um equipamento analisador de partículas e potencial zeta (GURPREET, SINGH; 2018). Neste caso, a nanoemulsão é acondicionada em uma cubeta e a leitura é registrada em mV. Valores acima de +30 mV ou abaixo -30mV indicam que a nanoemulsão é estável. Valores acima de +60 mV ou abaixo -60mV indicam que a nanoemulsão possui uma estabilidade excelente (CHE MARZUK *et al.*, 2019).

O tamanho da gotícula é outro fator importante para caracterizar uma nanoemulsão e avaliar sua qualidade e estabilidade. A espectroscopia de correlação de fótons e técnicas de espalhamento de luz, como espalhamento estático de luz, espalhamento dinâmico de luz são métodos normalmente empregados para caracterizar nanoemulsões de acordo com o tamanho da gotícula. (CHE MARZUK; 2019). Outros fatores como viscosidade, propriedade adesiva, pH, permeabilidade, liberação de ativos e espalhabilidade contribuem na caracterização das nanoemulsoes. Algumas características de diferentes nanoemulgéis podem ser visualizadas no Quadro 3.

Quadro 3. Características de diferentes nanoemulgéis.

Ativos	Espessante	Método de preparo	Tamanho da gotícula	Potencial Zeta (mV)	Referências
Óleo essencial de <i>Piper betle</i> (pimenteira)	Carbopol 940	Emulsificação de baixa energia	28 a 161 nm	Não informado	Ting <i>et al.</i> , 2020
Óleo de espinheiro-marítimo, ácido hialurônico e gel de <i>Aloe vera</i>	Carbopol 940	Emulsificação de alta energia	211 ± 1.4 nm	Não informado	Miastkowsk a <i>et al.</i> , 2020.
Benzofenonas da própolis brasileira	Hidroxietilcelulose	Emulsificação de baixa energia	280.2 +/- 5.85; 152.3 +/- 1.95	-41,1 +/- 2,35; 41,1 +/- 1,94	Correa <i>et al.</i> , 2020
Extrato de mangostão	Oligopolisacarídeo	Emulsificação de alta energia	< 100 nm (18 a 62 nm)	-39 a 54,5	Sungpud <i>et al.</i> , 2020
Palmitato de retinol	Carbopol 940	Emulsificação de baixa energia	16.71 nm	-20,6	Algahtani <i>et al.</i> , 2020.
Óleo de semente de uva e anisotriazina	Carbopol 940	Emulsificação de alta energia	< 200 nm	Não informado	Arianto <i>et al.</i> , 2020.

Fonte: Próprios autores.

Desafios de formulação

A aplicação de nanotecnologia em cosméticos vem sendo muito adotada devido alguns benefícios. Seus efeitos na pele podem ajudar a reduzir rugas e linhas de expressão, auxiliam no clareamento de manchas, estimulam a síntese de colágeno e reduzem sua degradação, ainda podem proporcionar renovação celular, além de regenerar tecidos. Alguns nanomateriais, por exemplo, são muitos utilizados em protetores solares por funcionarem como filtro UV, já que possuem capacidade de refletir e dispersar esse tipo de radiação, além de suas altas capacidades de absorver UVA, UVB, e apresentarem uma melhor distribuição

(KAUL *et al.*, 2018; CHE MARZUKI *et al.*, 2019; FYTIANOS *et al.*, 2020; YADWADE *et al.*, 2021).

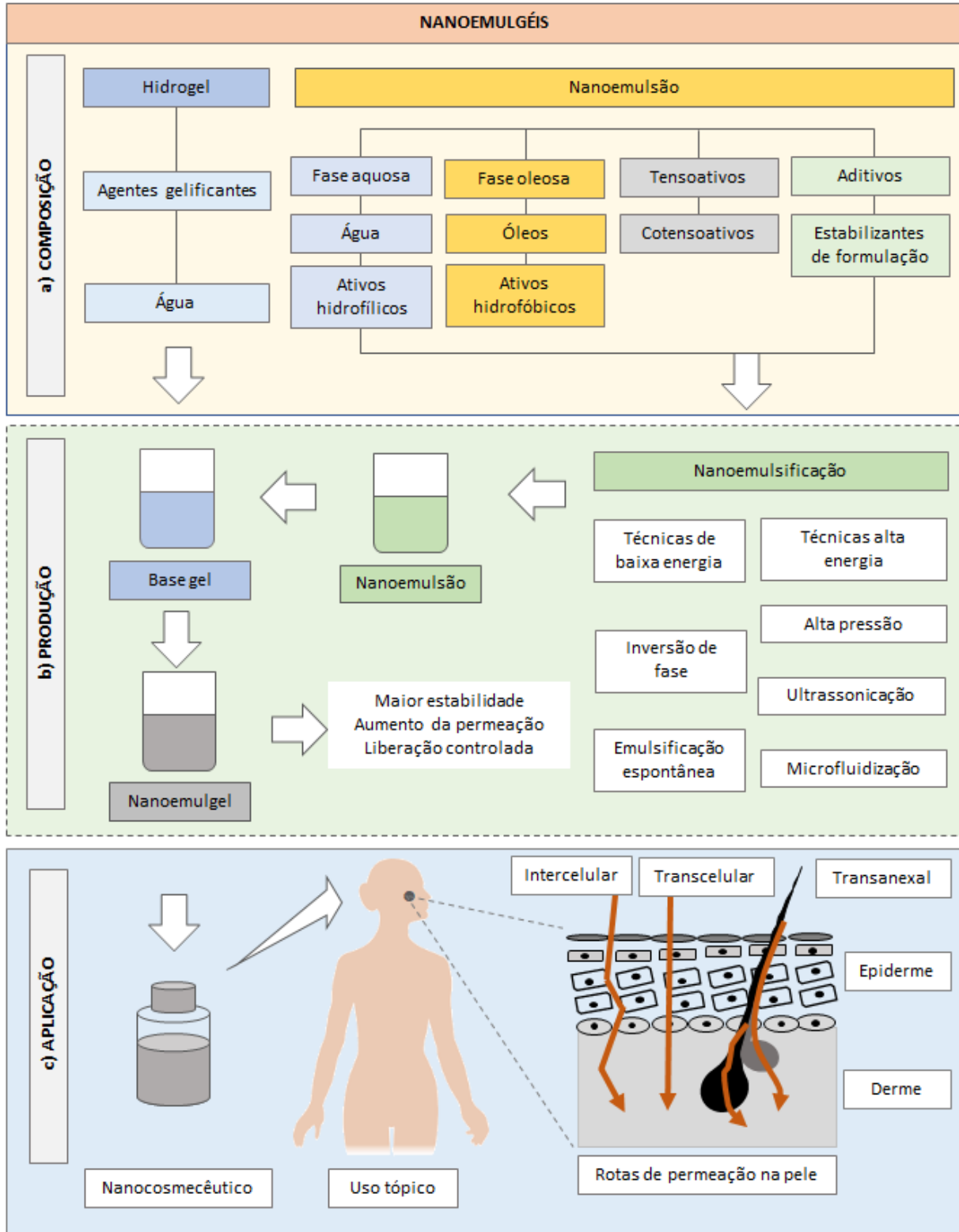
O tamanho reduzido e a grande área de superfície ajudam na melhor penetração dos ativos pela barreira cutânea, além de auxiliar na entrega de forma controlada, correta e direcionada, necessitando assim, de uma quantidade menor do produto e baixa dosagem do ativo. Essa melhor penetração das substâncias ativas permite que essas sejam absorvidas de forma acelerada e eficiente (KAUL *et al.*, 2018; CHE MARZUKI *et al.*, 2019; FYTIANOS *et al.*, 2020; YADWADE *et al.*, 2021). Enquanto que nos cosméticos convencionais a penetração de ativos acontece apenas nas camadas da epiderme, especificamente no estrato córneo, os nanoemulgéis favorecem a permeação que corresponde à passagem do ativo através do estrato córneo, atingindo a epiderme viável e a derme. Esta passagem pode acontecer pela via transanexal a partir dos folículos pilosos, glândulas sudoríparas e sebáceas; via transcelular por meio das células das camadas da pele e via intercelular entre as células das camadas da pele (Figura 1). Assim, os nanoemulgéis favorecem a rota dos ativos através das estruturas cutâneas (LAL *et al.*, 2023).

As nanoemulsões do tipo O/A são melhores para transportar e dispersar componentes hidrofóbicos, auxiliando a permeação de ativos apolares, podendo por exemplo, aumentam a biodisponibilidade transdérmica de compostos como vitamina E e C, representando grande potencial de aplicação em cosmecêuticos (FYTIANOS *et al.*, 2020; LEWIŃSKA, 2021). A combinação de uma nanoemulsão e um hidrogel fornece uma entrega controlada de ativos, bem como facilidade de aplicação, o que favorece a adesão no uso dos produtos. A adição de um modificador reológico faz com que a formulação fique mais tempo em contato com a pele, promovendo a hidratação cutânea, por conta da formação de um filme na superfície que leva à diminuição da perda de água transdérmica (MIASKOWSKA *et al.*, 2020).

Atualmente há um interesse no desenvolvimento de produtos naturais, com uma abordagem eco-amigável, e que explore os benefícios dos bioativos como os óleos e extratos vegetais e polifenóis, por exemplo. Esses componentes podem apresentar diferentes funcionalidades como ação antioxidante, antibacteriana, anti-inflamatória e proteção solar (SUNGPUD *et al.*, 2020; TING *et al.*, 2020; CORREA *et al.*, 2020). A produção de nanoemulgéis configura uma alternativa farmacotécnica viável na manipulação de bioativos hidrofóbicos, uma vez que é possível observar a melhora na solubilidade, estabilidade e otimização de outros fatores, como a permeabilidade cutânea (ARIANTO *et al.*, 2020; ALGAHTANI *et al.*, 2020; CORREA *et al.*, 2020). Por exemplo, o extrato de mangostão tem sido usado mundialmente por conta de sua ação antioxidante e antimicrobiana. Esse extrato é rico em polifenóis. Um dos desafios em formulações com esse bioativo é a sua dispersão adequada na matriz, bem como o controle da interação com outros ingredientes e a preservação da sua atividade. A produção de nanoemulgéis com esse extrato pode retardar a degradação fenólica e aumentar a biodisponibilidade dos ativos. Foi então desenvolvida uma formulação de nanoemulgel com o extrato de mangostão. De acordo com os resultados obtidos, a incorporação desse extrato em nanoemulgeis apresentou ação antioxidante e antimicrobiana, sendo um sistema promissor para aplicações em diferentes áreas como a farmacêutica e a de cosméticos (SUNGPUD *et al.*, 2020).

O óleo essencial de *Piper betle* (pimenteira) também possui propriedades antioxidantes. A planta é comum no sudeste asiático, e seu óleo possui bioativos como eugenol, hidroxicavicol e chavicol. A adição desse óleo essencial em um nanoemulgel resultou na obtenção de uma formulação com espalhabilidade satisfatória e pH na faixa de 6.0 a 7.0, sendo seguro para uso na pele humana (TING *et al.*, 2020).

Figura 1. Nanoemulções: a) representação esquemática da composição dos nanoemulções; b) passos para produção; c) mecanismos de entrega de ativos do nanoemulção na pele.



Fonte: Adaptado de LAL *et al.*, 2023.

Os nanoemulgéis também têm sido empregados no desenvolvimento de produtos para cicatrização cutânea. O óleo de espinheiro-marítimo contém em sua composição o ácido palmitoléico (ômega-7). Esse ácido graxo estimula o processo regenerativo da epiderme, bem como a cicatrização cutânea. A incorporação desse óleo vegetal em um nanoemulgel foi então realizada. Como emulsionante da nanoemulsão foi utilizado o decilglucosídeo, um surfactante não iônico, derivado natural e renovável. Esse surfactante é uma alternativa aos emulsionantes com grupos polietoxilados/sulfatados. Além disso, é suave, sendo indicado para formulações para peles sensíveis e infantis. Foi possível obter uma formulação de consistência leve e boa espalhabilidade e adesão na pele. Também foi observado melhora nos níveis de hidratação e elasticidade cutânea após queimaduras solares. (MIASKOWSKA *et al.*, 2020).

As benzofenonas derivadas da propólis são bioativos com diferentes ações biológicas, como atividade antioxidante, antibacteriana e antitumoral. O resultado de alguns estudos mostra que esses bioativos também possuem uso potencial como filtro solar. O extrato obtido da propólis vermelha brasileira se destaca por sua composição complexa, incluindo benzofenonas poliprelinadas. Entretanto, essas benzofenonas possuem baixa solubilidade, o que dificulta a sua incorporação em produtos. A produção de nanoemulgel com o extrato da propólis vermelha brasileira pode apresentar diversos benefícios como proteção contra a degradação do ativo, liberação controlada e melhora na penetração cutânea (CORREA *et al.*, 2020).

O óleo de semente de uva é rico em tocoferóis, tocotrienóis, flavonóides, ácidos fenólicos e carotenóides, sendo muito usado em formulações cosméticas. A incorporação desse óleo vegetal (4%), junto da anizotriasina (3.2%), um absorvente químico de UVA e UVB, em um nanoemulgel espessado com 2% de Carbopol 940 possibilitou a obtenção de uma formulação estável com fator de proteção solar (FPS) de 19.325 ± 0.232 , evidenciando a potencial aplicação desse nanossistema em fotoprotetores (ARIANTO *et al.*, 2020).

Portanto, os nanoemulgéis são transportadores mais eficientes na distribuição de ativos aplicados na pele e podem interferir consideravelmente na permeação desses produtos (FYTIANOS *et al.*, 2020). Possuem agradáveis propriedades sensoriais, podem ser espalhados facilmente, maior capacidade de permeação e aumento da estabilidade se comparado a cosméticos convencionais (SULTANA *et al.*, 2022). Devido a suas características, são ideias para proteção e encapsulamento de substâncias ativas, fornecendo um efeito máximo e contínuo por mais tempo (LEWIŃSKA, 2021).

Possíveis riscos

Com o crescente uso de nanomateriais em cosméticos ao longo dos anos, foi levantada a questão sobre quais seriam os possíveis riscos que esses componentes causam à saúde humana, a Organização Mundial da Saúde (OMS) pontuou preocupação a respeito. A Food and Drug Administration (FDA), monitora as aplicações de nanomateriais nos Estados Unidos, em 2014 publicou orientações para as indústrias cosméticas que utilizam da tecnologia nano e estabeleceu orientações para os processos industriais, determinando alguns pontos relevantes de segurança, como características físico-químicas, distribuição de tamanho das partículas, solubilidade, densidade, estabilidade e impurezas. Além de identificar e conduzir testes *in vitro* e *in vivo* considerando principais e possíveis vias de exposição. Com isso, os fabricantes devem garantir que seus nanocosméticos são seguros (FYTIANOS *et al.*, 2020; YADWADE *et al.*, 2021).

Na Europa, é obrigatória a avaliação de segurança para todos ingredientes cosméticos, englobando assim, os nanomateriais que serão utilizados nos mesmos (FYTIANOS *et al.*,

2020). No Brasil, em 2014 foi constituído o Comitê Interno de Nanotecnologia da ANVISA através da Portaria Nº 1.358, de 20 de agosto de 2014, com objetivo de estipular normas ou guias para controles de produtos que utilizam de nanotecnologia, assim não há uma regulamentação específica sobre a utilização de nanotecnologia em cosméticos (BRASIL, 2014).

Devido ao tamanho reduzido dessas partículas, elas podem penetrar com mais facilidade nos tecidos, entrando na corrente sanguínea, e sendo transportadas para órgãos vitais do funcionamento do corpo humano, podendo ser acumuladas, gerando uma resposta grave. Como por exemplo, as nanopartículas de prata, que podem gerar danos ao DNA, genotoxicidade e citotoxicidade. Além disso, essas partículas diminuem muito a viabilidade celular e sua taxa metabólica. Algumas nanopartículas podem penetrar ainda mais fundo no tecido, podendo causar lesões patológicas, redução da função mitocondrial e alteram o perfil dos ciclos celulares, como é o caso de nanopartículas de óxido de zinco e dióxido de titânio (YADWADE *et al.*, 2021). A composição química das nanopartículas, bem como suas propriedades de estrutura, revestimento e tamanho são os fatores que podem influenciar significativamente na toxicidade desses componentes (KAUL *et al.*, 2018). Além disso, a área de superfície aumentada das nanopartículas, seu tamanho reduzido e sua maior reatividade química são responsáveis pelo aumento de radicais livres, sendo esse o principal meio de toxicidade dessas partículas para as células viáveis (YADWADE *et al.*, 2021).

Qualquer nanomaterial deve-se passar por uma avaliação de segurança com testes de suas principais características nano, com dados toxicológicos *in vitro* e *in vivo*, que incluem testes de penetração nas camadas da pele, inalação, além de alterações no estado físico, degradação e dissolução durante a exposição. O risco apresentado por nanomateriais depende diretamente do perigo apresentado pelo composto e tempo de contato. O tamanho das gotículas das nanoemulsões podem influenciar na resposta celular a essas partículas, as nanopartículas de aproximadamente 50nm possuem uma captação aumentada fazendo com que seja eliminada pelo sistema renal mais rapidamente (FYTIANOS *et al.*, 2020; WILSON *et al.*, 2021; YADWADE *et al.*, 2021).

Os nanoemulgéis especificamente, estão relacionados com a via de exposição da pele com o estrato córneo, sendo esta a via primária de exposição. Deve-se levar em conta, as incertezas sobre possíveis toxicidades que envolvem a penetração no estrato córneo em camadas viáveis. Formulações que apresentam nanopartículas com tamanhos uniformes, apresentam comportamentos biológicos esperados, já aquelas formulações sem uniformidade, com tamanhos diversos, podem atuar de forma incerta. Isso ressalta o quanto importante é segurança, estabilidade e uniformidade da nanoemulsão. A escolha dos excipientes tem uma igual importância. Não podem ser tóxicos e devem ser biocompatíveis para a formulação de emulsões estáveis, tendo uma variedade de surfactantes liberados para uso pela FDA, facilitando as formulações dos produtos (FYTIANOS *et al.*, 2020; WILSON *et al.*, 2021).

Juntamente com os benefícios, os efeitos adversos desses materiais vêm sendo estudados, por especialistas. Os nanomateriais que podem apresentar maiores risco são as nanopartículas de cobre e prata, nanotubos, óxido de zinco e o dióxido de titânio (KAUL *et al.*, 2018). Porém, as relações de nanopartículas e suas questões toxicológicas, ainda não possuem um consenso definido até o momento, seriam necessários mais testes para comprovarem seus potenciais riscos. Apesar disso, as nanoemulsões usadas na formulação de nanoemulgéis são consideradas seguras, seu tamanho e suas formulações podem ser realizadas de forma eficaz e ideal a se manterem seguras (YADWADE *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Esta revisão possibilitou traçar um panorama sobre a pesquisa, o desenvolvimento e uso de nanoemulções na área farmacêutica e cosmética, entretanto houve uma certa dificuldade em localizar artigos que abordassem especificamente sobre nanoemulgel e cosmeceuticos pois predominam publicações sobre nanoemulsões, mesmo assim, a revisão integrativa permitiu a construção de fundamentação teórica de diversos autores e aspectos que evidenciam a importância da temática em questão. A partir do levantamento, foi possível observar que os nanoemulções podem ser utilizados para encapsular ou veicular diversos ativos, sobretudo bioativos extraídos de fontes vegetais, como óleos e extratos. A incorporação desses ingredientes em nanoemulções garante maior solubilidade, biodisponibilidade, biocompatibilidade, estabilidade e amplia os benefícios como ação antioxidante, antimicrobiana, cicatrizante e potencial uso em protetores solares. Na formulação dos nanoemulções são empregadas nanoemulsões incorporadas em base gel onde são utilizados variados componentes como fase oleosa, fase aquosa, tensoativos e cotensoativos, estabilizantes de formulação e diferentes técnicas de produção. Os nanomateriais podem apresentar alguns riscos à saúde humana, entretanto, ainda são necessários outros estudos para um posicionamento mais preciso sobre essa questão. Por fim, este levantamento não teve pretensão de esgotar o assunto, mas, estimular a publicação de outras pesquisas e produções científicas direcionadas aos nanoemulções e nanocosmeceuticos.

REFERÊNCIAS

ABIHPEC. Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos, 2021. Disponível em: <<https://abihpec.org.br/comunicado/setor-de-higiene-pessoal-perfumaria-e-cosmeticos-fecha-2020-com-crescimento-de-58/>>. Acesso em 12 de maio de 2023.

AITHAL, G. C. *et al.* Localized in situ nanoemulgel drug delivery system of quercetin for periodontitis: development and computational simulations. *Molecules*, v. 23, n. 6, p. 1363, 2018.

ALAM, A. *et al.* Babchi Oil-Based Nanoemulsion Hydrogel for the Management of Psoriasis: A Novel Energy Economic Approach Employing Biosurfactants. *Gels*, v. 8, n. 12, p. 761, 2022.

ALGAHTANI, M. S. *et al.* Co-delivery of imiquimod and curcumin by nanoemulgel for improved topical delivery and reduced psoriasis-like skin lesions. *Biomolecules*, v. 10, n. 7, p. 968, 2020.

ALGAHTANI, M. S. *et al.* Thymoquinone loaded topical nanoemulgel for wound healing: formulation design and in-vivo evaluation. *Molecules*, v. 26, n. 13, p. 3863, 2021.

ALGAHTANI, M. S.; AHMAD, M. Z.; AHMAD, J. Nanoemulgel for improved topical delivery of retinyl palmitate: formulation design and stability evaluation. *Nanomaterials*, v. 10, n. 5, p. 848, 2020.

ALHAKAMY, N. A. *et al.* Development, optimization, and evaluation of luliconazole nanoemulgel for the treatment of fungal infection. **Journal of Chemistry**, v. 2021, p. 1-13, 2021.

ALMOSTAFA, M. M. *et al.* Novel formulation of fusidic acid incorporated into a myrrh-oil-based nanoemulgel for the enhancement of skin bacterial infection treatment. **Gels**, v. 8, n. 4, p. 245, 2022.

ALYOUSSEF, A. *et al.* The beneficial activity of curcumin and resveratrol loaded in nanoemulgel for healing of burn-induced wounds. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 62, p. 102360, 2021.

AMAN, R. M.; ABU HASHIM, I. I.; MESHALI, M. M. Novel Clove essential oil nanoemulgel tailored by Taguchi's model and scaffold-based nanofibers: Phytopharmaceuticals with promising potential as cyclooxygenase-2 inhibitors in external inflammation. *International Journal of Nanomedicine*, p. 2171-2195, 2020.

ARIANTO, A. *et al.* Preparation and evaluation of nanoemulgels containing a combination of grape seed oil and anisotriazine as sunscreen. **Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences**, v. 8, n. B, p. 994-999, 2020.

ASFOUR, H. Z. *et al.* Design of Experiment Navigated Methodical Development of Neem Oil Nanoemulsion Containing Tea Tree Oil for Dual Effect Against Dermal Illness: Ex Vivo Dermatokinetic and In Vivo. **Journal of Cluster Science**, v. 34, n. 3, p. 1311-1323, 2023.

ASHAOLU, T.J. Nanoemulsions for health, food, and cosmetics: a review. **Environmental Chemistry Letters**, v. 19, n. 4, p. 3381-3395, 2021.

ASTUTI, K. *et al.* Anti-inflammatory activity of mangosteen (*Garcinia Mangostana* Linn.) rind extract nanoemulgel and gel dosage forms. *Biomedical and Pharmacology Journal*, v. 12, n. 04, p. 1767-1774, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 7, de 1º de fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada. Portaria nº 1.358, de 20 de agosto de 2014, institui o Comitê Interno de Nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA e dá outras providências. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

CERQUEIRA, C. *et al.* Nanovesicle-based formulations for photoprotection: a safety and efficacy approach. **Nanotechnology**, v. 30, n. 34, p. 345102, 2019.

CHE MARZUKI, N. H.; WAHAB, R. A.; ABDUL HAMID, M. An overview of nanoemulsion: concepts of development and cosmeceutical applications. **Biotechnology & biotechnological equipment**, v. 33, n. 1, p. 779-797, 2019.

CHITKARA, A. *et al.* Design-of-Experiments (DoE)-Assisted Fabrication of Quercetin-Loaded Nanoemulgel and Its Evaluation against Human Skin Cancer Cell Lines. *Pharmaceutics*, v. 14, n. 11, p. 2517, 2022.

CORREA, L. *et al.* In vitro protective effect of topical nanoemulgels containing Brazilian red propolis benzophenones against UV-induced skin damage. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 19, p. 1460-1469, 2020.

DONTHI, Mahipal Reddy *et al.* Nanoemulgel: A Novel Nano Carrier as a Tool for Topical Drug Delivery. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 1, p. 164, 2023.

DRAELOS, Z. D. Cosmeceuticals: What's real, what's not. **Dermatologic Clinics**, v. 37, n. 1, p. 107-115, 2019.

EID, A. M. *et al.* Antibacterial activity of Fusidic acid and sodium Fusidate nanoparticles incorporated in pine oil Nanoemulgel. *International Journal of Nanomedicine*, p. 9411-9421, 2019.

EID, A. M. *et al.* Antibacterial and Anti-Acne Activity of Benzoyl Peroxide Nanoparticles Incorporated in Lemongrass Oil Nanoemulgel. *Gels*, v. 9, n. 3, p. 186, 2023.

EID, A. M. *et al.* Evaluation of anticancer, antimicrobial, and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus Officinalis*) essential oil and its Nanoemulgel. **European Journal of Integrative Medicine**, v. 55, p. 102175, 2022.

ESMAEILI, F. *et al.* Anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of Cinnamon and Clove essential oils nanogels: An in vivo study. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 22, n. 1, p. 1-10, 2022.

FATIMA, M. *et al.* In silico drug screening based development of novel formulations for onychomycosis management. *Gels*, v. 7, n. 4, p. 221, 2021.

FERNANDO, W. T.; NERANJA, A. G. K.; KANKANAMGE, S.U. A review on various plant-derived nanoemulgels and their applications. **World Journal of Advanced Research and Reviews**, v. 15, n. 3, p. 214-221, 2022.

FERREIRA, H. S.; RANGEL, M.C. Nanotecnologia: aspectos gerais e potencial de aplicação em catálise. **Química nova**, v. 32, p. 1860-1870, 2009.

FYTIANOS, G.; RAHDAR, A.; KYZAS, G. Z. Nanomaterials in cosmetics: Recent updates. **Nanomaterials**, v. 10, n. 5, p. 979, 2020.

GURPREET, K.; SINGH, S. K. Review of nanoemulsion formulation and characterization techniques. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 80, n. 5, p. 781-789, 2018.

HOSNY, K. M. *et al.* Development and optimization of cinnamon oil nanoemulgel for enhancement of solubility and evaluation of antibacterial, antifungal and analgesic effects against oral microbiota. *Pharmaceutics*, v. 13, n. 7, p. 1008, 2021.

INDRAYANI, A. W. et al. The potential of sunscreen preparation containing ethanol extract of *Moringa oliefera* leaves in nanoemulgel formulation. *Bali Medical Journal*, v. 9, n. 3, p. 893-903, 2020.

JUNQUEIRA, J. S. S.; SILVA, P.P.; GUERRA, W. Ouro. **Química Nova na Escola, Brasil**, v. 34, p. 45-46, 2012.

KAUL, S. *et al.* Role of nanotechnology in cosmeceuticals: a review of recent advances. **Journal of pharmaceutics**, v. 2018, 2018.

KHATOON, K. *et al.* Novel nanoemulsion gel containing triple natural bio-actives combination of curcumin, thymoquinone, and resveratrol improves psoriasis therapy: In vitro and in vivo studies. *Drug delivery and translational research*, v. 11, p. 1245-1260, 2021.

LAL, D.K. *et al.* An Overview of Nanoemulgels for Bioavailability Enhancement in Inflammatory Conditions via Topical Delivery. **Pharmaceutics**, v. 15, n. 4, p. 1187, 2023.

LEWIŃSKA, A. Optimizing the process design of oil-in-water nanoemulsion for delivering poorly soluble cannabidiol oil. **Processes**, v. 9, n. 7, p. 1180, 2021.

MARCONE, G. P. S. Nanotecnologia e nanociência: aspectos gerais, aplicações e perspectivas no contexto do Brasil. **Revista Eletrônica Perspectivas da Ciência e Tecnologia-ISSN: 1984-5693**, v. 7, n. 2, p. 1-1, 2015.

MIASKOWSKA, M.; KULAWIK-PIÓRO, A.; SZCZUREK, M. Nanoemulsion gel formulation optimization for burn wounds: Analysis of rheological and sensory properties. **Processes**, v. 8, n. 11, p. 1416, 2020.

OJHA, B. *et al.* Nanoemulgel: a promising novel formulation for treatment of skin ailments. **Polymer Bulletin**, v. 79, n. 7, p. 4441-4465, 2022.

RAI, V. K. *et al.* Nanoemulsion as pharmaceutical carrier for dermal and transdermal drug delivery: Formulation development, stability issues, basic considerations and applications. **Journal of controlled release**, v. 270, p. 203-225, 2018.

REHMAN, A. *et al.* Fabrication, in vitro, and in vivo assessment of eucalyptol-loaded nanoemulgel as a novel paradigm for wound healing. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 9, p. 1971, 2022.

SALEM, M. A. *et al.* Coriander (*Coriandrum sativum* L.) essential oil and oil-loaded nano-formulations as an anti-aging potentiality via TGF β /SMAD pathway. *Scientific reports*, v. 12, n. 1, p. 6578, 2022.

SEVERINO, P. *et al.* Elastic liposomes containing benzophenone-3 for sun protection factor enhancement. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 17, n. 6, p. 661-665, 2012.

SHAWAHNA, R. Effects of a grapeseed oil (*Vitis vinifera* L.) loaded dermocosmetic nanoemulgel on biophysical parameters of facial skin: A split-face, blinded,

placebo-controlled study. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 21, n. 11, p. 5730-5738, 2022.

SIDDIQUI, A. *et al.* Investigation of a Minocycline-Loaded Nanoemulgel for the Treatment of Acne Rosacea. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 11, p. 2322, 2022.

SINDI, A. M. *et al.* Tailoring and optimization of a honey-based nanoemulgel loaded with an itraconazole–thyme oil nanoemulsion for oral candidiasis. **Drug Delivery**, v. 30, n. 1, p. 2173337, 2023.

SINDI, A.M. *et al.* Utilization of experimental design in the formulation and optimization of hyaluronic acid–based nanoemulgel loaded with a turmeric–curry leaf oil nanoemulsion for gingivitis. **Drug Delivery**, v. 30, n. 1, p. 2184311, 2023.

SOLIMAN, M. *et al.* Contrasting the efficacy of pulsed dye laser and photodynamic methylene blue nanoemulgel therapy in treating acne vulgaris. **Archives of Dermatological Research**, v. 313, p. 173-180, 2021.

SOUZA, M.T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SULTAN, M. H. *et al.* Development and optimization of methylcellulose-based nanoemulgel loaded with Nigella sativa oil for oral health management: Quadratic model approach. **Molecules**, v. 27, n. 6, p. 1796, 2022.

SULTANA, N. *et al.* Nanoemulgel: For Promising Topical and Systemic Delivery. 2022.

SUNGPUD, C. *et al.* Techno-biofunctionality of mangostin extract-loaded virgin coconut oil nanoemulsion and nanoemulgel. **Plos one**, v. 15, n. 1, p. e0227979, 2020.

TAHA, M. *et al.* Nanogels as Potential Delivery Vehicles in Improving the Therapeutic Efficacy of Phytopharmaceuticals. **Polymers**, v. 14, n. 19, p. 4141, 2022.

TAYAH, D. Y.; EID, Ahmad M. Development of miconazole nitrate nanoparticles loaded in nanoemulgel to improve its antifungal activity. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 31, n. 4, p. 526-534, 2023.

TING, T. C. *et al.* Development and Characterization of Nanoemulgel Containing Piper betle Essential Oil as Active Ingredient. In: **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**. IOP Publishing, 2020. p. 012032.

ULLAH, N. *et al.* Development and Evaluation of Essential Oil-Based Nanoemulgel Formulation for the Treatment of Oral Bacterial Infections. **Gels**, v. 9, n. 3, p. 252, 2023.

WEIMER, P. *et al.* Correlation between the Skin Permeation Profile of the Synthetic Sesquiterpene Compounds, Beta-Caryophyllene and Caryophyllene Oxide, and the Antiedematogenic Activity by Topical Application of Nanoemulgels. **Biomolecules**, v. 12, n. 8, p. 1102, 2022.

WILSON, R. J. *et al.* Nanoemulsions for drug delivery. **Particuology**, v. 64, p. 85-97, 2022.
YADWADE, R.; GHARPURE, S.; ANKAMWAR, B. Nanotechnology in cosmetics pros and cons. **Nano Express**, v. 2, n. 2, p. 022003, 2021.

ZHOU, Y. Research Progress in Preparation, Stability and Application of Nanoemulsion. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 2152, n. 1, p. 012044, 2022.

Publicado em 11/09/2023