



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Avaliação da eficácia clínica de dermocosméticos contendo
antiglicantes por técnicas de biofísica e imagem**

Verônica Rego de Moraes

Ribeirão Preto

2021

Verônica Rego de Moraes

**Avaliação da eficácia clínica de dermocosméticos contendo
antiglicantes por técnicas de biofísica e imagem**

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP
para obtenção do Título de Doutora em
Ciências.

Área de Concentração: Medicamentos e
cosméticos.

**Orientador(a): Profa. Dra. Patrícia Maria
Berardo Gonçalves Maia Campos**

**Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Ciências Farmacêuticas em 20/12/2021. A versão original encontra-se
disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.**

Ribeirão Preto

2021

Moraes, V. R.	Avaliação da eficácia clínica de dermocosméticos contendo antiglicantes por técnicas de biofísica e imagem	Espaço de 2,5 cm reservado para etiqueta de localização da biblioteca	DOUDORADO	FCFRP
---------------	---	---	-----------	-------

FICHA CATALOGRÁFICA

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

[Verônica Rego de Moraes](#)

Avaliação da eficácia clínica de dermocosméticos contendo antiglicantes por técnicas de biofísica e imagem. Ribeirão Preto, 2021.

119p.;20 cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Medicamentos e Cosméticos.

Orientador: [Patrícia Maria Berardo Gonçalves Maia Campos](#)

1. Antiglicantes. 2. Técnicas de Biofísica e análise de imagem.
3. Pele diabética.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do autor: Verônica Rego de Moraes

Título do trabalho: **Avaliação da eficácia clínica de dermocosméticos contendo antiglicantes por técnicas de biofísica e imagem**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Doutora em Ciências

Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedicatória

À minha família, que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos difíceis, me apoiando e dando suporte em todas as minhas decisões.

Ao meu grupo de laboratório por me acolherem tão bem e pela amizade e companheirismo durante todos esses anos.

“A alegria está na luta, na tentativa, no sofrimento envolvido e não na vitória propriamente dita”

Mahatma Gandhi

Agradecimento

Agradeço, primeiramente, a Deus, por ter me dado a capacidade de realizar meu sonho com a finalização do doutorado.

Agradeço a minha orientadora Profa. Dra. Patrícia M.B.G. Maia Campos pela paciência e orientação ao longo desses anos. Por ser mais que uma orientadora, uma amiga nos momentos difíceis, estar sempre me inspirando e me forçando a ser cada vez melhor, transmitindo essa paixão por ensinar e pela pesquisa.

Agradeço a minha família, meus pais Pedro e Rosana, e minha irmã, Raquel, que sempre estiveram ao meu lado, ouvindo e discutindo minha pesquisa, mesmo que não entendessem. Vocês são minha base, meu espelho e não seria nada sem vocês.

Agradeço aos meus colegas de laboratório do NEATEC pelas discussões que me fizeram crescer profissionalmente e pessoalmente. Pela ajuda desde o começo, até o final caótico em tempos de pandemia. Aos meus amigos Maísa, Marcella, Letícia Kakuda, Rodolfo, Cláudia, Barbara, Jéssica, Letícia Nakamura Victor Gabriel, Hélio, Jonas pelo companheirismo, cumplicidade, paciência e trocas de experiências que vocês me proporcionaram.

Agradeço as minhas participantes de pesquisa pelo comprometimento e carinho à pesquisa e dedicação aos retornos para avaliação.

Agradeço a SILAB por ter oferecido minhas substâncias ativas do qual sem elas o trabalho não poderia ter sido realizado.

Agradeço a Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, pelo acolhimento, por ser minha casa nesses 7 anos, um local onde guardo muitas recordações boas, a todos docente e funcionários, principalmente Eleni e Henrique, por estarem sempre dispostos e serem solícitos.

Agradeço a CAPES e a FAPESP pelo financiamento dos equipamentos que foram utilizados, que foram essenciais para o desenvolvimento e sucesso do estudo, Código de Financiamento 001 (CAPES).

RESUMO

MORAES, V. R. **Avaliação da eficácia clínica de dermocosméticos contendo antiglicantes por técnicas de biofísica e imagem.** 2021. f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

No envelhecimento cutâneo, além do uso dos radicais livres, existem outros mecanismos que aceleram o envelhecimento, tais como o processo de glicação das fibras de colágeno, o qual vem sendo muito estudado. Esse processo ocorre por um mecanismo não enzimático que visa a glicação de um monossacarídeo com uma proteína, geralmente colágeno, o que faz com que as fibras de colágeno se tornem rígidas, além de formação de produtos finais de glicação avançada (AGEs), os quais resultam na perda da elasticidade e firmeza da pele. No caso de portadores de Diabetes Mellitus (DM), a alta concentração de açúcar no sangue faz com que o processo de glicação seja exacerbado levando a alterações cutâneas, como danos na função barreira da pele. Nesse contexto, o objetivo do presente estudo foi desenvolver e avaliar a eficácia clínica de formulações dermocosméticas contendo os extratos aquosos de semente de girassol (*Helianthus Annus*) e de alga vermelha (*Hypnea musciformis*), os quais possuem potencial antiglicante. Previamente ao desenvolvimento das formulações foi realizada a caracterização da pele de indivíduos saudáveis e portadores de Diabetes Mellitus visando comparar ambas as peles como suporte para a realização do estudo clínico de eficácia de formulações antiglicantes. A seguir, formulações acrescidas ou não (veículo) do extrato antiglicante de *Helianthus Annus* e desse extrato em associação com o de *Hypnea musciformis* foram desenvolvidas e submetidas à testes de estabilidade por determinação do comportamento reológico e características organolépticas. Por fim, para o estudo clínico de eficácia foram recrutadas 59 participantes de estudo do sexo feminino, idade 39-55 anos, sendo 21 saudáveis e 38 portadores de diabetes tipo 2, não insulina dependentes, as quais foram divididas em 3 grupos: V01 com associação de substâncias ativas, V02 com o extrato de alga vermelha e V03 o veículo. Antes e após 45 e 90 dias de aplicação das formulações na pele da face foram realizadas medidas da perda transepidermica de água, hidratação, propriedades viscoelásticas, microrrelevo cutâneo, ecogenicidade da derme e características morfológicas e estruturais da pele, por meio de técnicas de biofísica e análise de imagem da pele. Os resultados obtidos mostraram que as formulações foram estáveis não apresentando alterações significativas no comportamento reológico, valores de pH e características organolépticas após 56 dias de armazenamento nas temperaturas 5° e 45°. O estudo clínico de caracterização da pele mostrou que há diferenças significativas nos parâmetros biofísicos e morfológicos avaliados entre a pele de indivíduos saudáveis e portadores de diabetes. Além disso, após o tratamento com as formulações objeto de estudo houve melhora significativa da barreira cutânea e da derme da pele dos indivíduos diabéticos quando comparada com as saudáveis principalmente em relação ao aumento da ecogenicidade da derme. Por fim, o extrato da alga vermelha, isoladamente ou em combinação com o extrato de girassol, pode ser sugerido como uma substância ativa inovadora para a melhora das alterações cutâneas decorrentes do processo de glicação.

Palavras-chave: Antiglicantes, extrato de alga vermelha *Hypnea musciformis*, extrato de girassol, reologia, microscopia confocal de reflectância, cosméticos.

ABSTRACT

MORAES, V.R. **Evaluation of the clinical efficacy of dermocosmetics containing antiglycants by biophysical and imaging techniques.** 2021. f. Thesis (Doctorate degree). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

In skin aging, in addition to the use of free radicals, which cause aging, there are other mechanisms, such as the glycation process of collagen fibers, which has been extensively studied. This process occurs through a non-enzymatic mechanism that aims at the glycation of a monosaccharide with a protein, usually collagen, which causes them to become rigid, in addition to the formation of advanced glycation end products (AGEs) which result in the loss of skin elasticity. In the case of patients with Diabetes Mellitus (DM), the high concentration of sugar in the blood causes the glycation process to be exacerbated, leading to skin changes, such as damage to the skin's barrier function. Thus, there is an intense search for active ingredients that have antiglycant potential. In this context, the aim of the present study was to develop and evaluate the clinical efficacy of dermocosmetic formulations antiglycant purposes added with aqueous extracts of sunflower seed (*Helianthus Annus*) and red seaweed (*Hypnea musciformis*). Prior to the development of the formulations, the characterization of the skin of healthy individuals and patients with Diabetes Mellitus was carried out in order to compare both skins as support for the clinical study of the effectiveness of antiglycant formulations. Next, formulations with or without addition (vehicle) of the antiglycant extract of *Helianthus Annus* and of this extract in association with that of *Hypnea musciformis* were developed and submitted to stability tests for determination of rheological behavior and organoleptic characteristics. Finally, 59 female study participants, aged 39 to 55 years, 21 healthy and 38 with type 2 diabetes, non-insulin dependent, were recruited for the clinical efficacy study, who were divided into 3 groups: vehicle, *Hypnea musciformis* and in association with *Helianthus Annus*. Before and after 45 and 90 days of application of the formulations on the skin of the face, measurements were taken of transepidermal water loss, hydration, viscoelastic properties, skin micro-relief, dermis echogenicity and morphological and structural characteristics of the skin, using biophysical and skin image analysis. The results obtained showed that the formulations were stable, showing no significant changes in rheological behavior, pH values and organoleptic characteristics after 56 days of storage at temperatures. 5°C and 45°C. The clinical study of skin characterization showed that there are significant differences in the biophysical and morphological parameters evaluated between the skin of healthy individuals and those with diabetes. Furthermore, after treatment with the studied formulations, there was a significant improvement in the biophysical parameters of the skin of diabetic women when compared to healthy participants, especially in relation to the increase in dermis echogenicity. Finally, red seaweed extract, alone or in combination with sunflower extract, can be suggested as an innovative active substance for improving skin changes resulting from the glycation process.

Keywords: Antiglycant, AGEs, red seaweed extract, sunflower extract, rheology, diabetic skin, biophysical and imaging techniques, collagen.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. REGIÕES DE ANÁLISE DO ESTUDO DE CARACTERIZAÇÃO DA PELE SAUDÁVEL E DA PELE DIABÉTICA.....	44
FIGURA 2. REGIÃO DE ESTUDO DA FASE CLÍNICA DAS PARTICIPANTES DO ESTUDO COM O USO DA FORMULAÇÃO DESENVOLVIDA ACRESCIDAS OU NÃO DO ATIVO POR 90 DIAS	45
FIGURA 3. COMPARAÇÃO DOS VALORES DE TEXTURA OBTIDOS ENTRE AS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS ANALISANDO OS PARÂMETROS DE FIRMEZA, CONSISTÊNCIA, COESIVIDADE E ÍNDICE DE VISCOSIDADE	50
FIGURA 4. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO E DA FORMULAÇÃO GEL CREME VEÍCULO EM TEMPERATURA AMBIENTE.....	51
FIGURA 5. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO E DA FORMULAÇÃO GEL CREME VEÍCULO EM TEMPERATURA 5°C.....	51
FIGURA 6. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO E DAS FORMULAÇÕES GEL CREME VEÍCULO EM TEMPERATURA 45°C.	51
FIGURA 7. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO E DAS FORMULAÇÕES GEL CREME CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA EM TEMPERATURA AMBIENTE.....	52
FIGURA 8. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO E DAS FORMULAÇÕES GEL CREME CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA EM 5°C.	52
FIGURA 9. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO DAS FORMULAÇÕES GEL CREME CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA EM 45°C.	52
FIGURA 10. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO DAS FORMULAÇÕES GEL CREME CONTENDO A ASSOCIAÇÃO DO ATIVO DE ALGA VERMELHA E DA SEMENTE DE GIRASSOL EM TEMPERATURA AMBIENTE.....	53
FIGURA 11. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO DAS FORMULAÇÕES GEL CREME CONTENDO A ASSOCIAÇÃO DO ATIVO DE ALGA VERMELHA E DA SEMENTE DE GIRASSOL EM 5°C.....	53
FIGURA 12. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS DA VISCOSIDADE MÍNIMA APARENTE, ÍNDICE DE CONSISTÊNCIA E ÍNDICE DE FLUXO DAS FORMULAÇÕES GEL CREME CONTENDO A ASSOCIAÇÃO DO ATIVO DE ALGA VERMELHA E DA SEMENTE DE GIRASSOL EM 45°C....	53
FIGURA 13. COMPORTAMENTO REOLÓGICO NO PERÍODO DE 56 DIAS (T56) EM INTERVALOS DE 7 DIAS, DA FORMULAÇÃO VEÍCULO, NAS TEMPERATURAS AMBIENTE (A), 45°C (B) E 5°C (C).....	54
FIGURA 14. COMPORTAMENTO REOLÓGICO NO PERÍODO DE 56 DIAS (T56) EM INTERVALOS DE 7 DIAS, DA FORMULAÇÃO VEÍCULO, NAS TEMPERATURAS AMBIENTE (A), 45°C (B) E 5°C (C).....	54
FIGURA 15. COMPORTAMENTO REOLÓGICO NO PERÍODO DE 56 DIAS (T56) EM INTERVALOS DE 7 DIAS, DA FORMULAÇÃO VEÍCULO, NAS TEMPERATURAS AMBIENTE (A), 45°C (B) E 5°C (C).....	55
FIGURA 16. COMPARAÇÃO DA PERDA TRANSEPIDÉRMICA DE ÁGUA ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E GRUPO DIABÉTICO NA REGIÃO PERIORBITAL DA FACE. **SIGNIFICANTE (P = 0,009).	55
FIGURA 17. COMPARAÇÃO DA PERDA TRANSEPIDÉRMICA DE ÁGUA ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E GRUPO DIABÉTICO NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE. *SIGNIFICANTE (P = 0,03).	56
FIGURA 18. COMPARAÇÃO DO CONTEÚDO AQUOSO DE ÁGUA NA PELE (HIDRATAÇÃO) ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E GRUPO DIABÉTICO NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE	56
FIGURA 19. COMPARAÇÃO DO CONTEÚDO AQUOSO DE ÁGUA NA PELE (HIDRATAÇÃO) ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E GRUPO DIABÉTICO	

NA REGIÃO PERIORBITAL DA FACE.....	57
FIGURA 20. COMPARAÇÃO DA COLORAÇÃO DA PELE ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E GRUPO DIABÉTICO NA REGIÃO PERIORBITAL (A) E NASOLABIAL (B) DA FACE. *SIGNIFICANTE (P = 0.04 E P = 0.02, RESPECTIVAMENTE).....	57
FIGURA 21. COMPARAÇÃO ENTRE VOLUME, ÁREA E PROFUNDIDADE DAS RUGAS NA REGIÃO PERIORBITAL (A, B, C) ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E DIABÉTICO E PROFUNDIDADE NA REGIÃO NASOLABIAL (D) DA FACE. SIGNIFICANTE (**P = 0.0002; **P = 0.005, *P = 0.0235).....	58
FIGURA 22. COMPARAÇÃO DO PARÂMETRO DE PIXELS HIPOCOGÊNICO ENTRE OS GRUPOS COM PARTICIPANTES SAUDÁVEIS E DIABÉTICOS NA REGIÃO NASOLABIAL ANALISADA. MAIORES VALORES PIXELS HIPOCOGENICOS INDICA MAIORES ALTERAÇÕES NA DERME. *SIGNIFICANTE (P=0.04).....	59
FIGURA 23. AVALIAÇÃO DA RAZÃO DA ECOGENICIDADE DA DERME - NÚMERO DE PIXELS HIPOCOGENICOS/ NÚMERO DE PIXELS TOTAIS ENTRE OS GRUPOS COM PARTICIPANTES SAUDÁVEIS E DIABÉTICOS NA REGIÃO NASOLABIAL. DA FACE. * SIGNIFICANTE (P=0.04).	59
FIGURA 24. COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO R5 – ELASTICIDADE DA PELE (RETRAÇÃO IMEDIATA/ DISTENSÃO IMEDIATA - Ur/UE) DA REGIÃO NASOLABIAL ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E DIABÉTICO *** SIGNIFICANTE (P=0.0002).	60
FIGURA 25. IMAGENS REOREPRESENTATIVAS OBTIDAS PELO MCR – AS SETAS INDICAM A PRESENÇA DE COLÁGENO GROSSEIRO E AMONTOADO NO GRUPO DIABÉTICO (A) E A PRESENÇA DE COLÁGENO RETICULADO NO GRUPO SAUDÁVEL (B).	61
FIGURA 26. IMAGENS REPRESENTATIVA OBTIDAS PELO MCR DA REGIÃO DE JUNÇÃO DERMA-EPIDÉRMICA NO GRUPO DIABÉTICO (A) E NO GRUPO SAUDÁVEL (B). AS SETAS EVIDENCIAM A PRESENÇA DAS PÁPILAS POLICÍCLICAS EM MAIOR QUANTIDADE NO GRUPO DIABÉTICO DO QUE NO GRUPO SAUDÁVEL. Z=126 µM	61
FIGURA 27. COMPARAÇÃO DA PROFUNDIDADE DA PÁPILA DÉRMICA ENTRE O GRUPO SAUDÁVEL E DIABÉTICO. SIGNIFICANTE (*P=0.03).....	62
FIGURA 28. CONTEÚDO AQUOSO DO ESTRATO CÓRNEO DA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V01 S - O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS	62
FIGURA 29. DISTRIBUIÇÃO DA HIDRATAÇÃO DA SUPERFÍCIE DA PELE REPRESENTADOS PELOS ÍNDICES GRAY INDEX T E MGL, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS	63
FIGURA 30. IMAGEM REPRESENTATIVA DA TOPOGRAFIA DA DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA NA SUPERFÍCIE DA PELE DAS PARTICIPANTES DE PESQUISA DIABÉTICAS NO TEMPO BASAL (A), APÓS 45 DIAS DE USO DO PRODUTO (B) E APÓS 90 DIAS (C).....	65
FIGURA 31. IMAGEM REPRESENTATIVA DA TOPOGRAFIA DA DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA NA SUPERFÍCIE DA PELE DAS PARTICIPANTES DE PESQUISA SAUDÁVEIS NO TEMPO BASAL (A), APÓS 45 DIAS DE USO DO PRODUTO (B) E APÓS 90 DIAS (C).	65
FIGURA 32. PERDA TRANSEPIDÉRMICA DE ÁGUA NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS.....	66
FIGURA 33. AVALIAÇÃO DO PH DA PELE NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS.....	66
FIGURA 34. AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO SER, QUE INDICA A RUGOSIDADE DAPELE (A), NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SESC (B), QUE INDICA A DESCAMAÇÃO DA PELE, SESM, QUE INDICA A MACIEZ DA PELE (C) E SEW, QUE AVALIA AS RUGAS PRESENTES NA PELE (D) NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, O RUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS.....	67

- FIGURA 35.** RELAÇÃO DO NÚMERO DE PIXELS HIPOECOGÊNICOS NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, O GRUPO DIABÉTICO, QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS. SIGNIFICANTE (** $p=0.0414$). MAIORES VALORES PIXELS HIPOECOGÊNICOS MOSTRA MAIS DANOS NA PELE.....68
- FIGURA 36.** AVALIAÇÃO DA ECOGENICIDADE DA PELE EM RELAÇÃO DO NÚMERO DE PIXELS HIPOECOGÊNICOS PELO NÚMERO DE PIXELS TOTAIS, NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS. SIGNIFICANTE (** $p=0.0070$). 69
- FIGURA 37.** ESPESSURA DA DERME EM MILÍMETROS (MM) NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, O GRUPO DIABÉTICO, QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS69
- FIGURA 38.** IMAGEM DO ULTRASSOM DE ALTA FREQUÊNCIA NA REGIÃO NASOLABIAL DAS PARTICIPANTES DO ESTUDO DIABÉTICAS NO TEMPO INICIAL (A), APÓS 45 DIAS (B) E APÓS 90 DIAS (C) DE USO DA FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DOS EXTRATOS.70
- FIGURA 39.** AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO R0, QUE INDICA A DISTENSÃO TOTAL DA PELE (A), R1, QUE INDICA A DEFORMAÇÃO RESIDUAL (B), R2, QUE INDICA A VISCOELASTICIDADE (C), R5, QUE INDICA A ELASTICIDADE NET (D), R6, QUE INDICA A PORÇÃO DA VISCOELASTICIDADE (E) E R7, QUE INDICA A ELASTICIDADE BIOLÓGICA DA PELE (F) NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V01 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V01 D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS.....71
- FIGURA 40.** CONTEÚDO AQUOSO DO EXTRATO CÓRNEO DA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA ($p=0.0175$)..... 72
- FIGURA 41.** DISTRIBUIÇÃO DA HIDRATAÇÃO DA SUPERFÍCIE DA PELE REPRESENTADOS PELOS ÍNDICES GRAY INDEX T E MGL, SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O EXTRATO DE ALGA VERMELHA73
- FIGURA 42.** IMAGEM REPRESENTATIVA DA TOPOGRAFIA DA DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA NA SUPERFÍCIE DA PELE DAS PARTICIPANTES DE PESQUISA DIABÉTICAS NO TEMPO BASAL (A), APÓS 45 DIAS DE USO DO PRODUTO (B) E APÓS 90 DIAS (C)..... 73
- FIGURA 43.** PERDA TRANSEPIDÉRMICA DE ÁGUA NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O EXTRATO DE ALGA VERMELHA74
- FIGURA 44.** AVALIAÇÃO DO PH DA PELE NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA74
- FIGURA 45.** AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO SER, QUE INDICA A RUGOSIDADE (A), SESC, QUE INDICA A DESCAMAÇÃO (B), SESM, QUE INDICA A MACIEZ (C) E SEW, QUE AVALIA AS RUGAS (D) NA PELE SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA.....75
- FIGURA 46.** RELAÇÃO DO NÚMERO DE PIXELS HIPOECOGÊNICOS NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO, QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O EXTRATO DE ALGA VERMELHA. SIGNIFICANTE (** $p=0.0001$). MAIORES VALORES PIXELS HIPOECOGÊNICOS MOSTRA MAIS DANOS NA PELE76
- FIGURA 47.** AVALIAÇÃO DA ECOGENICIDADE DA PELE EM RELAÇÃO DO NÚMERO DE PIXELS HIPOECOGÊNICOS PELO NÚMERO DE PIXELS TOTAIS, NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO COM O EXTRATO DE ALGA VERMELHA. SIGNIFICANTE (** $p=0.0045$; *** $p<0.0001$). 77
- FIGURA 48.** ESPESSURA DA DERME EM MILÍMETROS (MM) NA REGIÃO NASOLABIAL FACE SENDO D, O GRUPO DIABÉTICO, QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA77
- FIGURA 49.** IMAGEM DO ULTRASSOM DE ALTA FREQUÊNCIA NA REGIÃO NASOLABIAL DAS PARTICIPANTES DO ESTUDO DIABÉTICAS NO TEMPO INICIAL (A), APÓS 45 DIAS (B) E APÓS 90 DIAS (C) DE USO DA FORMULAÇÃO CONTENDO O EXTRATO DE ALGA

VERMELHA.....	78
FIGURA 50. AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO R0, QUE INDICA A DISTENSÃO TOTAL DA PELE (A), R1, QUE INDICA A DEFORMAÇÃO RESIDUAL (B), R2, QUE INDICA A VISCOELASTICIDADE (C), R5, QUE INDICA A ELASTICIDADE NET (D), R6, QUE INDICA A PORÇÃO DA VISCOELASTICIDADE (E) E PARÂMETRO R7, QUE INDICA A ELASTICIDADE BIOLÓGICA DA PELE, NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO D O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO CONTENDO O ATIVO DE ALGA VERMELHA.....	79
FIGURA 51. CONTEÚDO AQUOSO DO ESTRATO CÓRNEO DA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V03 S - O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO. SIGNIFICANTE (*P=0.0241; ***P=0.0002).	80
FIGURA 52. DISTRIBUIÇÃO DA HIDRATAÇÃO DA SUPERFÍCIE DA PELE REPRESENTADOS PELOS ÍNDICES GRAY INDEX T E MGL, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO	81
FIGURA 53. IMAGEM REPRESENTATIVA DA TOPOGRAFIA DA DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA NA SUPERFÍCIE DA PELE DAS PARTICIPANTES DE PESQUISA DIABÉTICAS NO TEMPO BASAL (A), APÓS 45 DIAS DE USO DO PRODUTO (B) E APÓS 90 DIAS (C).....	81
FIGURA 54. IMAGEM REPRESENTATIVA DA TOPOGRAFIA DA DISTRIBUIÇÃO DA ÁGUA NA SUPERFÍCIE DA PELE DAS PARTICIPANTES DE PESQUISA SAUDÁVEIS NO TEMPO BASAL (A), APÓS 45 DIAS DE USO DO PRODUTO (B) E APÓS 90 DIAS (C).	81
FIGURA 55. PERDA TRANSEPIDÉRMICA DE ÁGUA NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO.....	83
FIGURA 56. AVALIAÇÃO DO PH DA PELE NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO	83
FIGURA 57. AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO SER, QUE INDICA A RUGOSIDADE DA PELE (A), SESC, QUE INDICA A DESCAMAÇÃO (B), SESM, QUE INDICA A MACIEZ (C) E SEW (D) QUE AVALIA AS RUGAS PRESENTES DA PELE, NA REGIÃO NASOLABIAL DA FACE, SENDO V03 O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO.....	84
FIGURA 58. RELAÇÃO DO NÚMERO DE PIXELS HIPOECOGÊNICOS NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, OGRUPO DIABÉTICO, QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO. MAIORES VALORES PIXELS HIPOECOGÊNICOS MOSTRA MAIS DANOS NA PELE	85
FIGURA 59. AVALIAÇÃO DA ECOGENICIDADE DA PELE EM RELAÇÃO DO NÚMERO DE PIXELS ECOGÊNICOS PELO NÚMERO DE PIXELS TOTAIS, NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, O GRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO.....	86
FIGURA 60. ESPESSURA DA DERME EM MILÍMETROS (MM) NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, OGRUPO DIABÉTICO, QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO.....	86
FIGURA 61. IMAGEM DO ULTRASSOM DE ALTA FREQUÊNCIA NA REGIÃO NASOLABIAL DAS PARTICIPANTES DO ESTUDO DIABÉTICAS NO TEMPO INICIAL (A), APÓS 45 DIAS (B) E APÓS 90 DIAS (C) DE USO DA FORMULAÇÃO VEÍCULO.....	87
FIGURA 62. AVALIAÇÃO DO PARÂMETRO R0, QUE INDICA A DISTENSÃO TOTAL DA PELE (A); R1, QUE INDICA A DEFORMAÇÃO RESIDUAL (B); R2, QUE INDICA A VISCOELASTICIDADE (C); R5, QUE INDICA A ELASTICIDADE NET (D); R6, QUE INDICA A PORÇÃO DA VISCOELASTICIDADE (E) E R7, QUE INDICA A ELASTICIDADE BIOLÓGICA (F) NA REGIÃO NASOLABIAL FACE, SENDO V03 S, O GRUPO SAUDÁVEL E V03 D, OGRUPO DIABÉTICO QUE UTILIZOU A FORMULAÇÃO VEÍCULO	88
FIGURA 63. AVALIAÇÃO POR ESCORE DA QUALIDADE DO COLÁGENO NAS PARTICIPANTES DE ESTUDO SAUDÁVEIS E DIABÉTICAS, NO GRUPO QUE UTILIZOU POR 90 DIAS A FORMULAÇÃO CONTENDO ASSOCIAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS (P=0.0043)	89
FIGURA 64. IMAGEM DO MRC DO COLÁGENO DAS PARTICIPANTES DE ESTUDO DIABÉTICAS SENDO (A), O TEMPO INICIAL ANTES DO USO DA FORMULAÇÃO E (B), APÓS 90 DIAS DO ESTUDO. O CÍRCULO REPRESENTA O COLÁGENO DISFUNCIONAL, AMORFO E	

GROSSEIRO, E AS SETAS MOSTRAM A MELHORA VISUAL DO COLÁGENO COM O USO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS, NÃO APARENTANDO HIPOREFLEXIVO	90
FIGURA 65. IMAGEM MCR DA JUNÇÃO DERMEEPIDÉRMICA, ONDE O CÍRCULO EM A MOSTRA A PRESENÇA DE MÚLTIPLAS PAPILAS POLICÍCLICAS E B, UMA PAPILA MAIS DEFINIDA DEVIDO AO AUMENTO DA PROFUNDIDADE DAS PAPILAS.....	90
FIGURA 66. AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DE MCR DO BRILHO INTERQUERATINÓCITOS NO TEMPO INICIAL (A) DO ESTUDO E APÓS 90 DIAS (B) COM O USO DA FORMULAÇÃO ACRESCIDA COM AMAS SUBSTAÂNCIAS ATIVAS.....	91
FIGURA 67. AVALIAÇÃO POR ESCORE DA QUALIDADE DO COLÁGENO NAS PARTICIPANTES DE ESTUDO DIABÉTICAS, NO GRUPO QUE UTILIZOU POR 90 DIAS A FORMULAÇÃO VEÍCULO	92
FIGURA 68. IMAGEM DO MRC DO COLÁGENO, REPRESENTADO PELAS SETAS, DAS PARTICIPANTES DE ESTUDO DIABÉTICAS SENDO (A), O TEMPO INICIAL ANTES DO USO DA FORMULAÇÃO E (B), APÓS 90 DIAS DO ESTUDO. NO CÍRCULO DESTACA A PRESENÇA DE UMA PAPILA DÉRMICA REGULAR (A), E APÓS 90 DIAS PODE-SE PERCEBER A PRESENÇA DE PAPILAS POLICÍCLICAS (B).	92
FIGURA 69. AVALIAÇÃO DAS IMAGENS DE MCR DO BRILHO INTERQUERATINÓCITOS NO TEMPO INICIAL (A) DO ESTUDO E APÓS 90 DIAS (B) COM O USO DA FORMULAÇÃO ACRESCIDA COM AMAS SUBSTAÂNCIAS ATIVAS.....	93
FIGURA 70. AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO SENSORIAL IMEDIATO DAS TRÊS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS: V01, ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS; V02, ACRESCIDO DE EXTRATO DE ALGA VERMELHA E V03 VEÍCULO.....	95
FIGURA 71. AVALIAÇÃO DA PERCEPÇÃO SENSORIAL APÓS 5 MINUTOS DE APLICAÇÃO DAS TRÊS FORMULAÇÕES OBTIDAS: V01, ASSOCIAÇÃO DE EXTRATOS; V02, ACRESCIDO DE EXTRATO DE ALGA VERMELHA E V03 VEÍCULO	95
FIGURA 72. AVALIAÇÃO DA ESCOLHA DE QUAL FORMULAÇÃO AGRADOU MAIS AS PARTICIPANTES DE PESQUISA.....	96
FIGURA 73. PESQUISA DE INTENÇÃO DE COMPRA DA FORMULAÇÃO	96

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. MATÉRIAS PRIMAS E SUAS CONCENTRAÇÕES PARA O DESENVOLVIMENTO DA FORMULAÇÃO DE GEL CREME	36
TABELA 2. AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PH DA FORMULAÇÃO GEL CREME VEÍCULO EM TEMPERATURA AMBIENTE, DE 45°C E DE 5°C, RESPECTIVAMENTE.....	47
TABELA 3. AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PH DA FORMULAÇÃO GEL CREME CONTENDO O SUBSTÂNCIA ATIVA DE ALGA VERMELHA EM TEMPERATURA AMBIENTE, 45°C E DE 5°C, RESPECTIVAMENTE	48
TABELA 4. AVALIAÇÃO DA VARIAÇÃO DO PH DA FORMULAÇÃO GEL CREME CONTENDO A ASSOCIAÇÃO DE SUBSTÂNCIA ATIVA DE ALGA VERMELHA E SEMENTE DE GIRASSOL EM TEMPERATURA AMBIENTE, DE 45°C E DE 5°C, RESPECTIVAMENTE	48
TABELA 5. COMPARAÇÃO DOS VALORES OBTIDOS NA ANÁLISE DE ESPALHABILIDADE ENTRE AS FORMULAÇÕES DESENVOLVIDAS.....	49
TABELA 6. ESPESSURA DAS CAMADAS DA EPIDERME DAS PARTICIPANTES DIABÉTICAS DO ESTUDO ANTES (BASAL) E APÓS 90 DIAS DE APLICAÇÃO DAS FORMULAÇÕES VEÍCULO E COM ASSOCIAÇÃO DE SUBSTÂNCIAS ATIVAS. (* SIGNIFICANTE EM RELAÇÃO AO VALOR BASAL – T0, P<0,05).	92

LISTA DE SÍMBOLOS

°C

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGE	Advanced glycation end products
INCI	International Nomenclature of Cosmetic Ingredients
MCR	Microscopia Confocal de Reflexão
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2

SUMÁRIO

RESUMO	I
ABSTRACT	II
LISTA DE FIGURAS	III
LISTA DE TABELAS.....	VIII
LISTA DE SÍMBOLOS.....	X
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	IX
1 INTRODUÇÃO.....	22
2 REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1 PELE E O PROCESSO DE GLICAÇÃO.....	25
2.2 EXTRATOS ANTIGLICANTES DE ORIGEM NATURAL EM PRODUTOS COSMÉTICOS	27
2.3 DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS.....	28
2.4 AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA CLÍNICA DE FORMULAÇÕES COSMÉTICAS	30
3 OBJETIVO.....	34
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	36
4.1. PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES	36
4.1.1 <i>Desenvolvimento das formulações.....</i>	36
4.1.2 <i>Testes preliminares de estabilidade</i>	36
4.1.3 <i>Determinação do perfil de textura das formulações.....</i>	37
4.1.4 <i>Avaliação do comportamento reológico das formulações gel creme</i>	37
4.2 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38
4.2.1 <i>Triagem das participantes.....</i>	38
4.2.2 <i>Instrumentação – Técnicas de biofísica e análise de imagem.....</i>	39
4.2.2.1 Determinação do microrrelevo cutâneo	39
4.2.2.2 Avaliação das características colorimétricas da pele	39
4.2.2.3 Determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo	40
4.2.2.4 Determinação da perda transepidérmica de água (TEWL).....	40
4.2.2.5 Determinação da distribuição da hidratação da superfície da pele.....	40
4.2.2.6 Avaliação linhas, rugas e homogeneidade na textura da pele	41
4.2.2.7 Avaliação das características da derme por ultrassom de altafrequência.....	41
4.2.2.8 Avaliação das propriedades mecânicas da pele - viscoelasticidade	41
4.2.2.9 Avaliação das características morfológicas e estruturais da pele.....	42
4.2.3 <i>Avaliação da caracterização da pele saudável e pele diabética</i>	42
4.2.4 <i>Estudo clínico das formulações desenvolvidas a longo prazo.....</i>	43

4.2.5	<i>Avaliação sensorial das formulações, percepção de eficácia da formulação e intenção de compra ..</i>	44
4.3	ANÁLISE ESTATÍSTICA E APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	44
5	RESULTADOS.....	47
5.1	PESQUISA E DESENVOLVIMENTO DAS FORMULAÇÕES	47
5.1.1	<i>Desenvolvimento das formulações.....</i>	47
5.1.1.1	Testes preliminares de estabilidade	47
5.1.1.2	Determinação do perfil de textura das formulações	48
5.1.1.3	Avaliação do comportamento reológico das formulações gel creme.....	49
5.2	CARACTERIZAÇÃO PELE SAUDÁVEL E PELE DIABÉTICA	54
5.2.1	<i>Determinação da perda transepidérmica da água –TEWL</i>	54
5.2.2	<i>Determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo.....</i>	55
5.2.3	<i>Avaliação da coloração da pele.....</i>	56
5.2.4	<i>Avaliação dos parâmetros de volume, área e profundidade das rugas da pele por imagens de alta resolução</i>	57
5.2.5	<i>Avaliação das características da derme por ultrassom de alta frequência.....</i>	57
5.2.6	<i>Avaliação das propriedades mecânicas da pele – viscoelasticidade.....</i>	58
5.2.7	<i>Avaliação das características morfológicas e estruturais da pele.....</i>	59
5.3	AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS A LONGO PRAZO DO GRUPO V01	61
5.3.1	<i>Determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo.....</i>	61
5.3.2	<i>Determinação da distribuição da hidratação da superfície da pele.....</i>	62
5.3.3	<i>Determinação da perda transepidérmica de água (TEWL).....</i>	63
5.3.4	<i>Determinação do pH da pele.....</i>	64
5.3.5	<i>Determinação do microrrelevo cutâneo.....</i>	65
5.3.6	<i>Avaliação das características da derme por ultrassom de alta frequência.....</i>	65
5.3.7	<i>Avaliação das propriedades mecânicas da pele – viscoelasticidade.....</i>	68
5.4	AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS A LONGO PRAZO DO GRUPO V02.....	69
5.4.1	<i>Determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo.....</i>	69
5.4.2	<i>Determinação da distribuição da hidratação da superfície da pele</i>	70
5.4.3	<i>Determinação da perda transepidérmica da água (TEWL).....</i>	71
5.4.4	<i>Determinação do pH da pele.....</i>	72
5.4.5	<i>Determinação microrrelevo cutâneo.....</i>	73
5.4.6	<i>Avaliação das características da derme por ultrassom de alta frequência.....</i>	73
5.4.7	<i>Avaliação das propriedades mecânicas da pele - viscoelasticidade.....</i>	76
5.5	AVALIAÇÃO DOS EFEITOS CLÍNICOS A LONGO PRAZO DO GRUPO V03	77
5.5.1	<i>Determinação do conteúdo aquoso do estrato córneo.....</i>	77
5.5.2	<i>Determinação da distribuição da hidratação da superfície da pele.....</i>	78
5.5.3	<i>Determinação da perda transepidérmica da água (TEWL).....</i>	80

5.5.4	<i>Determinação do pH da pele</i>	81
5.5.5	<i>Determinação do microrrelevo cutâneo</i>	82
5.5.7	<i>Avaliação das propriedades mecânicas da pele – viscoelasticidade</i>	85
5.6	ANÁLISE DA MORFOLOGIA CELULAR POR MICROSCOPIA DE REFLECTÂNCIA A LASER	86
5.7	AValiação SENSORIAL DAS FORMULAÇÕES, PERCEPÇÃO DE EFICÁCIA DA FORMULAÇÃO E INTENÇÃO DE COMPRA	92
6	DISCUSSÃO	96
7	CONCLUSÃO	25
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
9	ANEXOS	115

1. INTRODUÇÃO

No envelhecimento, o exossoma está diretamente relacionado com a poluição, radiação solar, fumo, temperatura, alimentação, nível de estresse, falta de sono e fadiga (MISRA, 2020). O envelhecimento intrínseco é representado por alterações na estrutura da pele, alterações bioquímicas, redução da proliferação celular e outros (TOBIN, 2017). A consequência do envelhecimento cutâneo fisiológico é perceptível pois há um afinamento da epiderme e a capacidade de renovação celular é reduzida. Há um afrouxamento da junção dermoepidérmica, bem como, uma desorganização das fibras colágenas da derme (BOISMAL et al., 2020)

O processo de envelhecimento intrínseco pode ocorrer por processos de oxidação que resultam na formação e liberação de radicais livres responsáveis por causar danos ao DNA e pelo processo de glicação. O processo de glicação é derivado de uma reação aminocarbonílica não enzimática estruturada a partir de interações entre açúcares e proteínas reduzidos (MARTIN et al., 2016). Esses processos acontecem de forma mais intensa e rápida em situações de hiperglicemia, que ocorre em pessoas com Diabetes Mellitus (TOBIN, 2017).

Dessa forma, as complicações cutâneas são comuns em indivíduos com diabetes, uma vez que, a insulina é tida como um fator de crescimento para os queratinócitos cultivados e sua importância para na proliferação, migração e diferenciação destes acarretam fenótipos malformados de queratinócitos em pessoas diabéticas. Por isso, há a suposição que a anormalidade da proliferação e diferenciação dos queratinócitos na epiderme de indivíduos com diabetes perturba a função do estrato córneo. Com isso, há a hipótese é que a hiperglicemia este relacionada a perda de função da insulina em pacientes com Diabetes Mellitus resultando em um estado de hidratação reduzido do estrato córneo juntamente com a diminuição da atividade das glândulas sebáceas (SEIRAFI et al. 2009).

Os produtos de glicação avançada - AGEs são encontrados em vários tipos de tecidos durante o envelhecimento, como nos músculos vasculares esqueléticos e lisos, nas membranas basais e no colágeno articular, entre outros (GKOGKOLOU & BÖHM, 2012). Os AGEs endógenos são formados mais rapidamente em pessoas que têm Diabetes, devido à alta concentração de açúcar circulante no sangue, que gera maior degradação no colágeno e, conseqüentemente, os sinais de envelhecimento são mais perceptíveis e acentuados.

Na pele que apresenta os AGEs são encontradas variações na homeostase de funcionamento da barreira cutânea. Os portadores de diabetes apresentam um decréscimo na hidratação do estrato córneo, uma demora maior no tempo de recuperação da pele após alguma lesão, diminuição da síntese lipídica e uma diminuição da microbiota (GHADIALLY et al., 1996; CHOI et al., 2007; PARK et al., 2011).

Assim, as propostas de produtos anti-AGE estão sendo estudadas na área farmacêutica e cosmética, com o objetivo de desenvolver novos compostos com características anti envelhecimento (GKOGKOLOU & BÖHM,2012). A deposição dos produtos AGEs na pele é observado com uma significância muito maior em pessoas diabéticas quando comparadas com pessoas saudáveis (MAKRANTONAKI et al., 2016) o que faz com que esse grupo seja alvo de interesse em estudos de avaliação da eficácia de produtos dermocosméticos com aplicação de substâncias ativas com atividade antiglicantes, sendo assim, um bom alvo para a realização de estudos clínicos relacionados ao processo de glicação utilizando técnicas não invasivas.

Nesse contexto, estudos clínicos por medidas instrumentais não invasivas, como as técnicas avançadas de biofísica e imagem da pele, na pele de portadores de diabetes são de grande valia para a avaliação de alterações cutâneas decorrentes do processo de glicação, bem como para a avaliação da eficácia de antiglicantes tópicos.

7. CONCLUSÃO

As formulações desenvolvidas foram estáveis de acordo com os testes de estabilidade acelerada e no acompanhamento no período de 3 meses. Não possuiu nenhuma alteração organolépticas de cor e odor, e seu pH manteve-se estável.

O perfil de textura das formulações ajudou na análise de parâmetros espalhabilidade, work of shear, viscosidade, entre outros para definir qual formulação seria utilizada ao longo do estudo. A análise sensorial ajuda a prever a aceitabilidade das mesmas pelas participantes do estudo de, como descrito nos estudos anteriores do grupo

O estudo de caracterização da pele mostrou sinais de envelhecimento mais predominantes na pele dos participantes do estudo portadores de diabetes quando comparado com a pele do grupo dos participantes saudáveis, mesmo sendo da mesma faixa etária.

De acordo com os resultados estudo clínico, as formulações desenvolvidas a base dos extratos antiglicantes objeto de estudo foram eficazes na melhora das condições gerais da pele de portadores de diabetes, sendo que a formulação que continha apenas o antiglicante, alga vermelha *Hypnea musciformis* mostrou resultados mais pronunciados, principalmente em relação ao aumento da densidade dérmica. Além disso, os resultados obtidos pelas imagens de MCR na caracterização evidenciou as diferenças na morfologia entre a pele saudável e diabético, apresentando alterações principalmente no colágeno. No estudo clínico, o MCR ajudou a mostrar a melhora morfológica do colágeno no grupo V02 após os 3 meses de tratamento e outras alterações como espessura da derme e profundidade da papila.

Por fim, podemos analisar que as substâncias ativas antiglicantes *Helianthus Annus* e principalmente a *Hypnea musciformis*, podem ser uma opção inovadora para o desenvolvimento de formulações antiglicação que tenha a finalidade de melhorar as alterações da barreira cutânea, bem como, diminuir os sinais de envelhecimento.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Almeida-Cincotto, M.G.J.; Chirar, B.G.; Cicarellil, R. M.B. FM. Avaliação do potencial citotóxico e do potencial em estimular a biossíntese de colágeno de extrato de folhas de *Morus nigra* L. em cultura celular. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 37, ago. 2016.

Ali, S. M. *In-vivo Confocal Raman Spectroscopic Imaging of the Human Skin Extracellular Matrix Degradation due to Accumulated Intrinsic and Extrinsic Aging*. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, 2020,. doi:10.1111/phpp.12623

Al-Mutairi N, Zaki A, Sharma AK et al. Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. Study from Farwaniya Hospital, Kuwait. **Med Princ Pract** 2006; 15:427–30

Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of Ne -Carboxymethyllysine as a degradation product of fructoselysine in glycated protein. **J. Biol Chem** 1986;261:4889–4894.

Avery NC, Sims TJ, Bailey AJ. quantitative determination of collagen cross-links. **Methods Mol Biol** 2009;522:103-2.

Bayliss MT, Bijlsma JWJ, Floris PJG, Lafeber, Johan M. Tekoppele. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. **Biochem. J** 2000;350:381–387.

Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Review Mechanisms of maturation and ageing of collagen. 106;1998:1–56.

Baynes JW, Monnier VM. The Maillard Reaction in Ageing, **Diabetes, and Nutrition**. Alan R. Liss. New York 1989.

Bayliss MT, Bijlsma JWJ, Floris PJG, Lafeber, Johan M. Tekoppele. Age-related accumulation of Maillard reaction products in human articular cartilage collagen. **Biochem. J** 2000;350:381–387.

Behm B, Schreml S, Landthaler P, et al. Skin signs in diabetes mellitus. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. 2012; 26 (10): 1203-1211

Boismal, Françoise, et al. "Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies." **Medecine Sciences: M/S** 36.12 (2020): 1163-1172.

Boer M, Duchnik E, Maleszka R et al. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. **Postepy Dermatol Alergol** 2016; 33:1–5.

Campos, Patrícia MBG Maia, Maísa Oliveira de Melo, and Daiane Garcia Mercurio. "Assessment of Skin Photoaging with Reflectance Confocal Microscopy." **Daily Routine in Cosmetic Dermatology** (2017): 57.

Caspers PJ, Lucassen GW, Wolthuis R, Bruining HA, Puppels GJ. In vitro and in vivo Raman spectroscopy of human skin. **Biospectroscopy** 1998;4:S31–S39.

Cerami A, Vlassara H, Brownlee M. Glucose and Aging. **Sci. Am** 1987;256:82–88.

Cinotti, E., et al. "Structural skin changes in elderly people investigated by reflectance confocal microscopy." **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology** 34.11 (2020):

2652-2658.

Coelho, KD.; Paim, CS.; Deuschle, RA. N.. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade e capacidade antioxidante de uma formulação em gel contendo o extrato das folhas de goiabeira (*Psidium guajava* L.). **Revista Biomotriz**, -, v. 1, n. 1, p.136-155, jul. 2016.

Choi EH,Man MQ,XuPetal.JInvestDerma- tol 2007: 127: 2847–2856.

Danby, F. William. "Nutrition and aging skin: sugar and glycation." **Clinics in dermatology** 28.4 (2010): 409-411.

Daniel S, Reto M, Mibelle AG. Collagen Glycation and Skin Aging . **Cosmetics Cosmetics and Toiletries** Manufacture Worldwide 2002:118 –124.

Daniel, Schmid, et al. "Collagen glycation and skin aging." **Cosmetics and Toiletries Manufacture Worldwide** (2002).

de Souza Freitas, Anna Júlia, et al. "Identificação de portadores de diabetes mellitus tipo 2 e incentivo as mudanças no estilo de vida." **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management** 16.3 (2020).

Dearlove RP, Greenspan P, Hartle DK, Swanson RB, Hargrove JL. Inhibition of protein glycation by extracts of culinary herbs and spices. **J Med Food** 2008;11:275-81.

Dunn J. Oxidation of glycation proteins: age-dependent accumulation of N- (carboxylmethyl)lysine in lens proteins. **Biochemistry** 1989;28:9464-9468.

Fossa Shirata, M. M., G. A. D. Alves, and P. M. B. G. Maia Campos. "Photoageing-related skin changes in different age groups: a clinical evaluation by biophysical and imaging techniques." **International journal of cosmetic science** 41.3 (2019): 265-273.

Gaar, Jakob, Rafea Naffa, and Margaret Brimble. "Enzymatic and non-enzymatic crosslinks found in collagen and elastin and their chemical synthesis." **Organic Chemistry Frontiers** 7.18 (2020): 2789-2814.

Gaspar, L. R., et al. "Evaluation of dermatological effects of cosmetic formulations containing **Saccharomyces cerevisiae extract and vitamins.**" **Food and chemical toxicology** 46.11 (2008): 3493-3500.

Gary J. Fisher, Quan. T, Purohit. T, Shao. Y, Cho. MK, He. T, Varani. J, Kang. S, Voorhees. JJ, Pathol .AJ. Collagen Fragmentation Promotes Oxidative Stress and Elevates Matrix Metalloproteinase-1 in Fibroblasts in Aged Human Skin Jan 2009;174(1):101–114.

Gianeti, MD.; Mercurio, DG.; Maia Campos, PMBG. The use of green tea extract in cosmetic formulations: not only an antioxidant active ingredient. **Dermatologic Therapy**, v. 26, p. 267-271, 2013.

Ghadially R, Brown B E, Hanley K et al. **J Invest Dermatol** 1996: 106: 1064–1069.

Greenwood AM. A study of the skin in five hundred cases of diabetes. **JAMA** 1927; 89 : 774–6

Gkogkolou, Paraskevi, and Markus Böhm. "Advanced glycation end products: key players in skin

aging?." *Dermato-endocrinology* 4.3 (2012): 259-270.

Infante, VHP, Calixto, LS, PATRÍCIA MBG CAMPOS. "Propriedades físico mecânicas de formulações típicas à base de diferentes polímeros." (2019).

Kobayashi T, Glatz M, Horiuchi K, Kawasaki H, Akiyama H, Kaplan DH, et al. Dysbiosis and *Staphylococcus aureus* colonization drives inflammation in atopic dermatitis. *Immunity* 2015;42:756–66. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.03.014>.

Kurtalic, Nermina, Sadat Kurtalic, and Eldina Malkic Salihbegovic. "Skin Changes in Patients with Diabetes Melitus Type 2 and their Impact on Quality of Life." *Materia Socio-Medica* 32.4 (2020): 283.

Lai CCK, Md Nor N, Kamaruddin NA, Jamil A, Safian N. Comparison of transepidermal water loss and skin hydration in diabetics and nondiabetics. *Clin Exp Dermatol*. 2021 Jan;46(1):58-64. doi: 10.1111/ced.14363. Epub 2020 Sep 30. PMID: 32619023.

Langton, Abigail K., et al. "A new wrinkle on old skin: the role of elastic fibres in skin ageing." *International journal of cosmetic science* 32.5 (2010): 330-339.

Langton, Abigail K., et al. "A new wrinkle on old skin: the role of elastic fibres in skin ageing." *International journal of cosmetic science* 32.5 (2010): 330-339.

Leite M.G.A.; Maia Campos P.M.B.G. Correlations between sebaceous glands activity and porphyrins in the oily skin and hair and immediate effects of dermocosmetic formulations. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 00, p. 1–7, 2020.

Lechner A, Akdeniz M, Tomova-Simitchieva T, Bobbert T, Moga A, Lachmann N, et al. Comparing skin characteristics and molecular markers of xerotic foot skin between diabetic and non-diabetic subjects: an exploratory study. *J Tissue Viability* 2019;28:200–9. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2019.09.004>.

Legiawati, Lili, et al. "Oral and Topical *Centella asiatica* in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Dry Skin: A Three-Arm Prospective Randomized Double-Blind Controlled Trial." *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2020 (2020).

Leveque, Jean Luc, and Bernard Querleux. "SkinChip®, a new tool for investigating the skin surface in vivo." *Skin Research and Technology* 9.4 (2003): 343-347.

Lima AL, Illing T, Schliemann S, et al. Cutaneous Manifestations of Diabetes Mellitus: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:541-553.

Liu Y, Sebastian B, Liu B, Zhang Y, Fissel JA, Pan B, et al. Sensory and autonomic function and structure in footpads of a diabetic mouse model. *Sci Rep* 2017;7:41401. <https://doi.org/10.1038/srep41401>.

Lipsky BA, Senneville E´, Abbas ZG, Arago´ n-Sa´ nchez J, Diggle M, Embil JM, et al. Guidelines at the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36:e3280. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3280>.

Longo C, DE PACE B, et al. Proposal for an in vivo histopathologic scoring system for skin aging by means of confocal microscopy. *Skin Res Technol* 2013; 19:e167-173.

Longo C, et al. "Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means

of confocal microscopy." *Journal of the American Academy of Dermatology* 68.3 2013: e73-e82.

Longo, CIA.; Beretti, F.; Cesanaro, AM.; PELLACANI, G. Skin aging: in vivo microscopic assessment of epidermal and dermal changes by means of confocal microscopy. **J Am Acad Dermatol**, v.13, 2011.

Lu, Y. F., et al. "Effects and mechanism of *Lactococcus lactis* thermo-sensitive hydrogel on the wound healing of full-thickness skin defects in diabetic mice." *Zhonghua Shao Shang za zhi= Zhonghua Shaoshang Zazhi= Chinese Journal of Burns* 36.12 (2020): 1117-1129.

Maia Campos, P. M. B. G., et al. "Cichorium intybus root extract: A "vitamin D-like" active ingredient to improve skin barrier function." **Journal of Dermatological Treatment** 28.1 (2017): 78-81.

Maliyar, Khalad, Reneeka Persaud-Jaimangal, and R. Gary Sibbald. "Associations Among Skin Surface pH, Temperature, and Bacterial Burden in Wounds." **Advances in skin & wound care** 33.4 (2020): 180-185.

Meenatchi, P; Purushothaman, A; Maneemegala, S. Antioxidant, antiglycation and insulinotrophic properties of *Coccinia grandis* (L.) in vitro: Possible role in prevention of diabetic complications. **J Tradit Complement Med.** -, p. 54-64. mar. 2016.

Manfredini M, Mazzaglia G, Ciardo S, et al. Does skin hydration influence keratinocyte biology? In vivo evaluation of microscopic skin changes induced by moisturizers by means of reflectance confocal microscopy. **Skin research and technology**. 2013; 19 (3): 299-307.

Manfredini, M.; Bettoli, V.; Sacripanti, G.; Farnetani, F.; Bigi, L.; Puviani, M.; Corazza, M.; Pellacani, G. The evolution of healthy skin to acne lesions: a longitudinal, in vivo evaluation with reflectance confocal microscopy and optical coherence tomography. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 33, p. 1768–1774, 2019.

Mercurio DG, Segura JH, Demets MB, et al. Clinical scoring and instrumental analysis to evaluate skin types. **Clin Exp Dermatol** 2013;38:302-308.

Mercurio, DG., et al. "Morphological, structural and biophysical properties of French and Brazilian photoaged skin." **British Journal of Dermatology** 174.3 (2016): 553-561.

Misra, Biswapriya B. "The chemical exposome of human aging." *Frontiers in Genetics* 11 (2020): 1351.

Naylor, E.C.; Watson, R.E.; Sherratt, M.J. Molecular aspects of skin ageing. **Maturitas** 2011, 69, 249–256.

Nikoleishvili, L. R., et al. "Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus." **Georgian medical news** 131 (2006): 43-46.

Nikoleishvili LR, Kurashvili RB, Virsaladze DK. Characteristic changes of skin and its accessories in type 2 diabetes mellitus. **Georgian Med News** 2006; 131:43–46.

Nkengne A, Roure R, Rossi AB, Bertin C. The skin aging index: a new approach for documenting anti-aging products or procedures. **SKIN RES TECHNOL** 2013;19:291–298.

Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. **Int J Biochem Cell Biol.** 1996;28(12):1297-1310.

Pageon H, Técher MP, Asselineau D. Reconstructed skin modified by glycation of the dermal equivalent as a model for skin aging and its potential use to evaluate anti-glycation molecules. **Exp Gerontol** 2008;43: 584–588.

Pageon H. Reaction of glycation and human skin: the effects on the skin and its components, reconstructed skin as a model. **Pathol Biol.** 2010;58(3):226231.

Park HY, Kim JH, Jung M, Chung CH, Hasham R, Park CS, Choi EH. A long-standing hyperglycaemic condition impairs skin barrier by accelerating skin ageing process. **Exp Dermatol.** 2011 Dec;20(12):969-74. doi: 10.1111/j.1600-0625.2011.01364.x. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22017743.

Peppas M, Vlassara H. Peppas H. Hormones V. Advanced glycation end products and diabetic complications: A General overview 2005;4(1):28-37.

Rinnerthaler, Mark, et al. "Oxidative stress in aging human skin." **Biomolecules** 5.2 (2015): 545-589.

Rocha-Filho, PA.; Maruno, M.; Ferrarl, M.. Liquid Crystal Formation from Sunflower Oil: Long Term Stability Studies. **Molecules.** -, p. 10-15. jun. 2016

Sakai S, Endo Y, Ozawa N et al. Characteristics of the epidermis and stratum corneum of hairless mice with experimentally induced diabetes mellitus. **J Invest Dermatol** 2003; 120: 79–85.

Seirafi H, Farsinejad K, Firooz A, et al. Biophysical characteristics of skin in diabetes: a controlled study. **J Eur Acad Dermatol Venereol** 2009;23:146-149.

Spravchikov N, Sizyakov G, Gartsbein M et al. Glucose effects on skin keratinocytes: implications for diabetes skin complications. **Diabetes** 2001; 50:1627–35.

Sueki H, Nozaki S, Numazawa S, et al. Effect of non-enzymatic glycosylation and heating on browning of human stratum corneum and nail. **Dermatologica** 1991;183:197-202.

Trujillo J, Granados-Castro LF, Zazueta C, et al. Mitochondria as a target in the therapeutic properties of curcumin. **Arch Pharm** 2014;347(12):873–84.

Thirunavukkarasu V, Nandhini AT, Anuradha CV. Fructose diet- induced skin collagen abnormalities are prevented by lipoic acid. **Exp Diabetes Res** 2004;5:237-44.

Van Hattem S, Bootsma AH, Thio HB. Skin manifestations of diabetes. **Cleve Clin J Med.** 2008; 75(11): 772-774.

Vergne DMC, Vasconcelos, ACP, Batista, et al. Collagen modification by Maillard reaction. **J Therm Anal Calorim** 2018;131:671-679.

Verzija N, DeGroot J, Thorpe SR, et al. Effect of collagen turnover on the accumulation of advanced glycation end products. **J Biol Chem.** 2000;275(50):39027-39031.

Visscher M, Geiss S. Emollient therapy for newborn infants – a global perspective. *Newborn Infant Nurs Rev*

2014; 14: 153–9

Wertheimer E, Spravchikov N, Trebicz M et al. The regulation of skin proliferation and differentiation in the IR null mouse: implications for skin complications of diabetes. **Endocrinology** 2001; 142:1234–41.

Woo, M. S., et al. "Comparison of skin elasticity test results from the Ballistometer® and Cutometer®." **Skin Research and Technology** 20.4 (2014): 422-428.

Wurm EMT, Longo C, Curchin C, Soyer HP, Prow TW, Pellacani G. In vivo assessment of chronological ageing and photoageing in forearm skin using reflectance confocal microscopy. **Br J Dermatol** 2012; 167: 270–9.

Xiao P, Singh Hn Ou X, Caparnagiu AR, Kramer G, Imhof RE. In-vivo solvent penetration measurement using contact imaging and skin stripping. **SCC Annual Scientific Meeting & Technology Showcase**, New York. 2011.

Yoon HS, Baik SH, Oh CH. Quantitative measurement of desquamation and skin elasticity in diabetic patients. **Skin Research and Technology**. 2002; 8(4): 250-254.

Zellers, Jennifer A., et al. "Clinical complications of tendon tissue mechanics due to collagen cross-linking in diabetes." **The Science, Etiology and Mechanobiology of Diabetes and its Complications**. Academic Press, 2021. 201-226.

Zhang, Shili, et al. "The role of the microbiome in diabetes mellitus." **Diabetes Research and Clinical Practice** 172 (2021).



