



**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Departamento de Química e Farmácia

# **NANOTECNOLOGIA APLICADA À DERMOFARMÁCIA**

Filipa Dias Cardoso

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor Luís Braz

2019





**UNIVERSIDADE DO ALGARVE**  
Faculdade de Ciências e Tecnologia  
Departamento de Química e Farmácia

# **NANOTECNOLOGIA APLICADA À DERMOFARMÁCIA**

Filipa Dias Cardoso

**Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências  
Farmacêuticas**

Trabalho efetuado sob a orientação do Professor Doutor Luís Braz

2019



## **Nanotecnologia Aplicada à Dermofarmácia**

### **Declaração de Autoria de Trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

*Filipa Dias Cardoso*  
\_\_\_\_\_  
(Filipa Dias Cardoso)

**© 2019 Filipa Cardoso**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho, através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



## Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer aos meus pais por me terem proporcionado este desafio, que, apesar de difícil, sempre estiveram lá para me apoiar e incentivar a ultrapassar os obstáculos.

Ao meu irmão que, apesar de melga, também me apoiou incondicionalmente e me aturou nos piores momentos.

Aos meus avós, padrinho e madrinha que, mesmo longe, conseguiram estar presentes em todas as etapas fundamentais deste caminho e sempre me fizeram sentir confiança nas minhas capacidades.

A todos os meus amigos, em especial à Flávia, que foi uma peça fundamental no progresso académico e que sempre me aturou nos momentos bons e menos bons, e à Cláudia que viveu comigo durante a jornada académica e me deu longas palestras diárias.

À minha madrinha académica, por toda a vivência, paciência e suporte.

Ao meu orientador, Professor Doutor Luís Braz, por ter aceite o desafio de me orientar e por toda a disponibilidade ao longo da execução da dissertação.

À equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra que, com toda a familiaridade, me concedeu um estágio hospitalar completo e me ajudou a viver, durante 2 meses, como uma farmacêutica hospitalar.

A toda a equipa da Farmácia Sousa Coelho, que me ajudou a aprofundar conhecimentos e me ajudaram a ter um estágio espetacular.

Um enorme obrigada a todos os que estiveram presentes, hoje sou uma pré-farmacêutica feliz, mais completa e pronta para cuidar de vocês!



## **Resumo**

A pele é um órgão multifuncional e, como tal, apresenta-se como uma das principais vias para a entrega de fármacos. A aplicação cutânea de substâncias proporciona um efeito mais ou menos profundo, com efeitos sistêmicos geralmente reduzidos. No entanto, o maior órgão do corpo humano constitui uma barreira notável à entrada e saída de substâncias e, por este motivo, a permeabilidade cutânea continua a ser um desafio difícil de combater, que só é conseguido através da preparação de formulações capazes de a superar. Para tentar colmatar esse problema, a nanotecnologia foi introduzida para a otimização das formulações já existentes e, no campo farmacêutico, os sistemas nanoparticulados têm sido utilizados como veículos de fármacos com o objetivo de solucionar alguns problemas relacionados com a biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade.

A utilização da nanotecnologia na dermofarmácia tem sido relevante para o tratamento de algumas doenças cutâneas, evitando os efeitos adversos associados às terapêuticas sistêmicas. Contudo, é unânime a necessidade de uma avaliação mais aprofundada na área da toxicologia, com o objetivo de permitir uma melhor previsão dos seus efeitos na saúde. Com esta monografia pretende-se, então, enfatizar a relevância da nanotecnologia na área da dermofarmácia, mais concretamente para o tratamento da psoríase e dermatite atópica, no processo de cicatrização e regeneração de feridas e, por fim, no envelhecimento.

**Palavras-chave:** Cicatrização e Regeneração, Dermatite Atópica, Envelhecimento, Nanotecnologia, Pele, Psoríase.



### ***Abstract***

The skin is a multifunctional organ and, as such, presents itself as one of the main routes for drug delivery. The application of substances in the skin provides a more or less profound effect with generally reduced systemic effects. However, the largest organ in the human body, is a remarkable barrier to the entry and escape of substances and, therefore, skin permeability remains a difficult challenge to tackle, and only can be achieved by preparing formulations that can overcome it.

To address this problem, nanotechnology has been introduced to optimize existing formulations and, in the pharmaceutical field, nanoparticulate systems have been used as drug carriers to address some problems related to bioavailability, stability and toxicity.

The use of nanotechnology in dermopharmacy has been relevant for the treatment of some skin diseases, avoiding the adverse effects associated with systemic therapies. However, the need for further evaluation in the field of toxicology is unanimous with a view to better predicting its effects on health.

The purpose of this monograph is to emphasize the relevance of nanotechnology in dermopharmacy area, specifically for the treatment of psoriasis and atopic dermatitis, wound healing and regeneration and, finally, aging.

**Keywords:** Aging, Atopic Dermatitis, Healing and Regeneration, Nanotechnology, Psoriasis, Skin.



## Índice Remissivo

Índice de Figuras.....	xv
Índice de Tabelas.....	xvii
Lista de Siglas e Abreviaturas .....	xix
1.Introdução .....	1
2. Pele.....	3
2.1. Anatomofisiologia da Pele .....	3
2.1.1 Epiderme .....	3
2.1.2 Derme e Hipoderme .....	6
2.1.3 Anexos Cutâneos .....	7
2.2. Funções da Pele.....	10
2.3. Permeação cutânea.....	11
3. Nanotecnologia Aplicada à Pele .....	15
3.1. Conceito e Evolução Histórica.....	15
3.2. Áreas de Aplicação .....	16
3.3. Tipos de Sistemas Nanotecnológicos.....	16
3.3.1. Microemulsões.....	17
3.3.2. Nanoemulsões.....	18
3.3.3. Sistemas Vesiculares .....	20
a) Lipossomas.....	20
b) Niossomas.....	22
c) Transfersomas .....	25
d) Etossomas.....	27
3.3.4. Nanopartículas.....	29
a) Nanopartículas Poliméricas .....	30
b) Nanopartículas Lipídicas.....	31
3.3.5. Dendrímeros .....	34
4. Aplicações em Dermofarmácia .....	37
4.1. Psoríase.....	37
4.1.1. Fisiopatologia .....	37
4.1.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados .....	40

4.2. Dermatite Atópica .....	43
4.2.1. Fisiopatologia .....	43
4.2.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados .....	45
4.3. Cicatrização e Regeneração.....	50
4.3.1. Fisiopatologia .....	50
4.3.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados .....	53
4.4. Envelhecimento.....	58
4.4.1. Fisiopatologia .....	58
4.4.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados .....	60
4.4.3. Formulações nanocosméticas comercializadas.....	64
5. Conclusão .....	67
6. Referências .....	69

## Índice de Figuras

<b>Figura 2.1</b> – Esquema da estrutura da pele.....	3
<b>Figura 2.2</b> – Esquema da ligação entre a epiderme e a derme.....	4
<b>Figura 2.3</b> – Esquema da epiderme.....	5
<b>Figura 2.4</b> – Anexos cutâneos.....	8
<b>Figura 2.5</b> – Fases do crescimento capilar.....	9
<b>Figura 2.6</b> – Vias de permeação cutânea.....	11
<b>Figura 3.1</b> – Tipo de microemulsões.....	17
<b>Figura 3.2</b> – Estrutura do lipossoma.....	20
<b>Figura 3.3</b> – Estrutura do niossoma.....	23
<b>Figura 3.4</b> – Representação esquemática de um transfersoma.....	26
<b>Figura 3.5</b> – Mecanismo de ação do transfersoma.....	26
<b>Figura 3.6</b> – Representação esquemática de um etossoma.....	28
<b>Figura 3.7</b> – Mecanismo de ação do etossoma.....	29
<b>Figura 3.8</b> – Nanoesfera e nanocápsula.....	31
<b>Figura 3.9</b> – Diferença entre lipossoma, nanoemulsão e nanopartícula lipídica.....	33
<b>Figura 3.10</b> – Mecanismo de ação das nanopartículas lipídicas.....	34
<b>Figura 3.11</b> – Estrutura esquemática de um dendrímero.....	35
<b>Figura 3.12</b> – Mecanismo de incorporação de fármacos nos dendrímeros.....	36
<b>Figura 4.1</b> – Manifestações psoriáticas.....	37
<b>Figura 4.2</b> – Mecanismo de desenvolvimento da psoríase.....	39
<b>Figura 4.3</b> – Nanossistemas utilizados na entrega de medicamentos antipsoriáticos.....	41
<b>Figura 4.4</b> – Estrutura de uma pele saudável <i>versus</i> pele com dermatite atópica...	44
<b>Figura 4.5</b> – Principais nanossistemas utilizados no tratamento da dermatite atópica.....	49
<b>Figura 4.6</b> – Classificação dos tipos de feridas.....	51
<b>Figura 4.7</b> – Esquema do sistema reparador de feridas, indicando as células e moléculas responsáveis pela recuperação de uma barreira saudável.....	53

<b>Figura 4.8-</b> Principais nanossistemas utilizados no tratamento de feridas crônicas.....	55
<b>Figura 4.9 -</b> Processo biológico do envelhecimento cutâneo.....	60

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 2.1</b> – Síntese da função de cada constituinte da pele.....	10
<b>Tabela 3.1</b> – Áreas de aplicação em nanodermatologia.....	16
<b>Tabela 3.2</b> – Diferenças entre emulsão e microemulsão.....	18
<b>Tabela 3.3</b> – Vantagens e desvantagens das nanoemulsões.....	20
<b>Tabela 3.4</b> – Vantagens e desvantagens dos lipossomas.....	22
<b>Tabela 3.5</b> – Vantagens e desvantagens dos restantes sistemas vesiculares.....	24
<b>Tabela 3.6</b> – Vantagens e desvantagens das nanopartículas.....	32
<b>Tabela 3.7</b> – Vantagens e desvantagens dos dendrímeros.....	36
<b>Tabela 4.1</b> – Estádios do sistema reparador de feridas.....	53
<b>Tabela 4.2</b> – Listagem de algumas das formulações nanocosméticas atualmente comercializadas.....	64



## Lista de Siglas e Abreviaturas

### **A**

ADN – ácido desoxirribonucleico

Ag – antigénio

AH – ácido hialurónico

AHA – alfa-hidroxiácidos

A/O – água em óleo

### **B**

bFGF – fator de crescimento básico de fibroblastos

BHA – beta-hidroxiácidos

### **C**

°C – graus Celsius

CL – células de Langerhans

### **D**

DA – dermatite atópica

Ddc – células dendríticas dérmicas

DEM – dose eritematosa mínima

### **E**

EC – etilcelulose

EGF – fator de crescimento epidérmico

### **G**

GAG – glicosaminoglicano

### **I**

IFN- $\gamma$  – interferão-gama

IgE – imunoglobulina E

IL – interleucinas

## **K**

Kg – quilograma

## **L**

LUV – grandes vesículas unilamelares

## **M**

MEC – matriz extracelular

MHC – complexo de histocompatibilidade

MLV – vesículas multilamelares

mm – milímetros

MMPs – metaloproteinases da matriz

mol – moles

## **N**

NF – nanofibras

NL – nanopartículas lipídicas

NLC – transportadores lipídicos nanoestruturados

nm – nanômetros

NP – nanopartículas poliméricas

## **O**

O/A – óleo em água

## **P**

PCL – poli( $\epsilon$ -caprolactona)

Pdc – células dendríticas plasmocitóides

PDGF – fator de crescimento derivado de plaquetas

PEG – polietilenoglicol

PLA – ácido poli-láctico

PLGA – poli(ácido láctico-co-glicólico)

PUVA – psoraleno + ultra-violeta A

PVA – poli-acetato de vinilo

**R**

ROS – radicais livres de oxigênio

**S**

SLN – nanopartículas lipídicas sólidas

SUV – pequenas vesículas unilamelares

**T**

Th – células T auxiliares

**U**

μm – micrómetros

UDV – vesículas ultradeformáveis

UV – ultra-violeta

UVA – ultra-violeta A

UVB – ultra-violeta B

**V**

VEGF – fatores de crescimento endoteliais vasculares



## 1. Introdução

A pele é o maior órgão do corpo humano e, como tal, desempenha funções essenciais e de elevada importância para proteção e preservação do organismo. A principal função é, então, a de barreira entre o exterior e o interior, impedindo a entrada de agentes nocivos e a perda de água e de fluidos. Para além disto, é essencial à regulação térmica, à percepção sensorial, tendo também um papel determinante nos sistemas endócrino e imunológico [1,2].

A barreira cutânea é constituída por três camadas a epiderme, a derme e a hipoderme, assim como pelos respetivos compartimentos anexos, como os folículos pilosos, as unhas e as glândulas sebáceas e sudoríparas [2].

O conhecimento integral da sua fisiologia permite a otimização das terapêuticas tópicas, que podem ser de dois tipos dependendo do objetivo. Podem ser aplicados fármacos a nível cutâneo, a fim de tratar uma afeção da pele (via dérmica), ou utilizar a pele como um meio para atingir a circulação sistémica (via transdérmica) [3,4]. No entanto, devido ao facto de se tratar de um órgão multifuncional e multicompartimentado, a pele, enquanto barreira, apresenta algumas limitações à permeação de fármacos [5].

Para ultrapassar os obstáculos associados à penetração de substâncias ativas, surgiu a necessidade de se desenvolverem novas tecnologias, para que fosse possível aumentar a eficácia das terapêuticas, e, por este motivo, começou a implementar-se a nanotecnologia nesta área [5].

A nanotecnologia estuda fenómenos, substâncias e dispositivos à escala nanométrica e é, nos dias de hoje, uma área extensivamente estudada tanto na descoberta de novos meios de diagnóstico e de prevenção, como a nível da terapêutica [6-8].

Através da nanotecnologia, os átomos e as moléculas podem ser alterados, passando a exibir características únicas, que lhe conferem novas vantagens em detrimento das formulações convencionais. Nestas vantagens podem ser incluídas a proteção contra a biodegradação, o aumento da eficácia terapêutica, a possibilidade de libertação controlada, o aumento da especificidade a alvos terapêuticos e, conseqüentemente, uma maior adesão à terapêutica [9].

Os principais sistemas nanotecnológicos existentes podem ser divididos em micro e nanoemulsões; sistemas vesiculares, onde se incluem os lipossomas, niossomas, transfersomas e etossomas; nanopartículas, que podem ser poliméricas (nanoesferas e nanocápsulas) ou lipídicas (transportadores lipídicos nanoestruturados e nanopartículas lipídicas sólidas); e, por último, os dendrímeros [10,11].

O aparecimento destes sistemas nanotecnológicos permitiu a otimização das formulações e o aumento da biodisponibilidade, enquanto que diminuiu os efeitos secundários das terapêuticas sistémicas [12]. Por exemplo, em doenças como a psoríase e a dermatite atópica, nas quais as terapêuticas sistémicas podem causar toxicidade grave, as terapêuticas tópicas nanotecnológicas têm-se demonstrado bastante eficazes e com menos efeitos adversos [13,14].

Para além disto, a nanotecnologia tem sido relevante na aceleração da cicatrização de feridas crónicas e regeneração de tecidos que, normalmente, demorariam 12 semanas para cicatrizar [15,16].

Por fim, como também a população está cada vez mais envelhecida, aumenta a procura de formulações cosméticas com vista a uma melhor aparência física, reduzindo o aparecimento das rugas. E, por este motivo, também na área cosmética têm sido comercializadas algumas formulações nanotecnológicas [17].

## 2. Pele

### 2.1. Anatomofisiologia da Pele

A pele é o maior órgão humano e pode atingir cerca de 3,6 Kg do peso total de um adulto. Desempenha funções de elevada importância, como a proteção, preservação e armazenamento de água, eletrólitos e gordura; a regulação da temperatura corporal; e tem um papel determinante nos sistemas endócrino e imunológico [1,2].

O sistema tegumentar é o conjunto de estruturas que fazem parte do revestimento externo dos seres vivos, sendo composto pela pele propriamente dita e pelos respectivos compartimentos anexos, onde se incluem os folículos pilosos, as unhas e as glândulas sebáceas e sudoríparas. Por sua vez, a pele é composta por três camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme (Figura 2.1) [2].

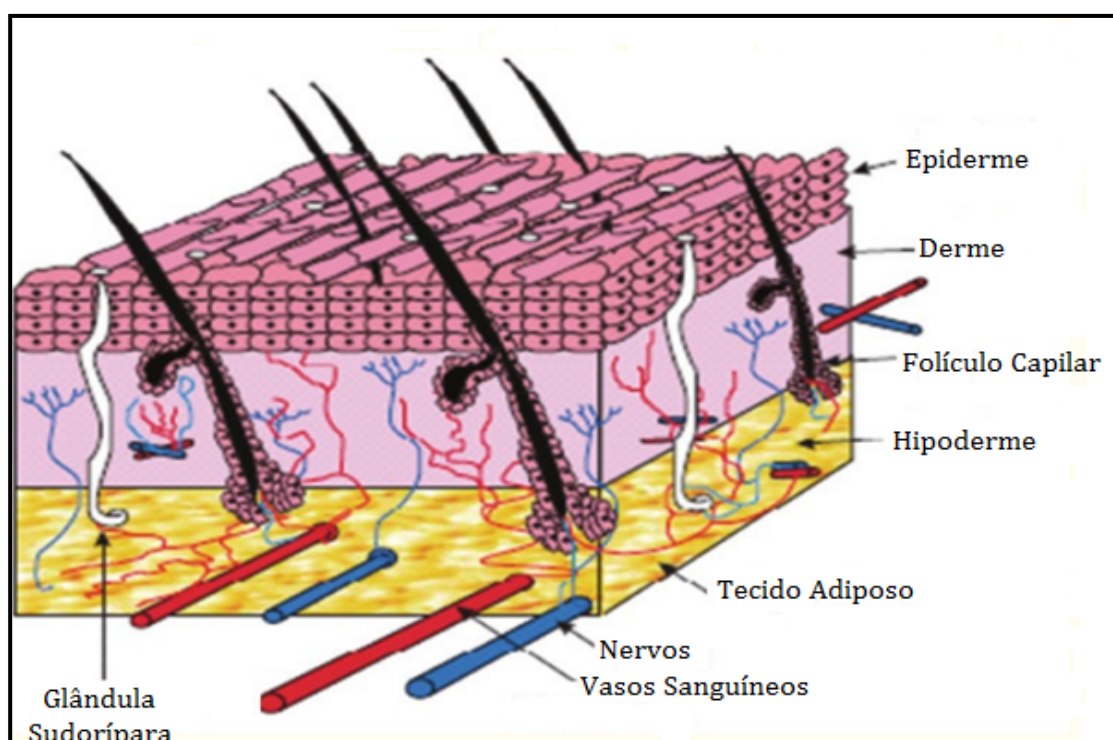


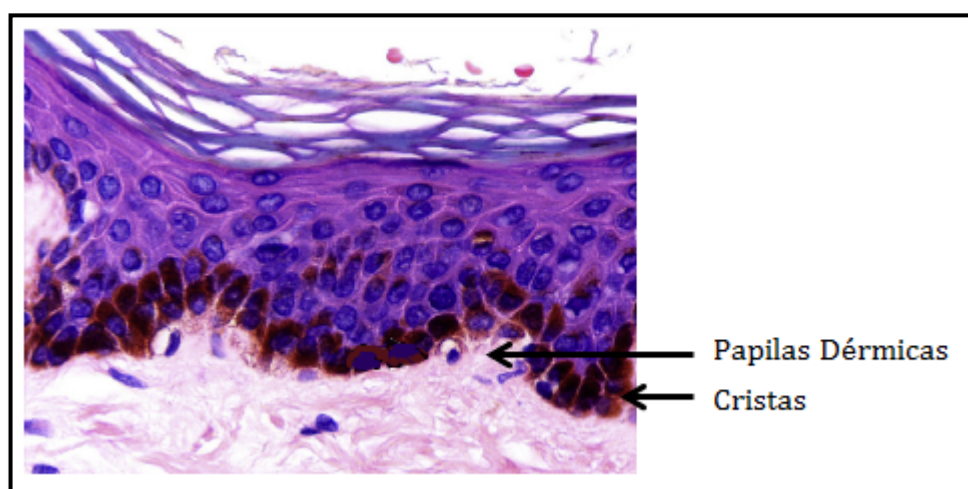
Figura 2.1- Esquema da estrutura da pele (Adaptado de [18]).

#### 2.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa da pele e a sua espessura pode variar entre 0,5mm na pálpebra e 1,5mm nas palmas e nas solas. É formada por uma camada epitelial escamosa estratificada que é composta, na sua maioria, por queratinócitos e, em

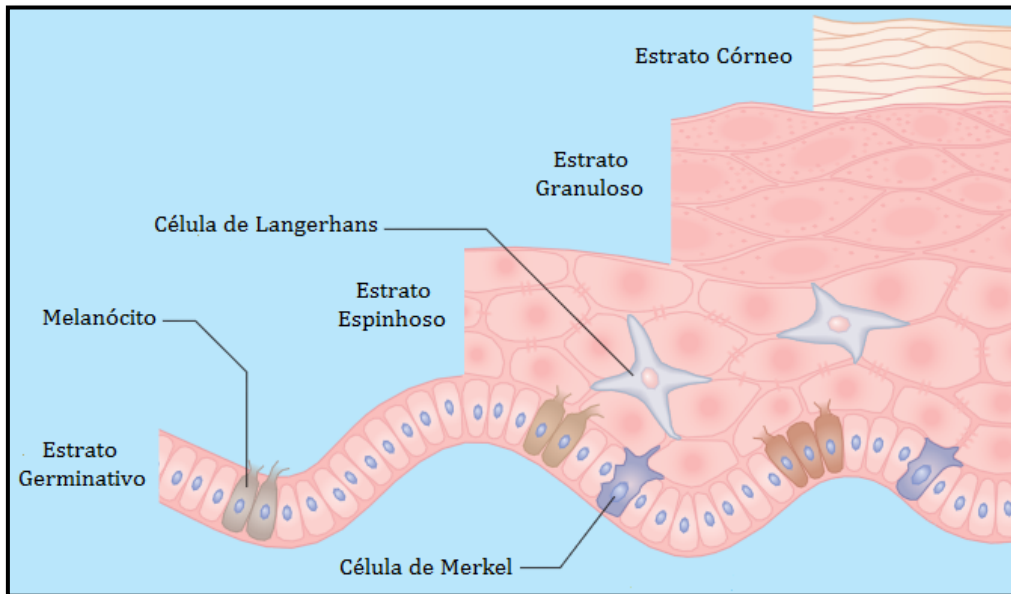
quantidades mais pequenas, por melanócitos, pelas células de Langerhans (CL) e pelas células de Merkel. É um tecido que está em constante renovação, uma vez que as células que o compõem estão continuamente a sofrer diferenciação e morte, ocorrendo, conseqüentemente, a descamação [2].

A camada mais interna da epiderme penetra a derme através das suas cristas, ao contrário da derme que se projeta para a epiderme através das papilas dérmicas, que intercalam as cristas (Figura 2.2) [2].



**Figura 2.2-** Esquema da ligação entre a epiderme e a derme (Adaptado de [2]).

A epiderme é, geralmente, dividida em quatro camadas que, por sua vez, são distinguidas pela morfologia e diferenciação dos queratinócitos. Assim, da camada mais interna para a mais externa, temos o estrato germinativo, o estrato espinhoso, o estrato granuloso e o estrato córneo (Figura 2.3). Em regiões palmares ou plantares existe, ainda, uma quinta camada, o estrato lúcido que se localiza entre o estrato granuloso e o estrato córneo [2].



**Figura 2.3-** Esquema da Epiderme (Adaptado de [19]).

No estrato germinativo ou basal estão presentes as células indiferenciadas que proliferam rapidamente, dando origem a queratinócitos com núcleos ovais de coloração escura. Estes sobem, então, até ao estrato espinhoso onde continuam a diferenciação [2,19].

O estrato espinhoso é composto por cinco a seis camadas de células de espessura, onde se podem encontrar uma variedade de células que diferem na forma, estrutura e propriedades, dependendo da localização. Nas camadas inferiores existem células mais poliédricas e à medida que se sobe no estrato tornam-se maiores e mais planas. Ainda neste estrato, os desmossomas, sendo extensões de queratina, têm a função de aderir umas células às outras formando a rede do citoesqueleto [2,19].

A camada granular, ou estrato granuloso, é a camada mais superficial da epiderme que ainda possui células vivas. Neste estrato, as células adquirem queratina adicional tornando-se mais achatadas e com grânulos escuros, compostos por querato-hialina. A querato-hialina é formada por duas proteínas, a profilagrina, precursora da filagrina que desempenha um papel importante na agregação de queratina no estrato córneo e é essencial à manutenção da barreira cutânea; e a involucrina responsável pela formação do envelope celular das células do estrato córneo. A deficiência de uma ou de outra

proteína pode levar ao desenvolvimento de doenças dermatológicas, como a dermatite atópica ou a ictiose vulgar, respetivamente [2,19].

No que concerne ao estrato córneo, este é composto por corneócitos, que são células mortas ligadas por corneodesmosomas. Os corneócitos viram a sua membrana plasmática ser substituída por um envelope lipídico essencial à formação de uma barreira física insolúvel, evitando a perda de água e mantendo o pH ácido. Durante a descamação, os corneodesmosomas sofrem degradação proteolítica [2].

Sintetizando, a epiderme é, então, composta por células que se dividem na camada basal, se queratinizam nas camadas superiores originando os queratinócitos e que se desvitalizam com a adição de queratina no estrato córneo [19].

Na epiderme existem ainda outros componentes celulares relevantes, os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel [19].

Os melanócitos são células dendríticas produtoras de um pigmento, a melanina, e estão preferencialmente localizados no estrato germinativo. A melanina é produzida por grânulos, os melanossomas, presentes na célula, junto do núcleo com o objetivo de proteger o ADN dos danos causados pelo sol. A diferença na pigmentação da pele depende do número de melanossomas e da sua dispersão na pele. Pessoas com pigmentação da pele mais escura têm melanossomas maiores e em maior número, uma vez que a luz solar estimula os melanócitos na produção e dispersão dos seus pigmentos [19].

As células de Langerhans têm uma função imunológica muito importante, são idênticas aos macrófagos teciduais e apresentam os antigénios aos linfócitos. Podem mesmo ser consideradas a primeira linha de defesa imunitária na pele [19].

Já as células de Merkel interagem com as terminações nervosas da pele, utilizando estruturas idênticas a sinapses [2].

Por fim, a junção dermo-epidérmica é uma matriz extracelular que separa a epiderme do tecido conjuntivo da derme [2].

### **2.1.2 Derme e Hipoderme**

Abaixo da epiderme encontra-se a derme, caracterizada por ser uma camada de tecido fibroso e elástico que fornece apoio estrutural e nutricional favorecendo a regeneração dos tecidos [2,19].

A derme é constituída por duas camadas, a derme papilar, fina e superficial, e a derme reticular, mais espessa e profunda, uma vez que enquanto na derme papilar as fibras de colagénio são finas e sem grande empacotamento entre elas, na derme reticular são mais espessas e densamente empacotadas [2,19].

Assim sendo, a matriz dérmica é formada, na sua maioria, por fibras de colagénio, fibras elásticas e a matriz extrafibrilar, fundamental na síntese de fibroblastos dérmicos e na estrutura esquelética forte [2,19].

Para além disto, esta camada é composta por vasos sanguíneos e nervos que a atravessam e, ainda, uma camada de gordura subcutânea que se encontra por baixo [2,19]. Os nervos permitem a perceção do toque, temperatura, dor e urticária, sendo que, o sistema nervoso autónomo exhibe uma função de elevada importância na manutenção da homeostase cutânea, controlando as funções vasomotoras, pilomotoras e as secreções glandulares [2]. Por outro lado, os vasos sanguíneos servem para nutrir e regular a temperatura da pele. Enquanto o plexo superficial se encontra na derme papilar, o plexo profundo está localizado na derme reticular. A regulação térmica faz-se através do balanço do fluxo sanguíneo entre os dois plexos. O aumento do fluxo sanguíneo no plexo superficial permite a libertação de calor e, conseqüentemente, o desvio sanguíneo para o plexo reticular preserva o calor dentro do organismo [19].

A Hipoderme localiza-se, então, logo abaixo da derme e é uma importante fonte de reserva de energia. É constituída, na sua maioria, por adipócitos organizados em lóbulos que, por sua vez, contém nervos e vasos sanguíneos e linfáticos [2].

### **2.1.3 Anexos Cutâneos**

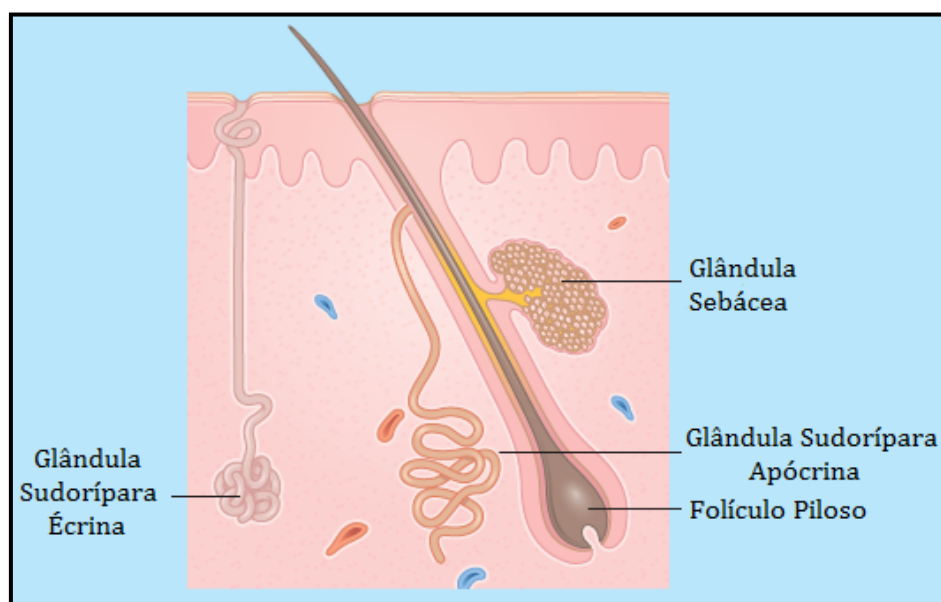
No conjunto dos anexos cutâneos podem ser inseridos os folículos pilosos, as glândulas sebáceas e sudoríparas e as unhas, como anteriormente referido. Todos eles são derivados da epiderme, à exceção das unhas que se localizam na camada mais interna, derme [19].

Relativamente às glândulas sudoríparas, podem distinguir-se dois tipos: as glândulas sudoríparas écrinas e as apócrinas. No entanto, são as écrinas as mais abundantes na nossa pele, existindo cerca de dois a três milhões que estão distribuídas por toda a superfície corporal [2,19].

As glândulas sudoríparas écrinas são relevantes para a regulação da temperatura corporal, uma vez que, excretam o suor para a superfície da pele realizando o

arrefecimento do organismo. Neste caso, o suor é libertado a partir de um ducto que liga a derme à superfície da epiderme, denominado de ducto sudorífero [19].

As glândulas sudoríferas apócrinas são dependentes de androgénios para o seu desenvolvimento e, para além de serem responsáveis pelo odor corporal, não têm qualquer outra funcionalidade. O odor resulta da ação das bactérias, presentes à superfície da pele, que atuam sob o suor excretado. Estão maioritariamente distribuídas pelas áreas axilares e genitais e o que as distingue das anteriores é a localização do ducto de excreção. Enquanto nas écrinas o ducto liga diretamente a derme à superfície da epiderme, nas apócrinas o suor é, então, excretado para o folículo piloso onde, posteriormente, atingirá a superfície da pele (Figura 2.4) [19].

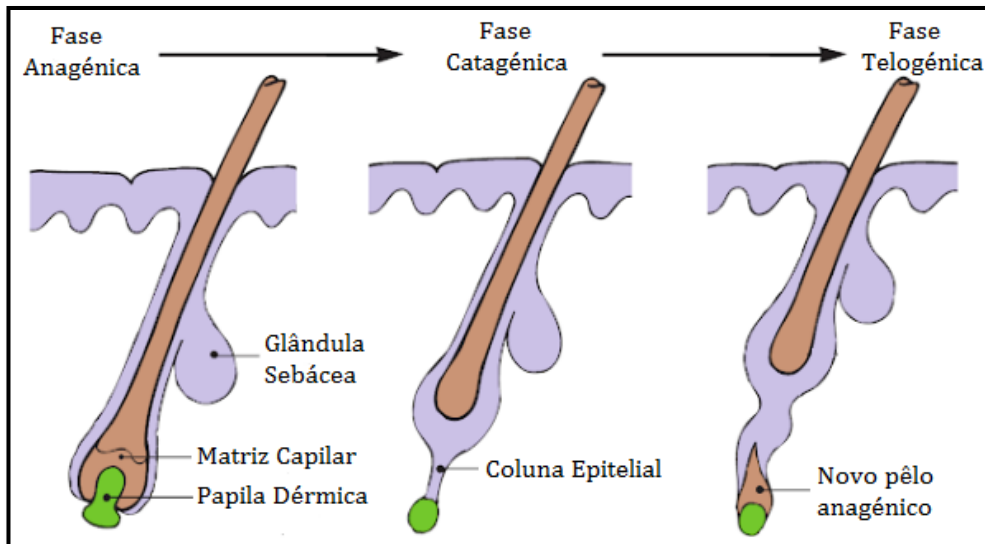


**Figura 2.4-** Anexos cutâneos (Adaptado de [19]).

Os folículos pilosos são estruturas derivadas da epiderme que estão distribuídas por toda a superfície corporal, exceto na região palmar e plantar. Estas estruturas são constituídas por células que se replicam mais ativamente do que as próprias células da epiderme dando origem à haste pilosa. Tal como as células normais da epiderme, também estas se dividem ativamente e só depois se diferenciam. Os melanócitos aqui presentes contribuem com o pigmento que vai determinar a cor do pelo ou do cabelo [2,19].

O crescimento do pelo é cíclico e é composto por três fases distintas, a fase anagénica que varia de indivíduo para indivíduo e é caracterizada pelo crescimento ativo; a fase

transitória catagénica e a fase de repouso telogénica. No final da fase anagénica, o crescimento para e a entrada na fase catagénica e, subsequentemente, na telogénica faz com que o folículo piloso encolha e o pelo seja eliminado (Figura 2.5) [2,19].



**Figura 2.5-** Fases do crescimento capilar (Adaptado de [20]).

No que concerne às glândulas sebáceas, estas são responsáveis pela produção de sebo, uma substância oleosa maioritariamente composta por triglicéridos. Para além das glândulas sudoríparas apócrinas, também as glândulas sebáceas fazem parte da unidade pilossebácea e, portanto, libertam a sua secreção através do folículo piloso. O tamanho e a atividade secretora variam consoante a quantidade de hormonas androgénicas. Deste modo, atingem o tamanho total na puberdade quando é atingido o pico de androgénios [2,19].

Por fim, as unhas são formadas por células mortas queratinizadas provenientes da matriz de células epidérmicas, tal como o cabelo. A sua principal função é a de proteção da polpa, essencial à sensação táctil dos dedos [2,19].

Sintetizando, na Tabela 2.1 está indicada a principal função de cada constituinte da pele referido anteriormente.

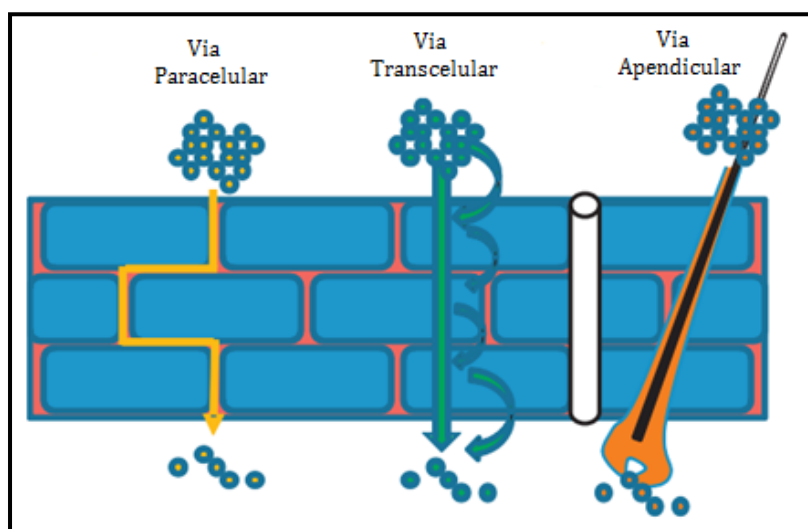
**Tabela 2.1-** Síntese da função de cada constituinte da pele (Adaptado de [19]).

<b>Função</b>	<b>Estrutura Responsável</b>
<b>Barreira</b>	Epiderme
• Física	Estrato Córneo
• Luminosa	Melanócitos
• Imunológica	Células de Langerhans
<b>Fundação flexível resistente</b>	Derme
<b>Regulação térmica</b>	Vasos sanguíneos Glândulas sudoríparas écrinas
<b>Sensação</b>	Nervos
<b>Proteção</b>	Unhas
<b>Desconhecida</b>	Glândulas sebáceas
<b>Reserva calórica</b>	Gordura subcutânea

## 2.2. Funções da Pele

Primordialmente, a pele serve de barreira entre o exterior e o interior, impedindo a entrada de agentes patogénicos nocivos; protege contra a radiação ultravioleta (UV) e outros agentes químicos e físicos; e evita a perda de água e fluidos do organismo. Para além disto, é ainda essencial à regulação da temperatura corporal, à perceção sensorial, à absorção e síntese de algumas substâncias e à resposta imunológica [2].

Relativamente ao efeito barreira, as substâncias externas, como por exemplo os fármacos, podem entrar por três vias diferentes: a via transcelular, na qual a substância atravessa as células queratinosas com estruturas hidro e lipofílicas, dificultando a penetração; a via apendicular, quando os mesmos entram através de folículos pilosos ou até glândulas; e a via paracelular, de constituição maioritariamente lipofílica (Figura 2.6) [1,21]. Apesar da via apendicular não ser considerada uma via muito importante para a penetração de fármacos, devido ao facto dos orifícios foliculares ocuparem apenas 0,1% da superfície corporal, é considerada uma via de elevado interesse para a administração tópica de nanopartículas [2,21]. A penetração de substâncias através da pele depende de vários fatores, entre eles, a idade, existe maior absorção em crianças do que em adultos; a condição da pele, ou seja, quanto mais degradada estiver maior é a absorção; a hidratação, isto é, quanto mais hidratada maior a penetração; e a hiperemia, quanto maior a vasodilatação e o fluxo sanguíneo mais fácil é a entrada do fármaco [2].



**Figura 2.6-** Vias de Permeação Cutânea (Adaptado de [22]).

No caso da regulação térmica, a pele permite manter o calor interno ou aumentar a sua produção sempre que a temperatura corporal se encontre abaixo dos 37º C. O processo de regulação inclui a vasoconstrição, a cessação da transpiração e a ereção dos pelos para aumentar a retenção. Pelo contrário, sempre que seja necessária a libertação de calor excessivo, dá-se o processo da sudorese [2].

No que diz respeito à função imunológica, a pele é composta por uma série de células imunitárias, nomeadamente as células de Langerhans, como já foi referido anteriormente. Estas são essenciais à apresentação dos antígenos ativando as células T, visto que os capturam, migram através da epiderme e derme alcançando posteriormente os linfonodos.

Por outro lado, a presença de nervos na pele previne os danos provocados por possíveis estímulos externos perigosos, uma vez que, serve de sinalização à dor, à temperatura e à urticária [2].

Por fim, tem, ainda, uma função endócrina, visto que é capaz de produzir várias hormonas, ou substâncias com atividade hormonal semelhante, como os esteróides sexuais, a melatonina e a vitamina D [2].

### 2.3. Permeação cutânea

A pele é um órgão multifuncional que, tal como já referido, constitui uma barreira à entrada e saída de muitas substâncias. O estrato córneo tem um baixo teor hídrico,

comparando com as camadas mais profundas, e uma quantidade elevada e organizada de proteínas e lípidos, atribuindo-lhe uma certa impermeabilidade. Deste modo, a permeação de formulações farmacêuticas tópicas pode estar de alguma forma comprometida [23-26].

A aplicação cutânea de fármacos proporciona um efeito mais ou menos profundo, evitando o efeito de primeira passagem ou as alterações a nível gastrointestinal e, portanto, continua a ser uma boa opção para certas terapêuticas [27,28]. A administração cutânea pode ser de dois tipos, dependendo do objetivo pretendido [3,4]:

- Tratamento de doenças dermatológicas: os fármacos têm de atuar nos tecidos mais profundos da pele, ou seja, têm de atravessar a camada córnea para exercer o seu efeito no local pretendido;

- Administração sistémica: os fármacos têm de atingir a corrente sanguínea rapidamente sem que fiquem acumulados na pele para que se consiga alcançar uma concentração mínima eficaz a nível sistémico.

Para além de permitir uma libertação controlada do fármaco e manter a pele intacta, a via tópica apresenta algumas vantagens em relação às outras vias de administração [5,29]:

- Aumenta a adesão à terapêutica por ser indolor e não invasiva;
- Não provoca alterações gastrointestinais, nem sofre efeito de primeira passagem no fígado;
- Permite maior controlo da janela terapêutica, minimizando a ocorrência de efeitos adversos;
- Suspensão da terapêutica facilitada aquando da ocorrência de reações adversas.

Apesar das vantagens supracitadas, continua a ser ainda uma via de administração pouco utilizada, uma vez que, devido à característica de barreira da pele há uma certa dificuldade em desenvolver fármacos capazes de atingir a corrente sanguínea a uma velocidade razoável [5,29]. Os fármacos têm de ter um equilíbrio entre a sua hidro e lipofilia, visto que, fármacos de carácter hidrossolúvel não têm a capacidade de penetrar o estrato córneo e fármacos de elevada lipofilia têm dificuldade em ser absorvidos devido à sua retenção [5].

Para ultrapassar os obstáculos associados à permeação cutânea, surgiu a necessidade de se desenvolverem novas tecnologias que permitissem o aumento da eficácia das formulações. Por conseguinte, apareceram os sistemas transportadores de fármacos,

como as microemulsões, nanoemulsões, lipossomas, entre outros. O aparecimento destes sistemas nanotecnológicos permitiu a otimização da formulação e o aumento da biodisponibilidade por apresentarem uma maior facilidade de permeação cutânea [5].



## 3. Nanotecnologia Aplicada à Pele

### 3.1. Conceito e Evolução Histórica

A nanotecnologia estuda fenômenos, substâncias e dispositivos à escala nanométrica, compreendendo dimensões entre 1nm e 1µm, embora, existam autores que se referem a sistemas nanométricos apenas para tamanhos entre 1 e 100nm [9,30]. É uma área em crescente expansão e tem sido muito importante para a descoberta de novos meios de diagnóstico, bem como para a otimização da entrega de fármacos dermatologicamente ativos [6-8].

O estudo da nanotecnologia teve origem no início dos anos 50 (1950) quando o físico Richard Feynman afirmou que um dia seria possível o Homem manipular os átomos de forma a construir estruturas de dimensões nanométricas e foi, por este motivo, considerado o “pai da nanotecnologia” [9].

No entanto, foi apenas em 1974 que o termo “nanotecnologia” foi esclarecido depois do Professor Norio Taniguchi, na Universidade de Tóquio, definir o processo de separação, consolidação e deformação dos materiais, átomo por átomo ou molécula por molécula [9]. A partir do século XXI, nos anos 2000, deu-se o crescimento exponencial desta área em diferentes vertentes científicas, com o desenvolvimento de diferentes estudos e uma maior atenção por parte dos mais variados laboratórios [9].

No campo farmacêutico, os sistemas nanoparticulados têm sido utilizados como veículos de fármacos com o objetivo de solucionar alguns problemas relacionados com a biodisponibilidade, estabilidade e toxicidade [10].

As formulações farmacêuticas nanoestruturadas têm inúmeras vantagens comparativamente às formulações convencionais, nomeadamente: a proteção do fármaco contra a biodegradação, promovendo a manutenção dos seus níveis plasmáticos e, conseqüentemente, aumentar a eficácia terapêutica e diminuindo a toxicidade pela redução dos picos de concentração plasmática; a possibilidade de libertação controlada; o aumento da especificidade a alvos terapêuticos; e o aumento da adesão à terapêutica [9].

Com o objetivo de diminuir os efeitos secundários das terapêuticas sistêmicas, a terapêutica tópica tem crescido substancialmente e o uso de sistemas nanoparticulados tem vindo a melhorar a penetração dérmica dos fármacos, aumentando a sua eficácia. Isto porque, com a alteração das suas propriedades e, principalmente, do seu tamanho

consegue alterar-se a estabilidade, a reatividade e a capacidade dos fármacos para interagirem com outras moléculas ou sistemas [12].

### **3.2. Áreas de Aplicação**

A nanotecnologia tem sido utilizada nas mais diversas áreas, desde a eletrônica, informática e física, até à medicina e farmácia [6].

Na área da dermatologia é importante não só para o diagnóstico de doenças cutâneas como para o seu tratamento e, portanto, são inúmeras as áreas promissoras de investigação em nanodermatologia (Tabela 3.1) [9].

**Tabela 3.1**–Áreas de aplicação em nanodermatologia (Adaptado de [9]).

<b>Área de desenvolvimento</b>	<b>Potenciais áreas de aplicação</b>
<b>Produtos consumíveis</b>	Protetores solares; Antimicrobianos; Pensos; Liberação controlada de compostos voláteis (perfumes e repelentes de insetos).
<b>Equipamento de Diagnóstico</b>	Diagnóstico de tumores; Diagnóstico de infeções e doenças malignas; Biópsias minimamente invasivas.
<b>Agentes Terapêuticos</b>	Antimicrobianos; Corticosteróides; Vacinas cutâneas; Terapêuticas tópicas indutoras.

### **3.3. Tipos de Sistemas Nanotecnológicos**

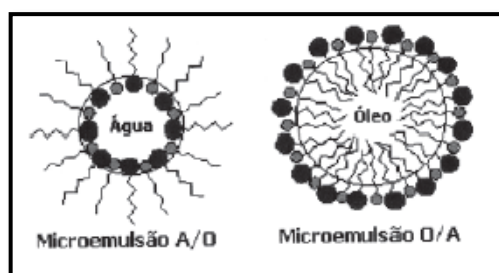
Os sistemas nanotecnológicos têm sido propostos com o objetivo de melhorar o transporte de fármacos através da pele, aumentar a sua retenção ou permitir uma libertação mais prolongada [11].

As propriedades físico-químicas dos nanotransportadores, como o tamanho, a forma, a rigidez e a carga superficial, vão determinar a interação com os próprios sistemas biológicos e afetar a captação celular [11].

Os principais sistemas nanotecnológicos existentes para a libertação de fármacos podem ser divididos em micro e nanoemulsões; sistemas vesiculares, onde se incluem os lipossomas, niossomas, transfersomas e etossomas; nanopartículas, que podem ser poliméricas (nanoesferas e nanocápsulas) ou lipídicas (transportadores lipídicos nanoestruturados e nanopartículas lipídicas sólidas); e, por último, os dendrímeros [10,11].

### 3.3.1. Microemulsões

As microemulsões são sistemas óticamente isotrópicos, transparentes, de baixa viscosidade e termodinamicamente estáveis [31]. São compostas por dois líquidos imiscíveis, normalmente água e óleo, estabilizados por filme de agentes emulsivos que se encontram na interface entre o óleo e a água. A mistura dos dois líquidos tende a formar gotículas, num deles, que vão ser dispersas para o interior do outro, formando um sistema homogêneo [32,33]. O tamanho das gotículas de uma microemulsão é muito reduzido e encontra-se maioritariamente entre 10-300 nm, aproximadamente 100 vezes menor do que o tamanho das gotículas das emulsões que rondam os 1-10  $\mu\text{m}$  [33]. A orientação do sistema óleo em água (O/A) ou água em óleo (A/O) (Figura 3.1) vai depender das propriedades físico-químicas do emulsivo e vai influenciar a libertação das moléculas. As formulações O/A proporcionam uma libertação rápida, enquanto as formulações hidrofóbicas (A/O) originam uma libertação mais prolongada [32,34].



**Figura 3.1-** Tipo de microemulsões (Adaptado de [32]).

A teoria de formação de uma microemulsão tem por base um grande aumento da área interfacial, que leva a um aumento abrupto da energia livre da superfície. Consequentemente, o agente emulsivo vai ser responsável por diminuir essa tensão interfacial entre as duas fases (água e óleo), estabilizando a microemulsão. Ao contrário do que acontece nas emulsões, onde são utilizados tensioativos comuns, nas microemulsões são utilizados também co-tensioativos, proporcionando assim um poder de estabilização mais forte [32]. Para além disto, são relativamente translúcidas, isto é, óticamente límpidas contrariamente às emulsões que são dispersões óticamente turvas, leitosas e com pouca estabilidade termodinâmica [33]. Na Tabela 3.2 é possível verificar as principais diferenças entre emulsões e microemulsões.

**Tabela 3.2**–Diferenças entre Emulsão e Microemulsão (Adaptado de [33]).

	<b>Emulsão</b>	<b>Microemulsão</b>
<b>Tamanho das gotículas dispersas</b>	1-10 $\mu\text{m}$	10-300 nm
<b>Aparência</b>	Turva e leitosa	Transparente e translúcida
<b>Estabilidade</b>	Termodinamicamente instável	Termodinamicamente estável
<b>Tensão Interfacial</b>	Alta	Muito baixa
<b>Quantidade de tensoativo</b>	Baixa	Alta

As microemulsões têm sido cada vez mais utilizadas para aumentar a liberação e permeação de fármacos tanto lipofílicos com hidrofílicos [31].

Por todas as características que detêm podem ser consideradas de fácil aplicação e adesão à pele e, por este motivo, são utilizadas nas mais diversas áreas dermatológicas, como em hidratantes corporais, protetores solares, produtos antienvhecimento, desodorizantes, perfumes, entre outros [31].

### 3.3.2. Nanoemulsões

As nanoemulsões, tal como as microemulsões, são dispersões estáveis com o diâmetro das gotículas na ordem dos nanómetros [31]. No entanto, ao contrário das microemulsões, as gotículas são ligeiramente maiores, com diâmetros médios que variam entre os 50-1000 nm, sendo que o tamanho médio se encontra entre os 100-500 nm [35].

Podem apresentar aspeto translúcido sempre que o tamanho das gotículas seja inferior a 200 nm, ao invés da sua aparência leitosa quando o tamanho dos glóbulos é superior a 200 nm [32].

São sistemas compostos por duas fases, uma oleosa e uma aquosa, e um ou mais agentes emulsivos formando dispersões O/A ou A/O, tal como nas microemulsões. Na fase aquosa podem ser adicionados os constituintes ativos e alguns conservantes hidrofílicos, cosméticos ou até farmacêuticos. A fase oleosa é constituída, na sua maioria, por óleos minerais, silicones, óleos vegetais, ácidos gordos ou todos os fármacos ativos com estrutura lipofílica [31].

Como os fármacos se dissolvem na fase contínua, as nanoemulsões O/A são mais adequadas para o transporte de constituintes ativos solúveis em água. Pelo contrário, nanoemulsões A/O são melhores para a liberação de fármacos lipossolúveis. Isto

porque, após aplicação cutânea, a fase aquosa evapora, deixando os ingredientes ativos lipofílicos na pele, auxiliando na absorção [36].

Para que se formem este tipo de emulsões é necessário fornecer energia mecânica ao sistema. Energia essa que vai ser capaz de deformar e quebrar as gotículas, presentes na fase interna, tornando-as mais pequenas e favorecendo a emulsificação [32].

A estabilidade e as características físico-químicas da formulação final vão depender tanto da temperatura e da viscosidade como da concentração da fase interna [32].

Contrariamente às microemulsões, que são sistemas termodinamicamente estáveis, as nanoemulsões são cineticamente estáveis e termodinamicamente instáveis, ou seja, têm estabilidade alargada para longos períodos de tempo (metastáveis) mas precisam de energia elevada para a sua produção [11,32]. Por outro lado, quando comparadas com as microemulsões, não requerem concentrações muito elevadas de agentes emulsivos. Enquanto nas microemulsões as concentrações dos emulsivos podem atingir os 20%, nas nanoemulsões apenas se utilizam concentrações entre 3-10% [32].

São sistemas desprovidos de toxicidade e não irritantes e, deste modo, podem ser utilizados para tratamentos cutâneos ou sob as membranas mucosas, no campo cosmético [11]. Para além disto, os sistemas nanoemulsivos reduzem a perda de água transepidérmica, fortificando a função de barreira cutânea [11].

A grande diferença entre as nanoemulsões e os lipossomas, os quais serão mencionados de seguida, está relacionada com as respetivas estruturas. As nanogotículas são formadas por um núcleo lipofílico rodeado por uma monocamada fosfolipídica. Nos lipossomas o núcleo em vez de lipofílico é aquoso. Assim sendo, as nanoemulsões são mais adequadas para a entrega de fármacos lipofílicos do que os lipossomas [35].

Por fim, tal como as microemulsões, as nanoemulsões podem ser utilizadas numa grande variedade de cosméticos, nomeadamente em óleos de banho, cremes corporais, cremes antienvhecimento, entre outros. Devido à presença de gotículas de pequenas dimensões e à sua uniformidade de tamanhos, tanto as micro como as nanoemulsões são fluidas e agradáveis ao toque e, portanto, têm melhores propriedades de espalhabilidade quando comparadas com as emulsões tradicionais (Tabela 3.3) [31].

**Tabela 3.3**–Vantagens e desvantagens das nanoemulsões (Adaptado de [11]).

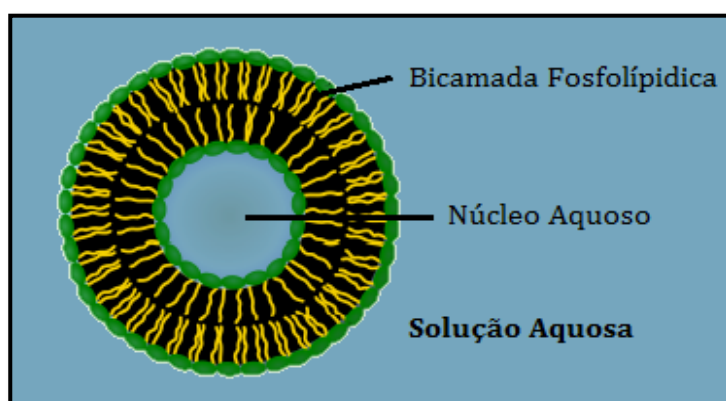
SISTEMA NANOTECNOLÓGICO	VANTAGENS	DESvantagens
NANOEMULSÃO	Podem ser formuladas como espumas, líquidos, cremes e sprays;	Carga superficial é essencial para a estabilidade da formulação;
	São não-tóxicas e não-irritantes;	Cinética variável do processo de distribuição e de eliminação.
	Facilmente aplicáveis sobre a pele e mucosas;	

### 3.3.3. Sistemas Vesiculares

#### a) Lipossomas

Os lipossomas foram descobertos nos anos 60 (1963) quando Bangham publicou o primeiro artigo, no entanto, só em 1980 é que Mezei e Gulasekharam descreveram a eficácia dos lipossomas na administração tópica [37].

Os lipossomas são vesículas esféricas/concêntricas, auto-fechadas, de dimensões coloidais, constituídas por uma ou várias bicamadas (lamelas) fosfolípídicas [11,38]. As camadas de fosfolípidos envolvem um núcleo aquoso no qual o fármaco está dissolvido, sendo este assim protegido do ambiente externo (Figura 3.2) [11,31,37]. Tendo em conta o seu tamanho e o número de lamelas, os lipossomas podem ser classificados em unilamelares ou multilamelares, caso tenham uma ou mais bicamadas fosfolípídicas, respetivamente [31,39].



**Figura 3.2**- Estrutura do lipossoma (Adaptado de [11]).

A natureza anfifílica dos fosfolípidos permite que sejam encapsulados compostos de natureza hidrofílica, no seu interior, de natureza hidrofóbica, entre as bicamadas lipídicas, ou até mesmo de natureza anfifílica [10]. E, para além disto, é permitida uma libertação controlada do conteúdo encapsulado, aquando da difusão e/ou erosão da vesícula [31].

Ao contrário das emulsões, as vesículas lipossómicas são estruturas termodinamicamente estáveis que se formam de forma espontânea quando os lípidos são colocados em contacto com a fase aquosa [31].

Relativamente ao seu tamanho, os lipossomas variam, maioritariamente, entre os 20 nm e algumas centenas de micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) [35].

O componente lipídico mais abundante na camada fosfolipídica é a fosfatidilcolina que deriva do ovo ou da lecitina de soja. A esta camada pode ser adicionado o colesterol que lhe vai conferir alguma estabilidade e tornar os lipossomas mais rígidos [31].

Os polímeros com alta afinidade aquosa podem ser incorporados à superfície para se conseguir aumentar a estabilidade e o seu tempo de permanência no organismo. Se, por outro lado, o objetivo é direccionar o fármaco para um local específico do corpo, ou seja, com afinidade para um determinado órgão, podem ainda adicionar-se à superfície ligandos que interagem seletivamente com recetores específicos em células do tecido-alvo e libertam desta forma o fármaco apenas no local de ação [10,39].

Estas características conferidas às vesículas lipossomais fazem delas as candidatas ideais tanto para o transporte de vitaminas, antioxidantes e outras moléculas essenciais para a regeneração da epiderme, como para o transporte de múltiplos fármacos, nomeadamente alguns com ação anticancerígena (por exemplo, a doxorrubicina) [10,37].

Assim, os lipossomas apresentam inúmeras vantagens, tais como: a semelhança com as membranas biológicas que confere maior capacidade de biocompatibilidade e de imitar a estrutura da epiderme, permitindo penetrar as barreiras mais facilmente; são biodegradáveis e não tóxicos, reduzindo os efeitos adversos da administração; devido à sua seletividade evitam a absorção sistémica e, conseqüentemente, os seus efeitos indesejáveis; e têm uma ação hidratante e restauradora dos lípidos constitutivos da pele, uma vez que os lípidos lipossómicos interagem com os corneócitos e ajudam a suavizar a camada cutânea (Tabela 3.4) [35,39].

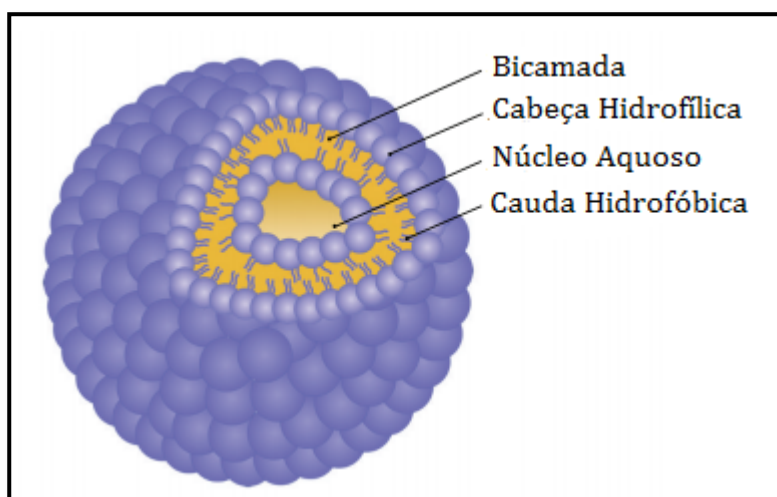
Os lipossomas podem ser encontrados em vários produtos cosméticos, como os protetores solares de base aquosa incorporando os filtros UV, hidratantes corporais, produtos antienvhecimento, pós-barba e alguma maquiagem [31]. No entanto, até aos dias de hoje, ainda são nanotransportadores estruturalmente instáveis, uma vez que, ao atravessar as membranas aderem às paredes internas das células levando ao esvaziamento do conteúdo ativo, presente no interior. Por conseguinte, a sua capacidade para transportar fármacos até às camadas mais profundas da pele está comprometida fazendo com que estejam a ser usados outros sistemas vesiculares, como os niossomas, transfersomas e etossomas, para aumentar ainda mais a penetração de substâncias através da pele [11,38].

**Tabela 3.4**–Vantagens e desvantagens dos lipossomas (Adaptado de [11]).

<b>SISTEMA NANOTECNOLÓGICO</b>	<b>VANTAGENS</b>	<b>DESVANTAGENS</b>
<b>LIPOSSOMA</b>	Libertação controlada baseada nos lípidos naturais;	Cristalização lipídica leva a muitos problemas polimórficos;
	Alta biocompatibilidade;	Cinética variável dos processos de distribuição;
	Produção simples;	São suscetíveis de uma instabilidade física.
	Podem incluir proteínas que aumentam a estabilidade;	
	Podem carregar uma elevada quantidade de fármacos (carga elevada).	

## **b) Niossomas**

Os niossomas são nanotransportadores constituídos por uma bicamada e formados por uma auto-associação de tensioativos não-iónicos e colesterol em fase aquosa, isto é, são vesículas compostas por tensioativos não-iónicos, compostos anfipáticos com carga global neutra (Figura 3.3) [40,41].



**Figura 3.3-** Estrutura do niossoma (Adaptado de [40]).

Os tensoativos não-iônicos são uma classe de tensoativos que não possui carga na sua cabeça hidrofílica e, por isso, são menos tóxicos que os equivalentes aniônicos, anfotéricos ou catiónicos. Deste modo, são os emulsivos preferíveis para a formulação de niossomas estáveis [40].

O colesterol presente na bicamada destes nanotransportadores forma pontes de hidrogénio com a cabeça hidrofílica da molécula e, conseqüentemente, influencia a própria estrutura do niossoma, bem como as suas propriedades físicas, tais como a eficiência de retenção, a estabilidade por um período alargado e a bioestabilidade. A sua presença melhora a rigidez e estabiliza os niossomas [40].

Para além disto, a estrutura do niossoma pode, ainda, possuir moléculas carregadas que são úteis na estabilização das vesículas, isto porque, aumentam a densidade da carga superficial e impedem a agregação das vesículas. Normalmente, é adicionada uma quantidade de 2,5-5% mol, nem mais nem menos, uma vez que acima deste limite pode inibir a formação das vesículas [40].

Uma elevada tensão interfacial entre a água e as caudas hidrofóbicas faz com que elas se associem, enquanto a repulsão entre as cabeças do tensoativo garante que os terminais hidrofílicos apontam para fora e estejam a contacto com a água [40].

As vesículas niossómicas são sistemas de transporte versáteis que podem ser administrados por várias vias, incluindo a via dérmica e transdérmica, e são

importantes para o tratamento de distúrbios dermatológicos, nomeadamente na administração tópica de minoxidil utilizado no tratamento da queda de cabelo [11].

Está descrito que aumentam o tempo de permanência do fármaco no estrato córneo e epiderme, enquanto se reduz a absorção sistémica do mesmo. Para além disto, diminui os efeitos adversos e controla libertação do fármaco no organismo [11].

Do ponto de vista técnico, quando comparados com os lipossomas, os niossomas possuem uma elevada eficiência de retenção, melhor estabilidade química, melhor penetração e, ainda, um menor custo de produção associado (Tabela 3.5) [37].

Em termos morfológicos, tal como o lipossoma, o niossoma é uma nanoestrutura cujo centro é aquoso, revestido pelas tais lamelas de tensoativo não-iónico, capaz de aprisionar solutos hidrofílicos e hidrofóbicos [11,37]. Além de que são biodegradáveis, biocompatíveis e não imunogénicos e, portanto, têm sido intensivamente estudados.

Os niossomas podem ser caracterizados em três grandes grupos, tendo em conta o seu tamanho e o número de lamelas que o compõem. Assim sendo, são categorizados em pequenas vesículas unilamelares (SUV) com tamanho entre 10-100 nm; grandes vesículas unilamelares (LUV) quando estão entre os 100-3000 nm; e as vesículas multilamelares (MLV) sempre que são constituídas por mais do que uma bicamada [40]. A composição, tamanho, número de lamelas e carga superficial dos niossomas podem variar e, normalmente, são otimizadas quando se quer melhorar o desempenho destes na distribuição dos fármacos [40].

**Tabela 3.5**–Vantagens e desvantagens dos restantes sistemas vesiculares (Adaptado de [11]).

SISTEMAS NANOTECNOLÓGICOS	VANTAGENS	DESvantagens
<b>NIOSSOMAS</b> <b>TRANSFERSOMAS</b> <b>ETOSSOMAS</b>	São biodegradáveis e têm baixa toxicidade;	Predisposição para degradação por oxidação;
	Fáceis de preparar;	Pureza dos fosfolípidos;
	Maleáveis;	Formulações podem ser caras.
	Podem encapsular moléculas hidrofílicas e hidrofóbicas;	
	Capacidade de direcionar os fármacos para órgãos;	
	Membrana extremamente flexível.	

### **c) Transfersomas**

Os transfersomas foram descritos pela primeira vez em 1992, por Cevc, como sendo vesículas lipídicas deformáveis/ultradeformáveis (UDV) e, portanto, foram considerados a primeira geração deste tipo de vesículas, possuindo, à semelhança dos lipossomas, um núcleo aquoso [11,42].

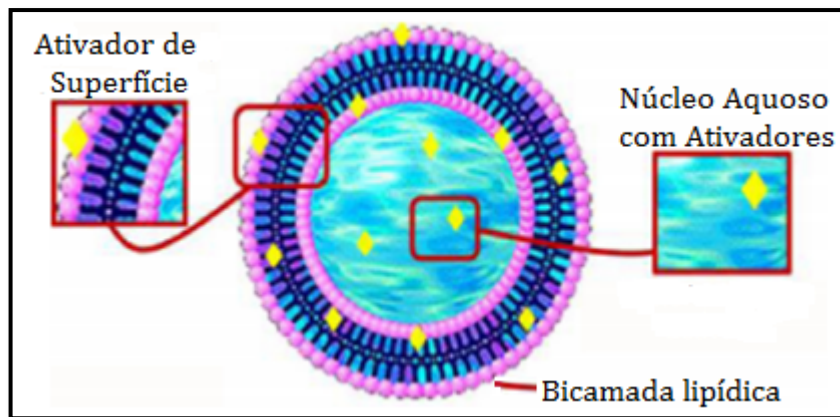
As UDV foram criadas para colmatar a natureza instável e a baixa permeabilidade cutânea que estava subjacente aos lipossomas. Como as UDV são mais elásticas e flexíveis que os lipossomas convencionais, têm uma maior capacidade para atravessar a pele intacta e entregar fármacos nas camadas mais profundas da epiderme, da derme ou até mesmo na circulação sanguínea. Por este motivo, tornaram-se uma ferramenta promissora para o desenvolvimento de melhores e inovadoras terapêuticas dérmicas e transdérmicas [43].

Atualmente, as UDV mais utilizadas em produtos farmacêuticos e cosméticos são os transfersomas e os etossomas e apresentam inúmeras vantagens. Para além de serem formulações sem toxicidade e termodinamicamente estáveis, a sua produção é relativamente simples e fácil [43].

Os transfersomas são caracterizados como “vesículas de bicamadas elásticas e flexíveis, ultradeformáveis, auto-adaptáveis, compostas por fosfolípidos e ativadores de superfície” (Figura 3.4). Estes ativadores podem ser, por exemplo, agentes emulsivos como o Span® 60 ou Tween®20 e, relativamente à sua composição, são geralmente emulsivos de cadeia única sendo, por este motivo, os compostos responsáveis por conferir a deformabilidade à vesícula. A natureza e proporção dos diferentes ativadores utilizados vão afetar as propriedades físico-químicas das vesículas, incluindo o tamanho e a eficiência de retenção. Os fosfolípidos, por outro lado, são as estruturas que formam a bicamada e fornecem alguma estabilidade à vesícula, sendo que os mais utilizados são os de soja, como a fosfatidilcolina de soja e a fosfatidilcolina de soja hidrogenada [42,43]. Assim, tanto uns como outros são essenciais à formulação dos transfersomas [42].

Os transfersomas são vesículas adaptáveis e capazes de atravessar os poros mais pequenos da pele, mesmo que sejam menores que o tamanho das próprias vesículas (atravessam canais com um décimo do seu diâmetro), uma vez que, têm a capacidade de

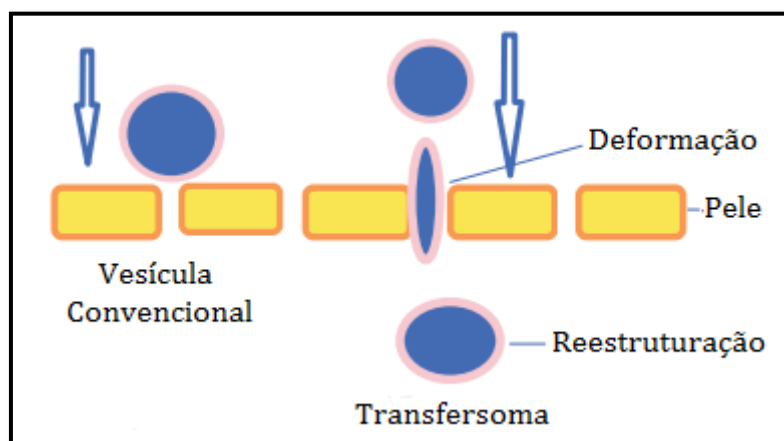
se deformar para os conseguirem penetrar e, posteriormente, retomam a sua estrutura inicial (Figura 3.5) [42,43].



**Figura 3.4-** Representação esquemática de um transfersoma (Adaptado de [43]).

Assim sendo, os transfersomas são preparados com fosfolípidos biocompatíveis, biodegradáveis e não tóxicos e podem transportar fármacos tanto hidrofílicos e hidrofóbicos como fármacos de baixo e alto peso molecular [42]. No entanto, existem autores que descrevem que o transporte de fármacos hidrofóbicos pelas vesículas pode comprometer a sua deformabilidade e as propriedades elásticas [43].

A libertação do fármaco transportado pelas vesículas vai depender da sua própria concentração. Fármacos mais concentrados têm a capacidade de chegar à circulação sistémica enquanto fármacos de concentração intermédia podem atingir a derme, por exemplo. Assim, com base no estabelecimento da concentração, consegue realizar-se uma libertação controlada do fármaco [42]. Os transfersomas têm, ainda, a capacidade de proteger o fármaco contra a depuração rápida dos vasos sanguíneos e promover a retenção do fármaco nas camadas da pele, se necessário [43].



**Figura 3.5-** Mecanismo de ação do transfersoma (Adaptado de [42]).

No que concerne ao seu mecanismo de ação, a penetração das vesículas é conseguida através do gradiente osmótico que existe entre as diferentes camadas cutâneas. É sabido que os tecidos cutâneos mais profundos têm maior percentagem de água ( $\approx 75\%$  água) do que os tecidos mais superficiais ( $\approx 15\%$  água) e, assim, os lípidos vão mover-se da pele mais seca (superfície) para a pele mais hidratada (interior) e conseguem penetrar a pele [42].

São vários os estudos que indicam que os transfersomas são capazes de transportar macromoléculas através da pele. Está demonstrado, ainda, que transfersomas com insulina e lidocaína têm melhores resultados em aplicações tópicas do que ser administrados por via subcutânea [42].

No geral, os transfersomas têm exibido características superiores às vesículas lipossomais convencionais em termos de aumento de permeação do fármaco e da respetiva interação com a pele (Tabela 3.5) [43].

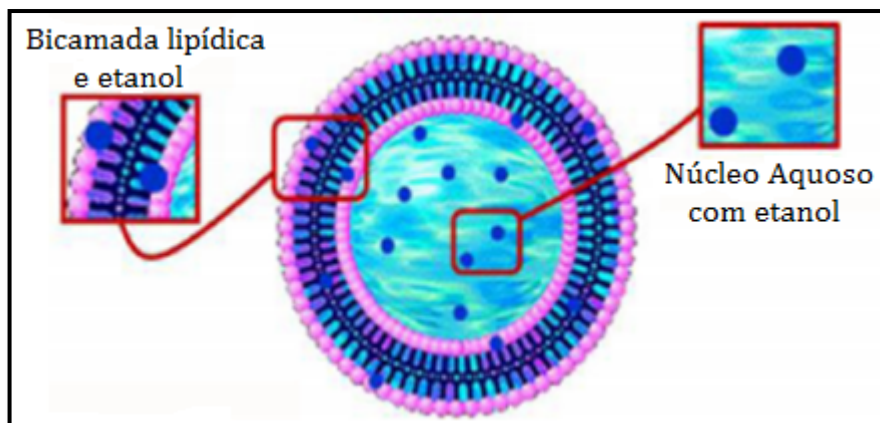
#### **d) Etossomas**

Os etossomas, tal como os transfersomas, também se incluem na classe das UDV, no entanto foram desenvolvidos apenas em 1997 por Touitou e, por isso, são considerados sistemas vesiculares de segunda geração [42,43]. Devido ao seu tamanho, aproximadamente entre 150-200 nm, e da alta deformabilidade, que também lhe são características, são consideradas nanovesículas elásticas [43].

São vesículas capazes de penetrar através de poros mais pequenos do que o seu próprio tamanho, tal como acontece nos transfersomas. Para além disso, podem funcionar como transportadores de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos e podem ser facilmente aplicados sobre a pele sob a forma de gel ou pomada [42].

Estruturalmente, as vesículas etossómicas são constituídas por fosfolípidos (entre 0,5-10%), etanol (entre 20-45%), glicerol e água (no núcleo) (Figura 3.6) [42,43]. Os fosfolípidos são normalmente derivados do ovo ou da soja, como a fosfatidilcolina de soja, fosfatidilcolina de ovo, fosfatidilcolina hidrogenada, etc., e a sua função principal é a formação das vesículas elásticas. Já o etanol tem um papel idêntico ao que é desempenhado pelos ativadores de superfície no caso dos transfersomas, ou seja, o seu objetivo é a desorganização da camada lipídica, agindo como intensificador de penetração [42]. Em termos gerais, os etossomas podem ser considerados um tipo de transfersomas, uma vez que a única diferença é que o etanol das vesículas etossómicas

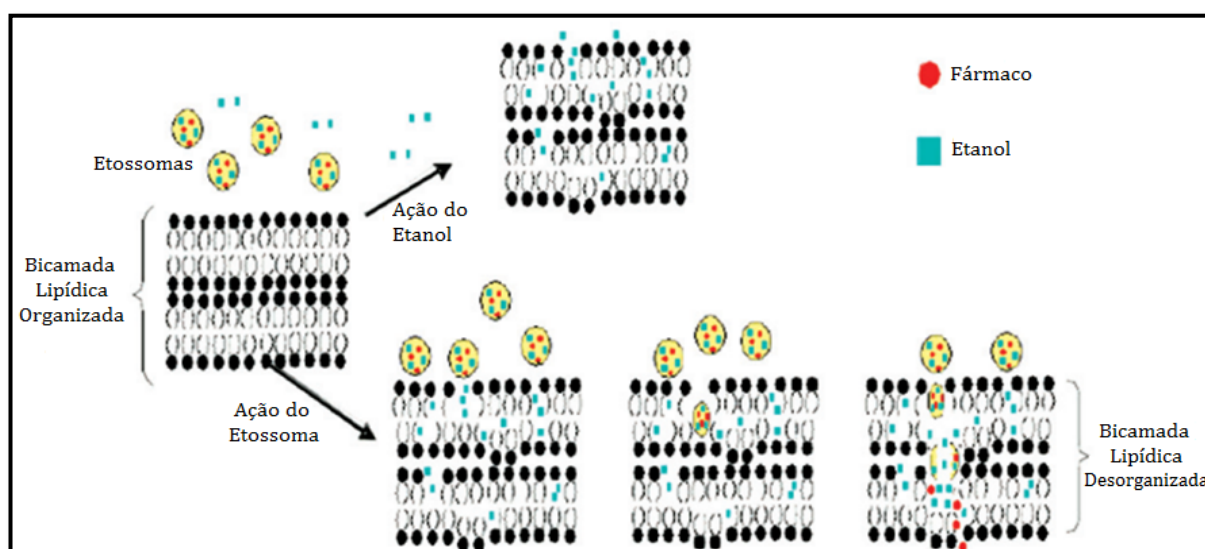
evapora da pele depois de ser aplicada a formulação, enquanto nos transfersomas, os ativadores de superfície permanecem na pele mesmo depois da evaporação da água da formulação [43].



**Figura 3.6-** Representação esquemática de um etossoma (Adaptado de [43]).

O mecanismo de permeação e penetração da pele por parte dos etossomas não é totalmente compreendido [43]. No entanto, pensa-se que a presença do etanol impõe carga negativa às vesículas e diminui o seu tamanho melhorando a sua permeação. O tamanho da vesícula etossômica é menor do que no caso dos lipossomas devido essencialmente ao teor alcoólico que lhe é adicionado [11,42].

De um modo geral, a pele é composta principalmente pelo estrato córneo, toda a restante epiderme, e a derme. O estrato córneo é a principal barreira associada à administração de fármacos através da pele, isto porque os corneócitos estão altamente organizados. Assim sendo, o etanol vai romper ou desorganizar esta barreira, fluidificando a camada lipídica da pele. Isto faz com que se consiga aumentar a permeação das vesículas elásticas para as camadas mais profundas da pele (Figura 3.7) [42].



**Figura 3.7-** Mecanismo de ação do etossoma (Adaptado de [42]).

A utilização de etossomas na administração de fármacos tem inúmeras vantagens, entre elas: a simplicidade da tecnologia, os meios de aplicação não invasivos, a distribuição transdérmica e evita-se o efeito de primeira passagem. A não invasividade aumenta a adesão do paciente à terapêutica e, conseqüentemente, melhora o resultado terapêutico. Para além disto, ficou também demonstrado que os etossomas exibem uma alta eficiência de encapsulação para uma ampla gama de moléculas devido não só à presença de múltipla lamelaridade das vesículas, mas também devido à presença de etanol que aumenta a solubilidade de muitos fármacos. Ao contrário dos lipossomas e dos transfersomas, os etossomas têm maior capacidade de entrega de fármacos à pele tanto em condições oclusivas como não oclusivas (Tabela 3.5) [11].

Por fim, os etossomas foram estudados para múltiplas aplicações, nomeadamente quando carregados com tacrolímus podem ser úteis para o tratamento da dermatite atópica ou, por outro lado, um portador etossomal funciona como tratamento opcional da psoríase fornecendo efeitos terapêuticos a longo prazo, para além de que não é tóxico e aumenta a adesão terapêutica [40].

### 3.3.4. Nanopartículas

As nanopartículas, no geral, são caracterizadas por serem partículas sólidas e esféricas com um diâmetro que ronda algumas centenas de nanómetros. Dependendo dos

constituintes com que são preparadas podem ser classificadas em nanopartículas poliméricas ou lipídicas [10].

### **a) Nanopartículas Poliméricas**

As nanopartículas poliméricas são preparadas a partir de polímeros biocompatíveis e biodegradáveis onde o fármaco pode ser aprisionado, encapsulado ou adsorvido à matriz polimérica. O tamanho pode variar entre os 10-1000nm e a penetração e extensão do seu transporte através da pele depende, maioritariamente, da composição química dos constituintes, do mecanismo de associação, do tamanho das próprias nanopartículas e da viscosidade das formulações [11].

São sistemas de transporte úteis, uma vez que, são capazes de modificar a atividade dos fármacos, atrasar e controlar a libertação do mesmo e, ainda, aumentar o tempo de permanência do fármaco na pele [11].

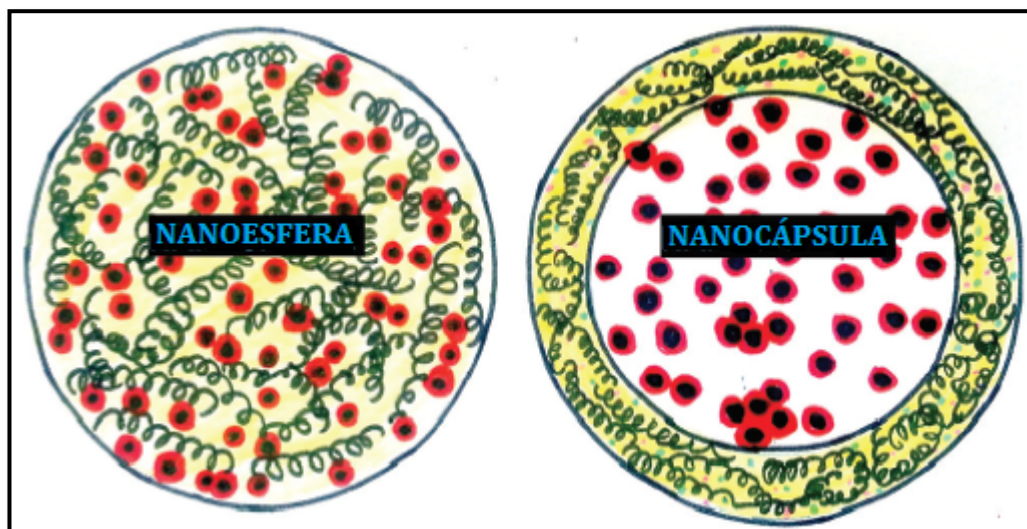
As nanopartículas poliméricas foram desenvolvidas na década de 1990 e podem ser divididas em nanocápsulas, quando estão sob a forma de gotículas oleosas envolvidas por um fino filme polimérico, ou nanoesferas, quando são compostas por uma rede de polímeros (Figura 3.8) [39].

As nanocápsulas, como referido anteriormente, são constituídas por um invólucro polimérico, cuja composição é normalmente oleosa, que está disposto à volta de um ou mais núcleos líquidos, onde o fármaco pode estar adsorvido ou dissolvido. São sistemas normalmente utilizados em cosméticos para proteger fármacos sensíveis, para reduzir odores menos agradáveis ou, ainda, para evitar incompatibilidades entre os constituintes da formulação [10,31,37]. Relativamente à administração, acredita-se que as nanocápsulas formem um filme protetor à superfície da pele e, deste modo, controlem a permeação dos fármacos encapsulados [31].

Por outro lado, as nanoesferas são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco se distribui uniformemente no interior ou permanece adsorvido à superfície e não possuem óleo na sua composição. Normalmente, são utilizadas para associar substâncias como fragrâncias e vitaminas, permitindo que permaneçam na pele por um longo período de tempo após aplicação [10,31].

Tanto nas nanocápsulas como nas nanoesferas, um dos mecanismos de libertação de fármaco é a formação de “poros”. O tamanho dos poros e, conseqüentemente, a taxa de libertação do fármaco pode ser controlado pela alteração dos reagentes químicos. Um

exemplo disso é a utilização do polietilenoglicol (PEG) 200 e do PEG 3000. No PEG 200 são formados poros de tamanho reduzido e, portanto, a taxa de libertação é mais lenta. O PEG 3000 é uma molécula muito maior e, assim, produz poros maiores originando uma libertação rápida e, muitas vezes, explosiva. Para além disto, o PEG pode, ainda, ter uma função de prevenção da opsonização por parte do organismo, aumentando o tempo de semi-vida destes transportadores na circulação sistémica [10,36].



**Figura 3.8-** Nanoesfera e Nanocápsula (Adaptado [44]).

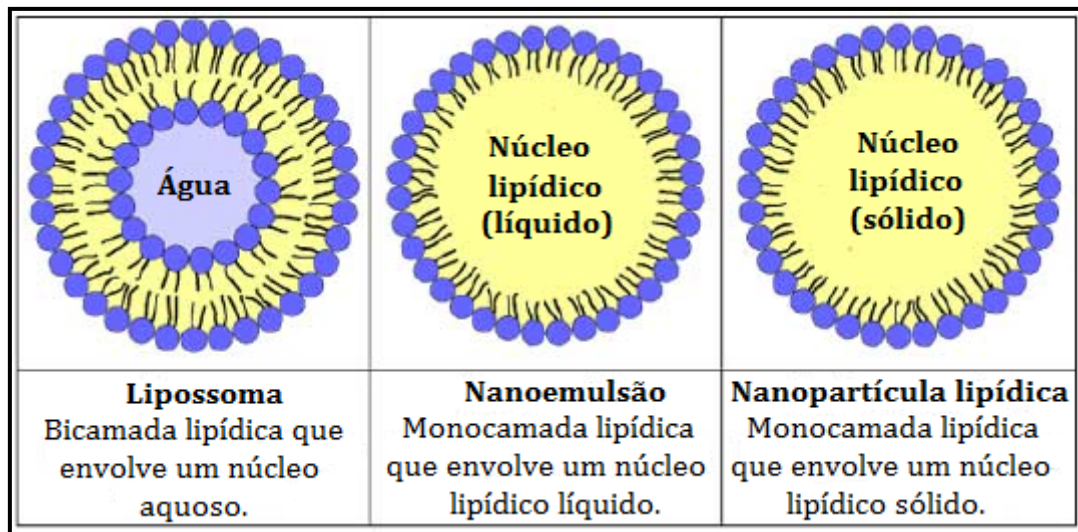
## **b) Nanopartículas Lipídicas**

As nanopartículas lipídicas (NL) podem ser classificadas em nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e em transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC). Foram desenvolvidas em 1990 e, desde então, têm sido extensamente estudadas, visto que o seu método de produção é acessível e, para além disso, possuem algumas vantagens quando comparadas com os outros sistemas nanotecnológicos, nomeadamente a capacidade para contornar o sistema imunitário devido ao seu tamanho reduzido (Tabela 3.6) [11,34].

**Tabela 3.6**–Vantagens e desvantagens das nanopartículas (Adaptado de [11]).

<b>SISTEMA NANOTECNOLÓGICO</b>	<b>VANTAGENS</b>	<b>DESvantagens</b>
<b>NANOPARTÍCULA</b>	Podem ser compostas por muitos materiais biodegradáveis;	Ainda não têm avaliação toxicológica suficiente;
	Existem muitas maneiras de as preparar;	É difícil desenvolver um método analítico para a entrega dos fármacos;
	Podem incluir anticorpos à superfície para alcançar órgãos-alvo;	Alguns processos são difíceis de escalar;
	Podem carregar fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos;	Às vezes o tamanho do alcance não é suficiente para evitar o sistema imunológico.
	São capazes de evitar o sistema imunitário devido ao reduzido tamanho.	

Tal como as nanoemulsões O/A, as nanopartículas lipídicas são sistemas heterogêneos com uma fase lipídica interna e uma fase aquosa externa, estabilizada por um ou mais tensoativos. No entanto, contrariamente às nanoemulsões, as NL são compostas por uma fase lipídica interna sólida, uma vez que as nanopartículas são totalmente (no caso das SLN) ou principalmente (no caso dos NLC) compostas por lípidos sólidos à temperatura ambiente (Figura 3.9). Deste modo, consegue ter-se uma libertação mais controlada das moléculas encapsuladas e, ainda, protegê-las da degradação, aumentando a estabilidade do sistema a longo prazo [11,34].

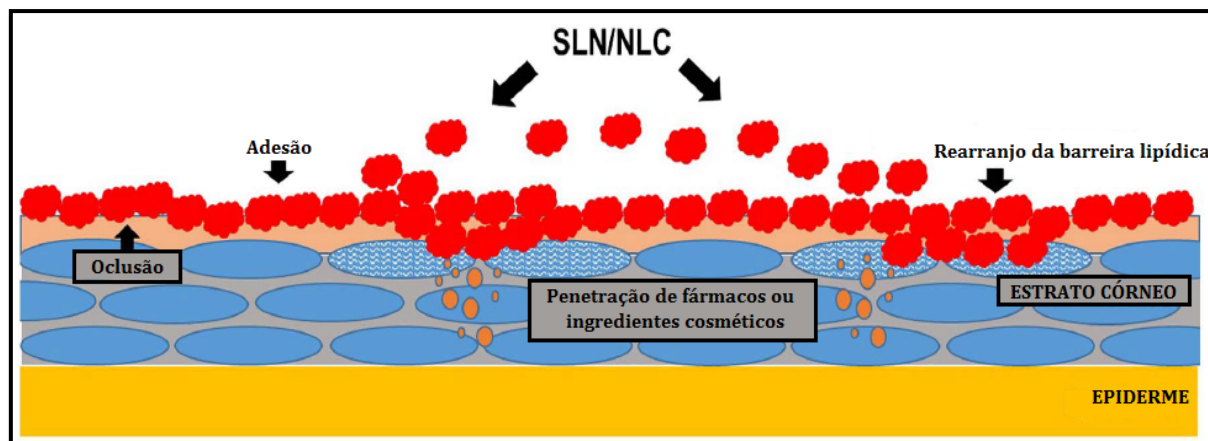


**Figura 3.9-** Diferença entre lipossoma, nanoemulsão e nanopartícula lipídica (Adaptado de [11]).

A diferença entre as SLN e os NLC está na sua estrutura interna, ou seja, enquanto que as SLN foram desenvolvidas em primeiro lugar e são compostas apenas por lípidos sólidos, os NLC são uma atualização das SLN e têm na sua composição tanto lípidos sólidos como lípidos líquidos, estando sempre o sólido presente em maior quantidade [11,34].

Dentro das múltiplas aplicações propostas para as nanopartículas lipídicas, a aplicação cutânea parece uma das mais promissoras, tanto para fins terapêuticos, como para fins cosméticos. A sua utilização para uso cutâneo apresenta várias vantagens, nomeadamente a proteção química das substâncias incorporadas e a biodisponibilidade melhorada, promovendo a sua penetração e retenção na pele. Esta biodisponibilidade é explicada pelo próprio mecanismo de ação, uma vez que as nanopartículas lipídicas formam um filme à superfície da pele capaz de promover um rearranjo lipídico, através da adesão às células do estrato córneo. Esta adesão permite que as moléculas encapsuladas atinjam as camadas mais profundas da pele, visto que este filme de nanopartículas possui um efeito oclusivo que promove a penetração dos ingredientes ativos solúveis através da epiderme (Figura 3.10). Este facto levou ao desenvolvimento dos NLC, uma vez que a solubilidade dos ativos e, portanto, a capacidade de carga influencia a quantidade de ativos depositados à superfície da pele. Os NLC possuem maior componente lipídico líquido que as SLN tendo, assim, maior capacidade de

solubilização na associação de fármacos e, por este motivo, possuem maior carga de fármaco passível de ser depositado na pele. No entanto, as SLN são mais adequadas para formulações de liberação prolongada [11, 34, 45].



**Figura 3.10-** Mecanismo de ação das nanopartículas lipídicas (Adaptado de [34]).

Para além disso, o reduzido tamanho das nanopartículas é outro fator que também contribui para aumentar a superfície de contacto e a adesividade, promovendo o influxo do fármaco através da pele [11,34].

A formação do filme lipídico e, conseqüentemente, o poder oclusivo são fatores muito importantes para a permeação das substâncias transportadas e, ainda, reduzem a perda de água através da pele, mantendo-a hidratada. Uma característica que está relacionada com a extensão da oclusão é o grau de cristalinidade das nanopartículas lipídicas. Com o aumento desta, o fator de oclusão também aumenta. Isto explica o porquê das nanoemulsões líquidas não apresentarem efeito oclusivo quando comparadas com as SLN e, por conseguinte, a reduzida extensão de oclusão dos NLC [11].

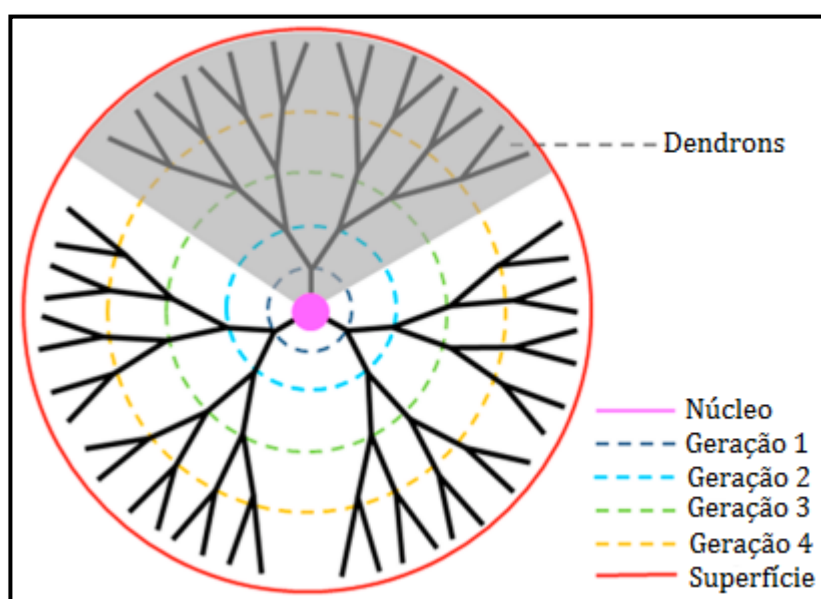
### 3.3.5. Dendrímeros

Os primeiros dendrímeros foram sintetizados em 1985 e, atualmente, são estruturas tridimensionais compostas por numerosas moléculas pequenas, com um tamanho na ordem dos 20nm [11,38,46].

São nanoestruturas poliméricas versáteis com arquitetura bem estabelecida e semelhante a uma árvore, ou seja, apresentam três componentes arquiteturais principais, o núcleo interno ao qual os *dendrons* estão ligados e grupos funcionais à superfície, apresentando simetria em torno do núcleo. A adição de camadas ramificadas

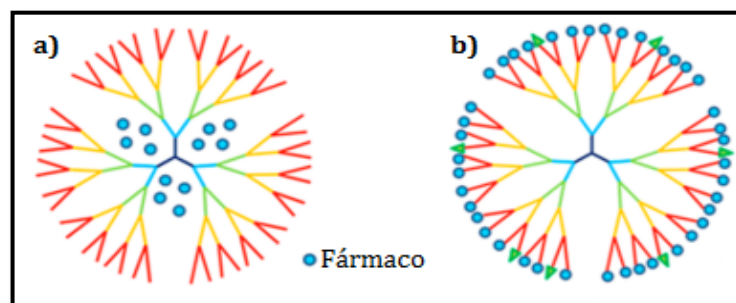
vai, então, aumentar a geração. A estrutura dos dendrímeros de baixa geração é geralmente flexível e aberta, enquanto os dendrímeros de gerações mais altas são mais densos e globulares (Figura 3.11) [10,35,47].

A estrutura das moléculas resulta em formas, tamanhos e pesos moleculares relativamente uniformes e a sua permeabilidade através da pele vai depender das características físico-químicas, do tamanho da geração, do peso molecular, da carga de superfície, da composição e da concentração [11].



**Figura 3.11-** Estrutura esquemática de um dendrímero (Adaptado de [47]).

Os dendrímeros podem, por um lado, encapsular fármacos lipofílicos na sua cavidade interna hidrofóbica, aumentando assim a sua solubilidade aquosa, ou, por outro lado, associar fármacos hidrofílicos à sua superfície. Devido a esta versatilidade, podem oferecer a oportunidade de formulação e administração de fármacos hidrofílicos e hidrofóbicos, não sendo os melhores transportadores para fármacos hidrofílicos (Figura 3.12) [10,46].



**Figura 3.12-** Mecanismo de incorporação de fármacos nos dendrímeros. Em que a) corresponde à encapsulação de fármacos no interior e b) à conjugação de fármacos à superfície (Adaptado de [47]).

Os grupos funcionais presentes à superfície têm a capacidade de acoplar ligandos que podem direcionar a libertação do fármaco para alvos específicos [10].

Para além disso, podem ser adicionadas moléculas de polietilenoglicol que vão permitir diminuir a toxicidade inerente a alguns dendrímeros/fármacos e vão conferir maior biodisponibilidade ao sistema, controlando a libertação do fármaco [10].

Os principais problemas associados a este tipo de sistema são a fraca biodegradação e, consequentemente, a sua citotoxicidade. Por outro lado, a principal vantagem está relacionada com a sua multivalência (Tabela 3.7) [11].

**Tabela 3.7**–Vantagens e desvantagens dos dendrímeros (Adaptado de [11]).

SISTEMA NANOTECNOLÓGICO	VANTAGENS	DESvantagens
<b>DENDRÍMERO</b>	Aumentam a estabilidade dos agentes terapêuticos;	Demonstraram toxicidade celular;
	Facilmente preparáveis;	Metabolismo e eliminação podem ser um problema dependendo do grau de geração;
	Aumentam a biodisponibilidade dos fármacos;	Custos de produção são mais altos do que os outros sistemas;
	Também podem atuar como potenciadores de solubilidade, aumentando a permeação de fármacos lipofílicos.	Podem ser encontrados efeitos hemolíticos;
		Não são bons portadores de fármacos hidrofílicos.

## 4. Aplicações em Dermofarmácia

### 4.1. Psoríase

#### 4.1.1. Fisiopatologia

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, não contagiosa, incurável, que se manifesta principalmente na pele, podendo atingir outras áreas, como as unhas e as articulações e cuja evolução é variável de doente para doente (Figura 4.1) [48,49]. A sua causa continua ainda mal esclarecida, no entanto, sabe-se que tem por base fatores genéticos e ambientais, tais como o stress, as épocas do ano, o consumo de álcool, tabagismo e alguns medicamentos [13,48].

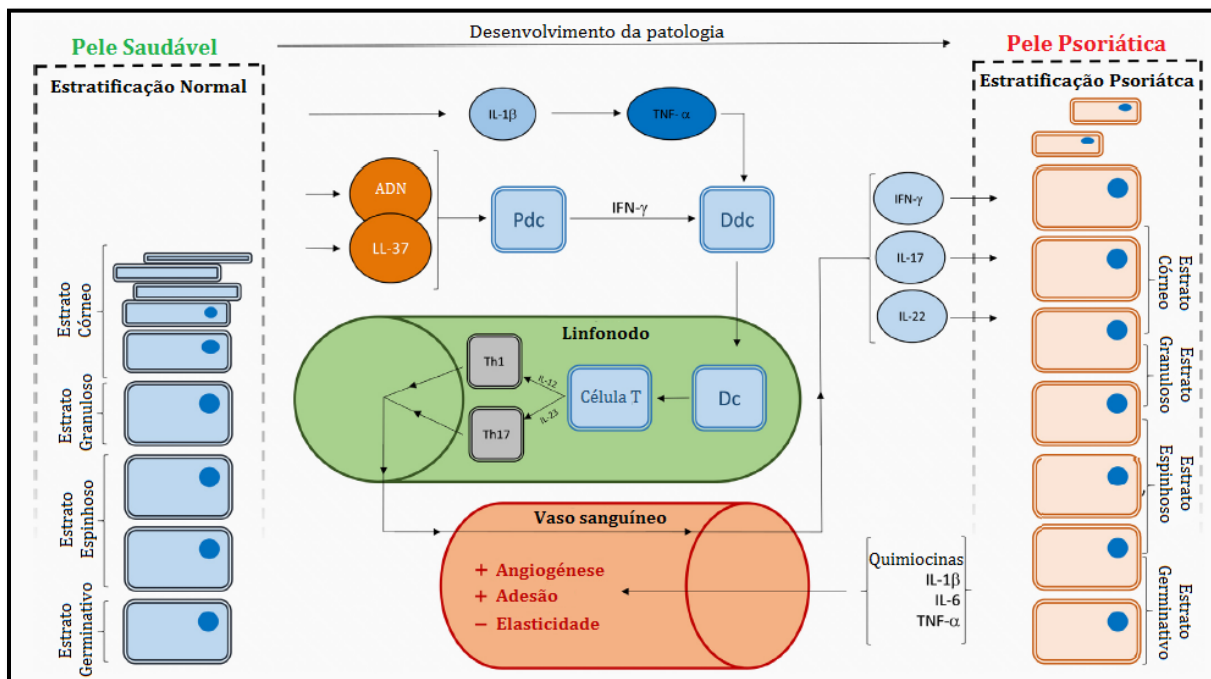


**Figura 4.2-** Manifestações psoriáticas (Adaptado de [50]).

Afeta igualmente ambos os sexos, e surge frequentemente em idade jovem. Nos homens é comum que o primeiro pico se dê aos 22 anos de idade, enquanto que nas mulheres costuma aparecer por volta dos 16 anos. No entanto é passível de aparecer em idade já adulta, sendo que 75% dos doentes desenvolvem a doença antes de atingir os 40 anos [49].

É uma doença relativamente frequente, atingindo, sensivelmente, 2 a 5% da população mundial. Destes, aproximadamente, dois terços apresentam a forma leve da doença e menos de 3% da superfície corporal afetada. As diferenças entre as formas moderadas e graves da doença estão associadas a alguns distúrbios metabólicos, como a obesidade, a dislipidemia diabética, doença hepática gordurosa, entre outros [49].

A psoríase é, então, um distúrbio cutâneo autoimune, com base nas células T, que se caracteriza pela inflamação da pele, proliferação excessiva dos queratinócitos e diferenciação. A ativação dos linfócitos T é a principal via envolvida na patogénese da doença. A epiderme e a derme são preenchidas com células apresentadoras de antígenos que podem captar o antígeno (Ag) e apresentá-lo à superfície através do complexo de histocompatibilidade (MHC). O Ag é transportado até aos linfonodos e liga-se aos recetores dos linfócitos T, produzindo a ativação das células T que vão penetrar rapidamente a circulação sanguínea e migrar para as várias camadas da pele, onde produzem citocinas e quimiocinas, responsáveis pelo processo de hiperqueratose característico da psoríase. Os principais biomarcadores relatados para a hiperproliferação dos queratinócitos foram a interleucina (IL) 17 e a IL-22 (Figura 4.2) [13].



**Figura 4.2-** Mecanismo de desenvolvimento da Psoríase. As células residentes da pele libertam LL-37 que complexa com o ADN, devido a uma desregulação do sistema imunitário (por exemplo, outras doenças, estímulos ou predisposição genética), que, por sua vez, ativam as células dendríticas plasmocitoides (Pdc) e as células dendríticas dérmicas (Ddc), pela libertação do interferão-gama (IFN- $\gamma$ ). Nos linfonodos, as células dendríticas ativam os linfócitos T (células T), que libertam interleucinas como a IL-12 e a IL-23 ativando as células T auxiliares (Th1 e Th17). Essas células Th, uma vez na corrente sanguínea, libertam IFN- $\gamma$ , IL-17 e IL-22, que ativam a modificação e a proliferação dos queratinócitos, resultando numa epiderme mais espessa, típica da psoríase (Adaptado de [49]).

Existem vários tipos de psoríase, dependendo das características das lesões e da eventualidade de afetar as unhas ou as articulações [48]. Geralmente, as manifestações clínicas incluem pápulas e placas escamosas eritematosas. No entanto, pode também ser caracterizada por erupções eritrodérmicas e pustulosas. Os locais mais afetados englobam os cotovelos, o couro cabeludo e os joelhos, apesar de poder afetar qualquer área corporal [49]. Os vários tipos de psoríase podem ser agrupados com base exclusivamente no fenótipo e podem ser classificados como psoríase em placas, *guttata*, pustulosa, eritrodérmica, flexural, ungueal e artrite psoriática. A psoríase em placas é de longe o tipo mais comum, afetando cerca de 90% dos pacientes que sofrem da doença [49]. A psoríase ungueal afeta as unhas das mãos e dos pés, causando crescimento anormal e descoloração, aparecendo frequentemente associada aos outros tipos de

doença [48,49]. A artrite psoriática é uma doença inflamatória que afeta as articulações de cerca de um terço dos doentes psoriáticos [49]. Todas as restantes formas da doença são menos comuns, ou mais raras. A psoríase em gotas, ou *guttata*, é caracterizada por manchas pequenas dispersas no tronco; a psoríase flexural, também conhecida como inversa, afeta maioritariamente as axilas, virilhas, seios e as dobras da pele em redor dos genitais e nádegas; na psoríase pustulosa as manchas da pele são cheias de pus, tornando-se dolorosas e associando-se a mal-estar e febre; e na psoríase eritrodérmica o corpo é coberto, quase na totalidade, por grandes manchas vermelhas a descamar [48,49,51].

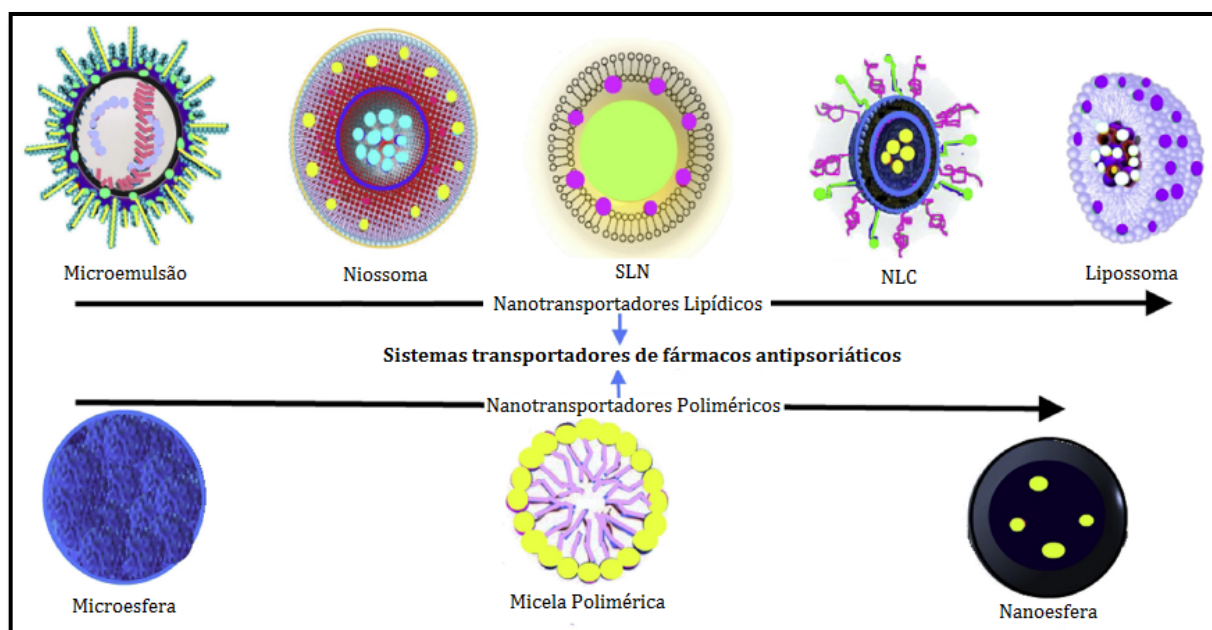
#### **4.1.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados**

Relativamente ao tratamento da psoríase, existem várias modalidades terapêuticas que ajudam a controlar a doença, nomeadamente os tratamentos tópicos, os medicamentos sistêmicos e a fototerapia com Psoraleno+UVA (PUVA) e UVB. Qualquer uma das terapêuticas deve ser individualizada a cada doente, tendo em conta o tipo da psoríase, os tratamentos previamente estabelecidos, a existência de comorbilidades e o impacto que a doença tem na qualidade de vida do doente [48].

A farmacoterapia atual inclui análogos da vitamina D (tacalcitol e calcipotriol), corticosteróides (hidrocortisona, betametasona, dexametasona e clobetasol), ditranol (derivado do antraceno), alcatrão de carvão, retinóides (tretinoína e acitretina), tacrolímus, entre outros, que podem ser administrados por via sistémica ou aplicados topicamente. São, então, vários os medicamentos que estão disponíveis para o tratamento da psoríase, mas o seu uso prolongado pode causar toxicidade grave e pode apenas trazer benefícios limitados. Por este motivo, os tratamentos tópicos têm sido utilizados em grande escala, no entanto, as formulações convencionais sofrem uma absorção limitada, limitando desta forma a sua eficácia [13].

Atualmente, a elevada gama de terapêuticas disponíveis para o tratamento das lesões psoriáticas permite a consideração de diferentes estratégias de administração de fármacos de acordo com as necessidades terapêuticas. Assim, foram desenvolvidos alguns sistemas inovadores de libertação de fármacos para a pele, com o objetivo de melhorar a permeação epidérmica, dérmica e/ou transdérmica dos fármacos anteriormente referidos (Figura 4.3). O uso da nanotecnologia permite fornecer algumas vantagens que não eram supridas pelas terapêuticas convencionais, como a

proteção do fármaco contra a degradação, o direcionamento do fármaco para as camadas da pele, a possibilidade de alteração no perfil de libertação dos fármacos associados, melhorar a adesão da terapêutica e reduzir o risco de efeitos indesejáveis com a melhoria do risco/benefício do tratamento [49].



**Figura 4.3** – Nanossistemas utilizados na entrega de medicamentos antipsoriáticos (Adaptado de [13]).

Relativamente aos nanotransportadores vesiculares lipídicos, como os lipossomas, etossomas, niossomas e transfersomas, existem inúmeros estudos que revelam a sua eficácia no tratamento psoriático. No caso do ditranol, fármaco que atua através dos recetores das células dos queratinócitos, pode ser transportado em lipossomas com uma dose reduzida de 0,5% colmatando o facto da sua má penetração na pele e promovendo um acesso mais profundo às camadas da pele, evitando a irritação cutânea [13]. Por outro lado, também o tacalcitol, quando transportado em lipossomas, exibiu uma maior permeação cutânea e atividade anti-paraqueratótica com uma concentração reduzida, proporcionando uma utilização mais segura e com baixo risco de irritação. Outros estudos relataram que lipossomas associados a tacrolímus iriam aumentar a sua acumulação na epiderme e derme. Ainda nas vesículas lipossomais, foram realizados estudos aos quais se associaram retinóides como a tretinoína, que apresentou maior biocompatibilidade e eficácia [49].

Já nas vesículas lipídicas deformáveis, transfersomas e etossomas, foram realizados ensaios onde se utilizaram alguns corticosteróides, como a dexametasona e a hidrocortisona, demonstrando uma abordagem adequada para reduzir a sensibilidade cutânea e para prolongar a ação do fármaco, demonstrando-se três a cinco vezes mais eficazes do que os corticosteróides não associados. Também o tacrolímus foi associado aos transfersomas e etossomas permitindo uma maior concentração do fármaco na derme e na epiderme. O psolareno foi analisado através da sua associação a etossomas, demonstrando uma melhor deposição e permeação do fármaco, aumentando a sua concentração e diminuindo a toxicidade [49].

No que concerne aos transportadores nanoparticulados, como o SLN ou o NLC, alguns estudos descreveram o seu uso com retinóides. A acitretina, retinóide de segunda geração, controla a diferenciação celular, a hiperproliferação dos queratinócitos e reduz a inflamação celular característica da psoríase. No entanto, na sua formulação convencional inclui uma solubilidade limitada, instabilidade e toxicidade sistémica mais elevada. Posto isto, foi associada num gel NLC, o qual permitiu a libertação de 80% do fármaco em detrimento dos 46,2% aquando da suspensão convencional, além de que foi observada uma melhoria no índice terapêutico e uma redução do índice psoriático. Por outro lado, a tretinoína, retinóide natural, foi associada em SLNs para que fosse alcançada uma maior eficácia de encapsulação, melhor permeação cutânea e menor irritação da pele em comparação com a solução metanólica do mesmo fármaco [13].

Ainda nos SLNs, foram associados fármacos como a betametasona, exibindo um perfil de libertação controlada com a sua acumulação na epiderme, impedindo a sua absorção sistémica; o clobetasol que mostrou um aumento significativo da resposta anti-inflamatória em comparação ao creme convencional comercializado; o psoraleno e o calcipotriol que demonstraram um aumento da penetração da pele e, conseqüentemente, uma redução da espessura da epiderme, através do controlo do crescimento abrupto dos queratinócitos [49].

Aos NLCs foram adicionados e estudados alguns fármacos como o calcipotriol com metotrexato e o tacrolímus onde foi demonstrada uma melhoria na permeação de cada fármaco [49].

Por outro lado, nos nanotransportadores baseados em emulsões, como as micro e nanoemulsões, foram avaliados os corticosteróides, que têm propriedades imunossupressoras, anti-inflamatórias e antiproliferativas mas que o seu uso é restrito

devido aos efeitos adversos cutâneos e sistêmicos. Os investigadores desenvolveram então a nova formulação, um gel de microemulsão com o corticosteróide e ácido salicílico, que demonstrou uma redução de 72,1% na resposta inflamatória em comparação ao gel comercializado, que detinha uma redução de apenas 43,9% [13].

Por fim, foram ainda avaliados os nanotransportadores poliméricos no uso de alguns corticosteróides como a betametasona, o clobetasol e a hidrocortisona, os quais foram associados a microesferas de PLGA, e no qual foi possível concluir que aumentavam a acumulação do fármaco na epiderme, forneceram maior estabilidade da formulação, contribuindo para a redução dos efeitos adversos, tendo contribuído também para a obtenção de uma libertação mais controlada do fármaco [49].

A nanotecnologia associada à psoríase é ainda uma área em desenvolvimento, no entanto, tem sido intensamente explorada nos últimos anos a fim de diminuir os efeitos adversos das terapêuticas clássicas, aumentando a qualidade de vida dos pacientes. Os sistemas inovadores de administração de fármacos na pele demonstram, cada vez mais, ser capazes de assegurar a concentração adequada do fármaco na pele para tratar as lesões psoriáticas, direcionando-o para a epiderme, onde se desenrola a fisiopatologia desta doença [49].

## **4.2. Dermatite Atópica**

### **4.2.1. Fisiopatologia**

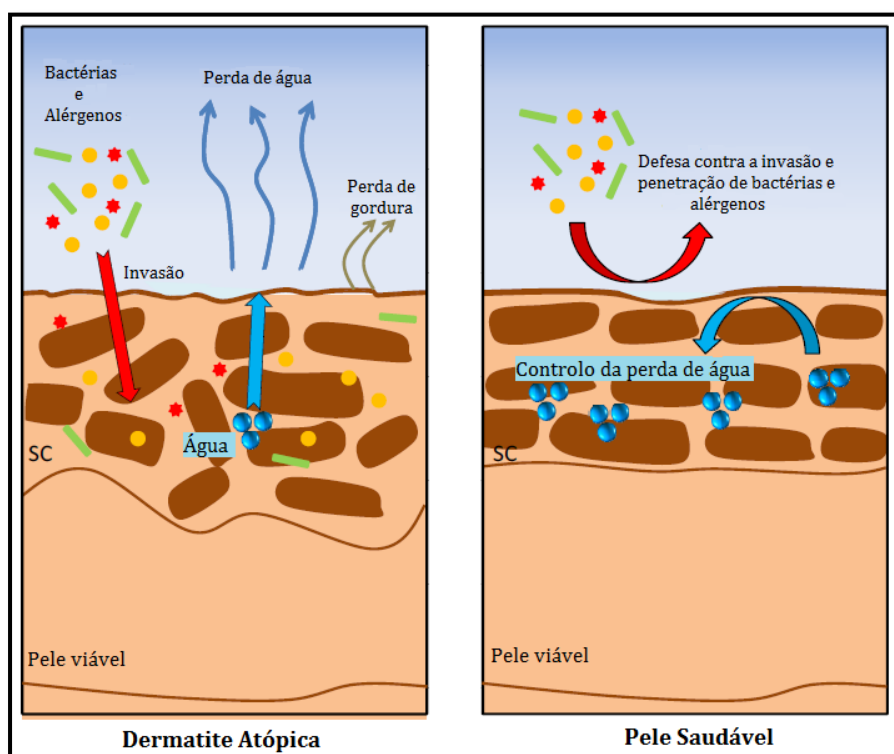
A dermatite atópica (DA) é uma doença caracterizada por inflamação e prurido na pele, que se manifesta principalmente nos primeiros meses de vida e não tanto em idade jovem, no entanto, pode também ocorrer na idade adulta [48].

Habitualmente pode ser descrita por prurido intenso, pápulas eritematosas, vesículas sobre a pele eritematosa, placas espessadas da pele (hiperqueratose) e marcação cutânea acentuada (liquenificação) [14]. Nos primeiros meses de vida do bebé, o eczema atópico localiza-se maioritariamente na fronte e nas maçãs do rosto e, nesta fase, as lesões são ásperas e avermelhadas, podendo progredir para pequenas pústulas, crostas e descamação. A evolução da patologia é irregular, alternando períodos de crise e melhoria, sendo que tanto pode regredir na totalidade até ao segundo ano de vida, como progredir durante a infância. Neste caso, progride com características diferentes,

nomeadamente na localização, passa a localizar-se sobretudo nas pregas dos cotovelos e joelhos, pulsos e na parte dorsal das mãos e dos pés. Na idade adulta, as áreas mais afetadas englobam as pálpebras, lábios, mamilos, área genital e as mãos [48].

O termo atópico indica a tendência hereditária das pessoas produzirem anticorpos para a imunoglobulina E (IgE) em resposta a alérgenos ambientais ou alimentares, como pólen, poeira doméstica, ácaros, entre outros, causando episódios recorrentes de prurido intenso, e daí o conceito de dermatite [52].

A pele atópica é uma pele seca e áspera, uma vez que, tem alguma dificuldade na retenção de água na camada córnea da epiderme devido à insuficiente produção de cimento intercelular (ceramida) e a alterações dos corneócitos [48]. O defeito na barreira cutânea pode ser responsável pela invasão de bactérias e alérgenos, bem como da perda de água transepidermica e, conseqüentemente, da perda de gordura (Figura 4.4) [14].



**Figura 4.4** - Estrutura de uma pele saudável *versus* pele com dermatite atópica (Adaptado de [14]).

A dermatite atópica é uma das doenças cutâneas mais comuns, afetando mais de 20% das crianças e, aproximadamente, 1-3% dos adultos, nos países desenvolvidos [14]. Em

cerca de 80% dos casos o doente desenvolve, ao longo da vida, outras complicações tais como asma e/ou rinite alérgica [48].

Embora a patogénese da doença não seja totalmente compreendida, sabe-se que envolve uma desregulação inflamatória e resposta antigénica, ou seja, acredita-se que a causa do eczema atópico envolva a disfunção imune dos sistemas inato e adaptativo, bem como do comprometimento da barreira cutânea [14].

A base genética da patologia tem sido associada a vários genes, nomeadamente a uma perda de função do gene para a proteína filagrina do queratinócito, o que explica a disrupção da função da barreira cutânea observada [52].

O risco de desenvolver DA tem sido relacionado com vários fatores, como o clima, a dieta, a duração da amamentação e atraso no desmame, rutura da barreira cutânea e sensibilização. Por outro lado, a exposição aos raios UV parece também agravar os sintomas da DA devido aos seus efeitos imunossupressores. Os fatores ambientais, incluindo a humidade e as mudanças sazonais estão envolvidos com maior prevalência nas cidades do que no campo devido à presença de uma maior poluição ambiental e, subsequentemente, maior exposição aos alérgenos [52].

Por fim, também a ingestão de antibióticos está fortemente correlacionada com um risco aumentado de DA, visto que está relacionado com várias mudanças na microbiota normal e, conseqüentemente, mudanças no sistema imune e resposta alterada a diferentes alérgenos [52].

#### **4.2.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados**

O tratamento da DA visa principalmente restaurar a função da barreira cutânea e/ou reduzir a inflamação na pele e, por este motivo, as terapêuticas tópicas vão desempenhar um papel crítico no tratamento dos sintomas da doença [14,52].

Assim sendo, as terapêuticas-padrão atuais incluem a aplicação tópica de emolientes para a reparação da barreira da pele, fármacos anti-inflamatórios tópicos, como os corticosteróides, para normalizar a diferenciação epidérmica e reduzir a hiperproliferação, e antihistamínicos orais para aliviar o prurido [14,52]. As diferentes terapêuticas devem ser utilizadas simultaneamente para que se consiga chegar aos diferentes aspetos da patogénese da DA. Os hidratantes tópicos com componentes emolientes, óleos oclusivos e humectantes são usados para aumentar a hidratação e suavização da pele, ajudando a diminuir os sintomas como o prurido, eritema,

fissuração e liquenificação. Desta forma, ajudam a reduzir a dose da terapêutica anti-inflamatória necessária para o controlo da doença [52].

A terapêutica de primeira linha da DA passa, então, pela utilização dos corticosteróides tópicos, que devem ser aplicados durante a fase ativa da inflamação e para prevenir as recidivas. Estes vão ligar-se aos recetores nucleares, induzindo a supressão de diferentes citocinas inflamatórias, a inibição de células T e outras células inflamatórias. No entanto, o seu uso prolongado está associado a vários efeitos adversos, incluindo, por exemplo, a atrofia da pele ou erupções semelhantes à rosácea acompanhadas de infeções secundárias. Por este motivo, é aconselhada a utilização de corticosteróides menos potentes para o controlo da doença e, pontualmente, corticosteróides de moderada e alta potência, pontualmente, durante as crises agudas, por curtos períodos de tempo [52].

Os antagonistas da calcineurina como o tacrolímus e o pimecrolímus, estão atualmente a ser utilizados como segunda linha terapêutica, sempre que tenhamos doentes não-imunocomprometidos que não respondam às outras terapêuticas, ou quando o uso de corticosteróides não é recomendado. Estes compostos são agentes que inibem a ativação da calcineurina das células T, bloqueando a secreção de citocinas e mediadores pró-inflamatórios envolvidos na patologia da doença [52].

São utilizados também os antibióticos tópicos, antissépticos ou sabões antibacterianos para tratar as infeções cutâneas e outras complicações associadas ao comprometimento da barreira física [52].

Embora o tratamento tópico seja, de uma forma geral, eficiente para controlar a doença por se conseguir uma remissão clínica, este pode estar associado a reações adversas locais e possíveis infeções. Para além disso, outro dos desafios da terapêutica da DA é a fraca distribuição do fármaco para o local pretendido e, por todos estes motivos, foram desenvolvidas novas terapêuticas medicamentosas e formulações eficazes para melhorar a eficiência do tratamento [14].

A nanotecnologia surgiu assim como fornecedor de novas e melhores estratégias para a entrega de fármacos, melhorando a absorção na pele devido à versatilidade farmacêutica, proporcionando uma retenção prolongada no local de ação e evitando a absorção sistémica [14].

São vários os tipos de nanossistemas que têm demonstrado potencial de aplicação na terapêutica da dermatite atópica, particularmente as nanoemulsões, as nanopartículas

poliméricas, as nanopartículas lipídicas e os sistemas vesiculares como os lipossomas, transfersomas, etossomas e niossomas (Figura 4.5) [14,52].

Relativamente aos nanossistemas lipídicos, são uma das formulações mais promissoras para a libertação de fármacos na pele, uma vez que apresentam propriedades físico-químicas adaptáveis e perfis de segurança bem estabelecidos [14]. Devido ao seu conteúdo sólido e oleoso são conhecidos por terem excelentes propriedades oclusivas que ajudam a melhorar a hidratação e a penetração na pele [52]. Dos fármacos estudados, o celecoxib e o ibuprofeno foram associados a NLCs demonstrando maior absorção total relativamente às formulações com os fármacos livres. Por outro lado, também o tacrolímus foi associado num nanotransportador lipídico revelando uma deposição no estrato córneo 3,6 vezes maior quando comparado com a formulação referência convencional. Este eficiente direcionamento e o alívio dos sintomas da DA, através das nanopartículas com tacrolímus, podem ser devidos à propriedade oclusiva, ao potencial de hidratação e, conseqüentemente, à redução da perda de água transepidérmica [14].

A recorrente infeção bacteriana associada à DA tem sugerido a necessidade de incorporar sal de prata (agente antibacteriano) às nanopartículas lipídicas para melhorar a cicatrização de feridas com risco de infeção [14].

As nanoemulsões são, também, um veículo muito promissor para o tratamento tópico de diferentes doenças da pele devido à sua rápida e fácil penetração através de lípidos da pele e à sua sensação agradável e não gordurosa. Neste contexto, os lípidos utilizados devem ser biocompatíveis, biodegradáveis e com efeito calmante para que sejam vantajosos em situações inflamatórias da pele, como a dermatite. Uma das tecnologias investigadas nesta área foi a administração tópica de DNA catalítico (DNAzimas). As DNAzimas têm um elevado potencial terapêutico contra a DA, uma vez que podem interferir na diferenciação das células T e nas reações inflamatórias, no entanto são facilmente degradadas pelas enzimas da microflora normal da pele e têm uma penetração cutânea muito fraca devido ao seu elevado peso molecular. Deste modo, a sua inclusão em nanoemulsões foi proposta para melhorar a penetração cutânea, a captação epidérmica e a sua estabilidade [52].

No que concerne aos sistemas vesiculares como os lipossomas, transfersomas, etossomas e niossomas são, também, inúmeros os fármacos estudados com a sua aplicação [14].

Os lipossomas ganharam elevada popularidade devido à sua não toxicidade e semelhança estrutural com as células cutâneas e, por este motivo, foram associados a valerato de diflucortolona para evitar as desvantagens do tratamento tópico prolongado com corticosteróides e demonstraram aumentar a retenção do fármaco no estrato córneo [14].

Os etossomas associados a tacrolímus mostraram-se eficientes no tratamento da DA, ainda assim a sua composição etanólica pode ser não ser favorável para a aplicação cutânea em doentes com DA, uma vez que existe um risco aumentado de irritação [52].

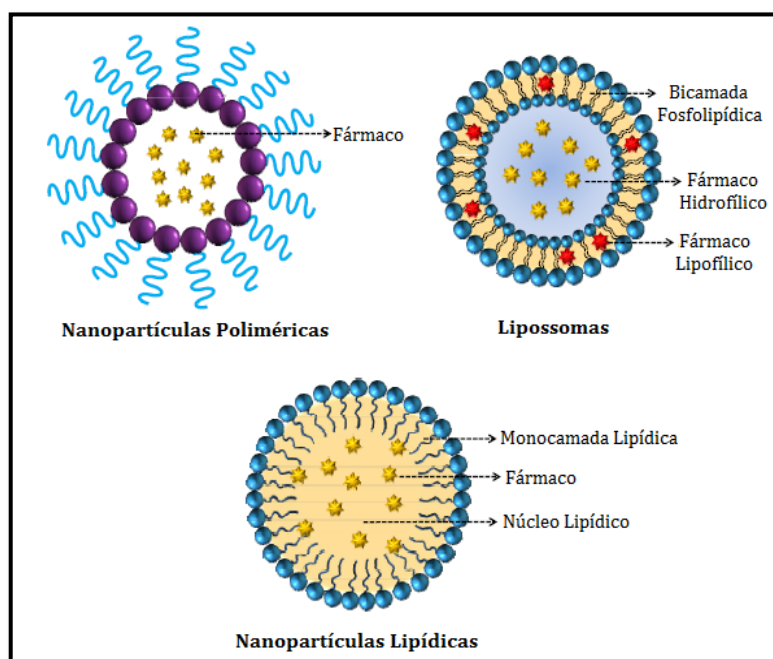
Por outro lado, os transfersomas e niossomas também têm sido explorados em várias aplicações dérmicas, ainda que não sejam, no seu todo, vantajosos para tratamento de patologias cutâneas como esta, visto que têm a capacidade de aumentar a permeação transdérmica de fármacos em vez de aumentar a sua retenção localizada. Comprovou-se uma eficácia superior aquando da utilização dos niossomas mas também mostrou uma maior penetração na pele com riscos sistémicos aumentados [52].

Ainda assim, os transfersomas têm sido propostos para a aplicação tópica de corticosteróides, como a hidrocortisona e a dexametasona, visto que outros investigadores descobriram que estes sistemas nunca penetraram além do estrato córneo. Quando são usados para entrega localizada dos fármacos, os transfersomas penetram o estrato córneo e formam uma camada de depósito abaixo do mesmo, libertando continuamente o fármaco por longos períodos de tempo, proporcionando uma elevada concentração de fármaco localizada na pele do doente. Contudo, tais efeitos localizados só foram atingidos para doses reduzidas de fármaco, enquanto que doses mais elevadas pareciam alcançar maior disponibilidade sistémica com os devidos riscos associados [52].

Por fim, foram ainda analisadas as nanopartículas poliméricas de ácido poli-láctico (PLA), de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e de etil-celulose (EC) como veículos de interesse no direcionamento de fármacos para certos locais da pele. As nanopartículas associadas à betametasona mostraram a sua acumulação nas glândulas sebáceas inflamadas. As nanopartículas associadas à dexametasona evidenciaram uma libertação e uma penetração do fármaco mais lentas [14].

A poli( $\epsilon$ -caprolactona) (PCL) é um polímero lipofílico utilizado na libertação controlada de fármacos e as nanopartículas de PCL apareceram para melhorar a residência do fármaco na pele, reduzindo a penetração através dos estratos mais profundos. Assim sendo, as nanopartículas de PCL foram preparadas com hidrocortisona com o objetivo de reduzir os efeitos adversos sistêmicos e de conseguir uma libertação prolongada do fármaco [14]. No entanto, as partículas lentamente biodegradáveis podem mostrar persistência, acúmulo no local de aplicação e, provavelmente, causar inflamação. Assim, a sua utilização exige, ainda, uma investigação mais completa do seu potencial de toxicidade [52].

A diferença na absorção de fármacos entre a pele intacta e a pele doente é um problema que requer elucidação. A ocorrência da DA geralmente é acompanhada por deterioração da barreira cutânea e, portanto, prevê-se que a permeação do fármaco na pele debilitada seja maior em comparação a uma pele saudável, podendo acarretar uma sobredosagem sistêmica e, subsequentemente, toxicidade sistêmica. Deste modo, é essencial entender o nível de permeação associado a cada nanossistema para que se possam avaliar as possíveis aplicações e reduzir ao máximo os efeitos adversos na saúde humana, ou seja, equilibrar a eficácia da terapêutica tópica anti-DA e a toxicidade tecidual [14].



**Figura 4.5** – Principais nanossistemas utilizados no tratamento da dermatite atópica (Adaptado de [14]).

### **4.3. Cicatrização e Regeneração**

#### **4.3.1. Fisiopatologia**

Sendo a pele o maior órgão do corpo humano e cobrindo esta toda a sua superfície externa, torna-se uma barreira crucial contra a infecção microbiana e outras ameaças externas, para a detecção sensorial e homeostase de fluidos.

Uma ferida pode, então, ser considerada uma ameaça à integridade cutânea devido aos danos físicos, químicos ou térmicos. Pode, ainda, ser resultado de uma anormalidade fisiológica subjacente ou de uma condição médica que comprometa a estrutura e função normal da pele [15].

Dentro das múltiplas categorias em que as feridas podem ser classificadas (Figura 4.6), estas podem ser divididas em dois grandes grupos, as feridas agudas e as feridas crônicas. As feridas agudas podem ser curadas dentro de um período de tempo razoável e, normalmente, são causadas por ameaças temporárias específicas como, por exemplo, traumas mecânicos. Por outro lado, as feridas crônicas são geralmente subjacentes a certas patologias e podem levar mais de 12 semanas para cicatrizar [15]. Assim, as feridas crônicas podem incluir úlceras de pressão, úlceras vasculares (venosas ou arteriais) e as úlceras do pé diabético. Uma úlcera de pressão pode ser definida por uma ferida numa área localizada da pele e/ou tecido, geralmente sobre uma proeminência óssea, ocorrendo como consequência de pressão, cisalhamento ou uma combinação de ambos. As úlceras vasculares estão, normalmente, localizadas nos membros inferiores e são causadas por distúrbios circulatórios que levam a uma redução no fluxo sanguíneo arterial ou a um retorno deficiente do sangue venoso. Além disso, têm uma elevada prevalência e são das principais causas de morbidade entre os doentes que sofrem de doença vascular periférica. A úlcera do pé diabético é uma complicação importante associada à Diabetes causada por uma série de fatores contribuintes, como mudanças mecânicas na conformação da arquitetura óssea do pé, neuropatia periférica e a doença vascular periférica. Estas estão, em grande parte, associadas a amputações não-traumáticas dos membros inferiores [16].

Por fim, as grandes queimaduras provocadas pelo calor, produtos químicos, eletricidade ou radiação, podem também tornar-se feridas crônicas, uma vez que também afeta a integridade da pele, levando à perda de fluidos e sendo um portal para a infecção bacteriana [16].

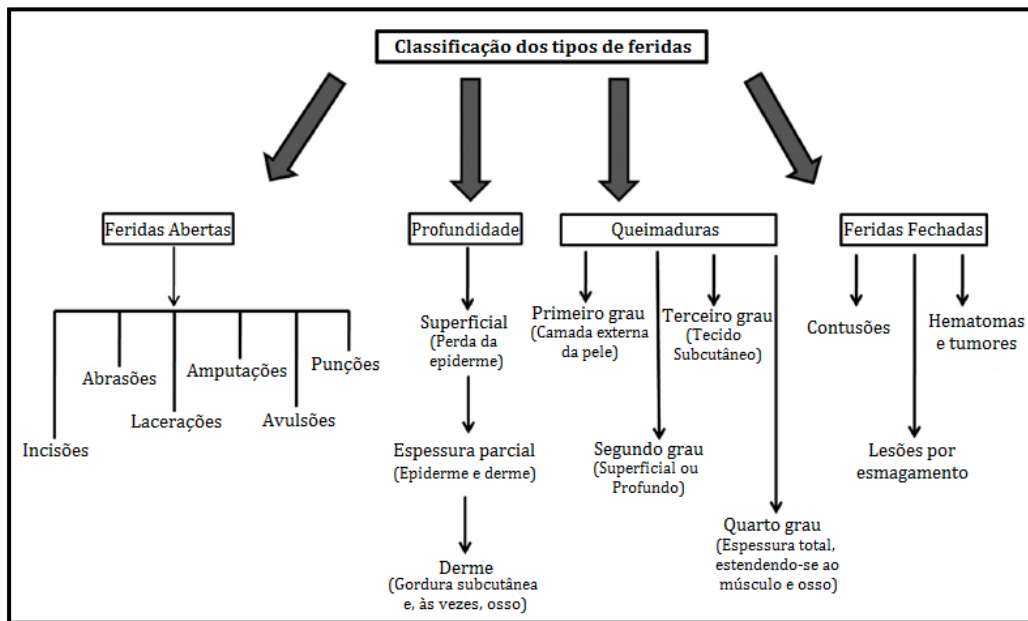


Figura 4.6 – Classificação dos tipos de feridas. (Adaptado de [15]).

Em situação de ferida, existe um sistema interno, denominado por sistema reparador de feridas, que é ativado com o objetivo de restaurar a integridade funcional e estrutural. Este sistema engloba três estádios básicos, a inflamação, a proliferação e a maturação, que podem ocorrer simultaneamente, com alguns processos individuais sobreponíveis (Tabela 4.1) [15].

A inflamação é a reação imediata à lesão e cujo objetivo é minimizar os danos, interromper qualquer hemorragia, selar o local lesionado e eliminar ou conter corpos estranhos ou microrganismos. No local da ferida há um aumento da permeabilidade vascular, secreção de citocinas e fatores de crescimento e a migração e ativação de células inflamatórias. Quando há um dano no endotélio e os vasos sanguíneos passam a estar expostos, ocorre de imediato a vasoconstrição e a cascata de coagulação é ativada. Ao mesmo tempo é ativado o processo de agregação plaquetária, formando um “tampão” de plaquetas para interromper a hemorragia. Para além da ativação do sistema de coagulação, as plaquetas sofrem ainda um processo de desgranulação para libertar citocinas, fatores de crescimento e substâncias vasoativas. Posteriormente, é formada uma rede de fibrina que vai impedir qualquer hemorragia adicional pela captura de células do sangue. As citocinas e todas as outras biomoléculas libertadas vão recrutar células inflamatórias, como os neutrófilos e os leucócitos mononucleares que amadurecem em macrófagos e, mais tarde, em linfócitos. Os neutrófilos vão servir para

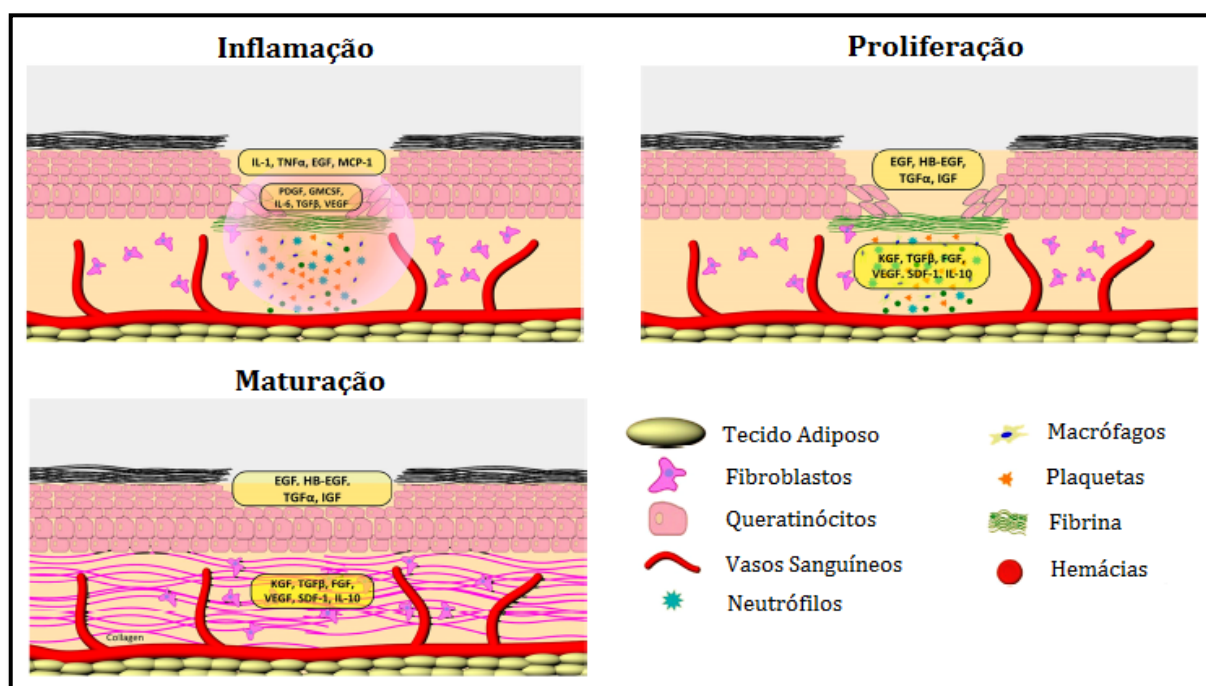
eliminar detritos e bactérias estranhas à ferida, podendo ser, então, fagocitados pelos macrófagos [15].

A segunda etapa do sistema reparador de feridas é a proliferação, que é responsável pela reepitelização das feridas, ocorrendo horas após a lesão. As células epidérmicas e dérmicas localizadas nas margens da ferida vão sofrer alteração fenotípica, permitindo-lhes que migrem para a área lesionada e comecem a proliferar. A membrana basal vai ser restabelecida de maneira organizada, em forma de “fecho”, das margens da ferida para o interior, e as células epidérmicas vão retomando o seu fenótipo normal. Os macrófagos, fibroblastos e vasos sanguíneos entram no espaço da ferida e começa a formar-se o tecido de granulação. Os fatores de crescimento secretados pelos macrófagos sustentam a angiogénese, responsável pela entrega de oxigénio e nutrientes, e os fibroblastos estabelecem a nova matriz extracelular (MEC) provisória. A nova MEC suporta o crescimento de células e vai sendo substituída por matriz colagenosa, que vai preencher o espaço da ferida à medida que a reepitelização ocorre e novos vasos sanguíneos são formados [15].

A terceira e última etapa é a maturação. Nesta fase, o tecido de granulação amadurece e há um contínuo acúmulo de colagénio. Por outro lado, a vascularização da ferida e o número de células inflamatórias começam a diminuir. Se a área da ferida for grande, ocorre uma contração para aproximar as extremidades da lesão. Os fibroblastos alteram o seu fenótipo para miofibroblastos durante a segunda semana da etapa de reparação e, juntamente com citocinas estimulatórias, ligações de fibroblastos à matriz de colagénio e ligações cruzadas entre feixes de colagénio, consegue dar-se o processo de contração. Com o passar do tempo vai ocorrendo a remodelação da ferida para melhorar a resistência do tecido recém-sintetizado, com a degradação do colagénio por algumas enzimas proteolíticas (metaloproteinases da matriz – MMPs) e a formação de novo colagénio fibrilar com feixes maiores e com mais ligações inter e intramoleculares formadas (Figura 4.7) [15].

**Tabela 4.1-** Estádios do sistema reparador de feridas. (Adaptado de [15]).

Estadio	Processo
<b>Inflamação (reação)</b>	Hemostasia
	Quimiotaxia
	Migração epitelial
<b>Proliferação (regeneração)</b>	Proliferação
<b>Maturação (remodelação)</b>	Maturação
	Contração
	Formação do tecido cicatricial
	Remodelação da cicatriz



**Figura 4.7** – Esquema do sistema reparador de feridas, indicando as células e moléculas responsáveis pela recuperação de uma barreira saudável. (Adaptado de [53]).

#### 4.3.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados

As feridas crônicas são, atualmente, um desafio para os sistemas de saúde, já que a população está cada vez mais envelhecida e, com a idade, vem a perda ou diminuição de algumas propriedades protetoras, a pele torna-se mais seca, menos elástica, mais fina e,

portanto, mais propensa a sofrer danos e infecções. Para além da idade, existem ainda outros fatores que podem estar associados ao aumento do risco de desenvolver feridas crónicas, como a obesidade, o tabagismo e as doenças crónicas incluindo a Diabetes *Mellitus* e os distúrbios vasculares. Por outro lado, a infeção é uma complicação comum que está, muitas vezes, articulada às feridas crónicas e pode atrasar ou prejudicar o processo de cicatrização da ferida [16].

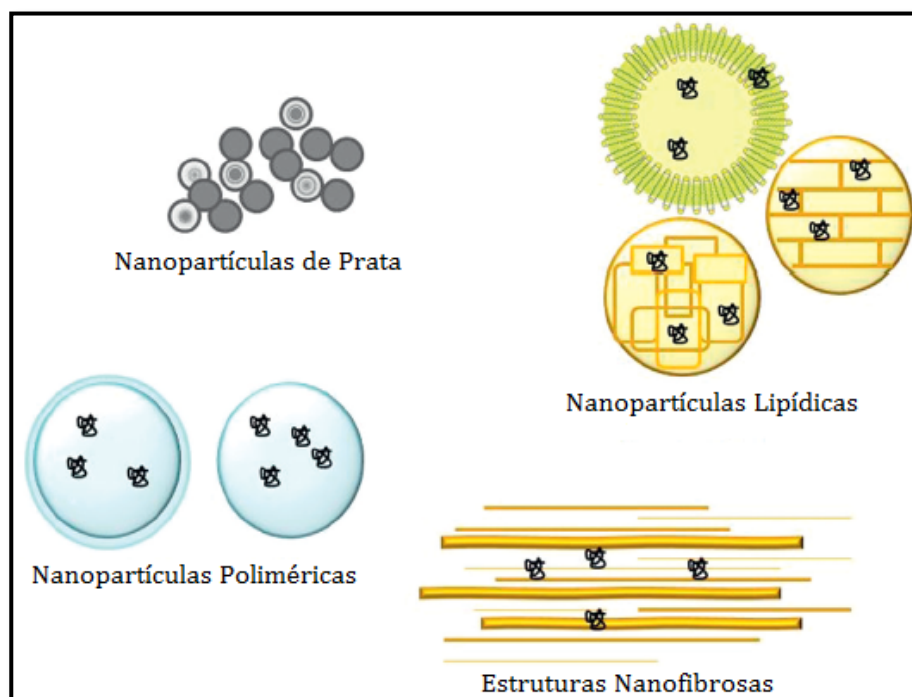
Nos países desenvolvidos estima-se que até 2% da população possa ser afetada por uma ferida crónica pelo menos uma vez na vida, o que origina grandes encargos na saúde e na economia [16].

As terapêuticas atuais envolvem tratamentos dispendiosos, de longa duração e, frequentemente, insuficientes levando a elevadas taxas de recidiva da ulceração (até 70%). Por este motivo, estão a surgir novos tratamentos mais eficazes, utilizando a nanotecnologia, com o objetivo de promover a cicatrização das feridas, acelerando e alcançando o encerramento da úlcera, a custos mais reduzidos [16].

A terapêutica para a cicatrização de feridas envolve a utilização de fatores de crescimento e de agentes antimicrobianos [16,53].

Os fatores de crescimento são polipéptidos biologicamente ativos que regulam tanto o crescimento, diferenciação, proliferação e migração celular, como a expressão proteica e a produção de enzimas. Para além disso, têm ainda a capacidade de curar feridas, uma vez que estimulam a angiogénese, modulando a resposta inflamatória e intervindo na produção e degradação da matriz extracelular e do tecido de granulação. Os principais fatores de crescimento utilizados são o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), o fator de crescimento epidérmico (EGF), o fator de crescimento básico de fibroblastos (bFGF) e a família de fatores de crescimento endoteliais vasculares (VEGF). A terapêutica de administração externa de fatores de crescimento tornou-se uma das mais utilizadas, uma vez que foi reportado que em feridas crónicas havia uma diminuição dos mesmos e, com isto, conseguiu promover-se uma mais rápida cicatrização e a regeneração da pele. No entanto, as proteases presentes na lesão são capazes de degradar os fatores de crescimento devido à sua baixa estabilidade e, por esse motivo, as abordagens nanotecnológicas para a libertação de fatores de crescimento começaram a ser investigadas de uma forma mais abrangente de modo a melhorar a sua estabilidade no local da ferida, permitindo a sua libertação controlada e otimizando a eficácia do tratamento [16,53].

Os nanotransportadores mais utilizados nesta área são as nanopartículas poliméricas, as nanopartículas lipídicas e as estruturas nanofibrosas (Figura 4.8).



**Figura 4.8** - Principais nanossistemas utilizados no tratamento de feridas crônicas (Adaptado de [16]).

Um dos polímeros mais utilizados para preparar nanoesferas é o PLGA porque permite a libertação controlada do fármaco, e é biodegradável e biocompatível, e possibilita a diminuição da dose e da frequência de administração. Alguns investigadores desenvolveram então nanopartículas de PLGA associadas ao EGF, as quais demonstraram uma maior redução da área da ferida e um maior nível de proliferação de fibroblastos. Estes resultados suportam que a libertação controlada do EGF permite o contacto contínuo do fator de crescimento com a superfície da ferida, mantendo uma concentração eficaz capaz de promover a cura [16,53].

No que diz respeito aos nanotransportadores lipídicos, algumas publicações descreveram o uso de lipossomas como sistemas de transporte de fatores de crescimento para a cicatrização de feridas e relataram os benefícios dos lipossomas multilamelares associados ao EGF administrados localmente. Estes nanossistemas conseguiram reter níveis significativamente mais elevados de EGF e, para além disso, uma dose única de EGF em lipossomas prolongou significativamente a exposição de EGF, aumentando a formação de colagénio e a proliferação de fibroblastos. Estes

estudos provaram que a incorporação de EGF num nanossistema apropriado induz uma cicatrização mais eficiente do que a administração local do fator de crescimento livre [16].

No entanto, apesar dos lipossomas estarem bem estabelecidos e extensivamente investigados, o número total de produtos no mercado é ainda limitado, uma vez que a baixa estabilidade *in vivo* pode induzir a rápida libertação do fármaco. Por isso, no início da década de 1990, as SLN e, posteriormente, os NLC foram desenvolvidos como sistemas alternativos aos lipossomas. Desta forma, estudos demonstraram que administração tópica de SLNs e NLCs associados ao EGF foram mais eficazes na cicatrização do que uma dose maior de EGF livre administrada diretamente dentro da ferida. O processo foi melhorado em termos de redução da ferida, reepitelização e restauração do processo inflamatório [16]. O fator de crescimento VEGF foi também investigado devido à sua capacidade de promover a angiogénese [53].

Embora altamente promissor em estudos pré-clínicos com animais e pequenos ensaios clínicos, o sucesso da terapêutica com fatores de crescimento é dificultado pelo ambiente altamente proteolítico da ferida crónica, o que pode levar a que seja abordado de forma eficaz utilizando inibidores de protease incorporados em nanossistemas [53].

A utilização de estruturas nanofibrosas está também a crescer nesta área por mimetizarem a matriz extracelular nativa e promoverem a adesão de várias células e fatores solúveis, que podem melhorar a função celular e a regeneração tecidual. A utilização de nanofibras (NF) oferece não só a proteção física da ferida, mas também a libertação sustentada de EGF, proporcionando o encerramento mais rápido da ferida, uma maior taxa de cicatrização, reepitelização, proliferação da derme e a síntese de colagénio. Estes dados sugerem que o aprovisionamento de EGF dentro das NF pode prevenir a degradação do fator de crescimento pelas proteases da ferida. Foram também desenvolvidas estruturas mais complexas de NF usando colagénio e ácido hialurónico para a libertação multiangiogénica de fatores de crescimento. Os resultados obtidos revelaram que a entrega inicial de bFGF e EGF pode imitar o estadio inicial da cicatrização acelerando a epitelização e a angiogénese, enquanto a libertação controlada de PDGF e VEGF pode promover a remodelação tecidual, a maturação dos vasos sanguíneos e a deposição de colagénio [16].

Uma das complicações mais comuns no tratamento de feridas é a infeção bacteriana causada, na maior parte das vezes, por bactérias gram-negativas, como *Pseudomonas*

*aeruginosa*, ou bactérias gram-positivas, como *Staphylococcus aureus*. Portanto, uma das estratégias adequadas para o tratamento de feridas crônicas envolve a administração de agentes antimicrobianos, como os antibióticos ou a prata.

Na prática clínica, a escolha do antibiótico vai depender dos microrganismos presentes na ferida, da suscetibilidade bacteriana e das características do doente. Contudo, o uso extensivo e indevido de certos antibióticos pode contribuir para o desenvolvimento de bactérias resistentes e, para colmatar esse facto, os antibióticos podem então ser administrados localmente, através de sistemas nanotecnológicos, com o objetivo de se obterem concentrações mais elevadas na ferida, bem como um efeito antimicrobiano mais duradouro [16].

As nanopartículas poliméricas são um dos nanossistemas mais promissores para a administração de antibióticos. Por exemplo, a nanoencapsulação de penicilina-G (antibiótico de pequena escala) protege a penicilina contra as  $\beta$ -lactamases, acelerando a cicatrização de feridas sem causar toxicidade perceptível, isto é, vermelhidão, irritação ou inflamação. Para além disso, o filme polimérico formado pela emulsão de NP protege a lesão de microrganismos, mantendo as propriedades mecânicas da pele, preservando a humidade e permitindo a oxigenação da ferida [16].

Foi também desenvolvido e estudado um penso para feridas baseado num pó seco nanoparticulado gelificante, composto por pectina de alginato associada a sulfato de gentamicina, um aminoglicosídeo eficaz contra as principais bactérias encontradas nas lesões. Notavelmente, devido à rápida gelificação do pó nanoparticulado, esta nanoformulação foi capaz de absorver grandes quantidades de exsudato da ferida e, portanto, a colonização bacteriana pôde ser reduzida. Concluiu-se também que as NPs associadas a sulfato de gentamicina revelaram maior atividade antibacteriana em comparação com a administração do fármaco no seu estado livre [16].

Terapêuticas baseadas em nanofibras associadas a antibióticos são outra abordagem inovadora no tratamento de lesões crônicas. Alguns investigadores preparam NFs com alginato de sódio e poli-acetato de vinilo (PVA), a fim de evitar a gelificação do alginato. A esta preparação foi associada a ciprofloxacina, a mais potente fluoroquinolona ativa contra uma ampla gama de bactérias. Os resultados revelaram que este sistema melhorou a epitelização da ferida em comparação com a administração individual de NF-PVA e uma formulação comercial de ciprofloxacina [16].

O uso da prata é outra das estratégias amplamente utilizada para superar a infecção bacteriana, uma vez que tem amplo espectro contra vários microrganismos; múltiplos mecanismos de ação para inibir a colonização bacteriana, o que reduz o risco de desenvolver resistência; grande eficácia contra organismos multirresistentes e formadores de biofilmes; e baixa toxicidade sistêmica [16,53]. As feridas crônicas são caracterizadas por biofilmes bacterianos que induzem a apoptose, a libertação de espécies reativas de oxigênio e citocinas inflamatórias, contribuindo para a inflamação crônica e inibição da reepitelização [53]. O mecanismo de ação da prata é ainda desconhecido, no entanto, o mais aceite está intimamente relacionado com a interação da prata com a membrana e parede celular bacteriana, inibindo o processo de respiração bacteriana. Por outro lado, a prata está envolvida na alteração do ADN bacteriano, o que leva à perda da capacidade de replicação e, portanto, à morte celular [16]. Tal como nos antibióticos, também a prata pode ser incorporada em nanopartículas ou em nanofibras para desenvolver formulações antimicrobianas. Os resultados demonstraram uma taxa de cura da ferida aumentada, quando comparado com um creme de alginato de prata; um aumento da proliferação celular e, portanto, melhoraram a cicatrização, com diminuição da formação de cicatriz [16,53].

## **4.4. Envelhecimento**

### **4.4.1. Fisiopatologia**

O envelhecimento da pele é um processo biológico complexo que é influenciado por uma combinação de fatores intrínsecos e extrínsecos, sendo consequência tanto da programação genética no corpo, como da ocorrência de efeitos ambientais cumulativos na pele. Os processos de envelhecimento ocorrem em taxas intrinsecamente diferentes, dependendo de fatores de ordem biológica (geneticamente determinados e imutáveis); de ordem ambiental (exposição solar, poluição ou nicotina); de ordem mecânica (movimentos musculares recorrentes) e de diversos outros fatores como a dieta, a morbidade, os padrões de sono e de saúde mental. Estes fatores agem sinergicamente e, tal como referido anteriormente, levam a alterações estruturais e fisiológicas cumulativas na pele, sendo que a exposição constante aos agressores ambientais acelera ou intensifica o processo, uma vez que contribui para a formação de radicais livres de oxigênio (ROS) e afeta o processo inflamatório da pele [17,54].

Assim, o envelhecimento da pele é um fenômeno complexo e multifatorial que envolve processos intrínsecos (verdadeiros e cronológicos) e extrínsecos (por exemplo, o fotoenvelhecimento) [17].

O envelhecimento intrínseco, ou envelhecimento natural dependente do tempo, é um período que começa com a redução da renovação celular, incluindo a síntese diminuída/defeituosa de colagénio e elastina na derme, e continua com causas genéticas e cronológicas [17,54]. Com o tempo, a quantidade de queratinócitos e fibroblastos que se acumulam na pele aumenta e, conseqüentemente, a taxa de envelhecimento também e o tecido endurece, aparecendo as primeiras rugas. Para além disto, o envelhecimento intrínseco leva a uma diminuição do tecido adiposo cutâneo, provocando flacidez da pele e tornando a pele mais suscetível a contusões e traumas [17]. O envelhecimento intrínseco ocorre como consequência natural determinada geneticamente, induzindo algumas mudanças estruturais que se iniciam especialmente depois dos vinte e poucos anos [54].

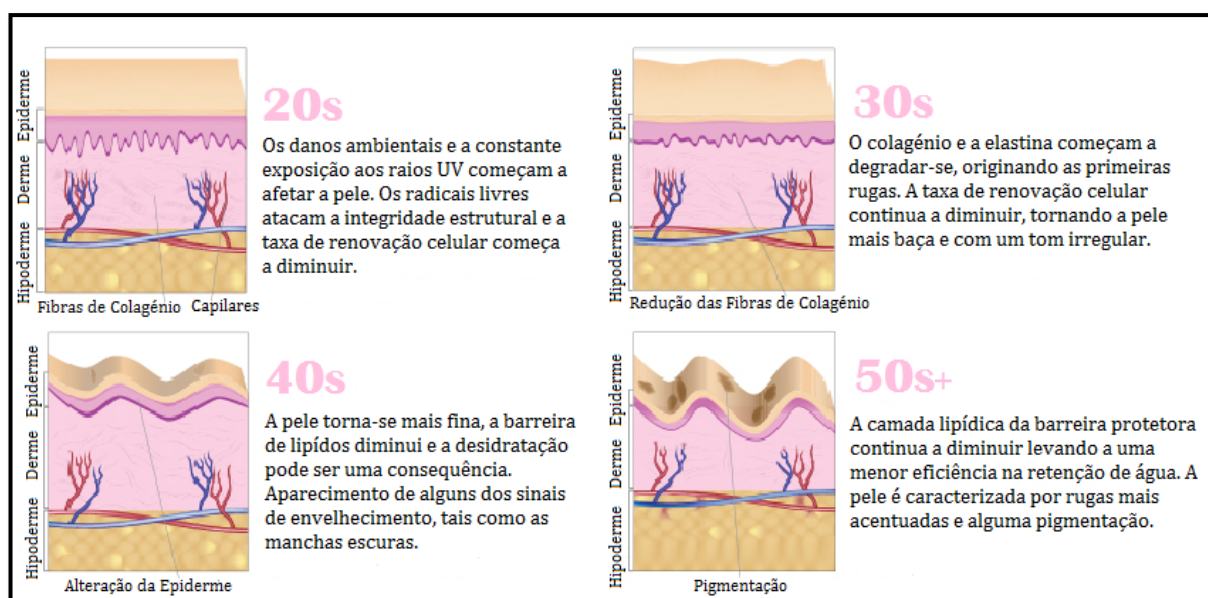
Por outro lado, o envelhecimento extrínseco pode ocorrer com fatores de *stress* ambiental, como condições climáticas, poluição atmosférica, raios UV, ou com o uso inconsciente de produtos que entram em contacto com a pele [17].

A exposição aos raios UV danifica o tecido colagenoso e a rede de elastina, levando à formação de radicais livres. Com isto, a renovação celular diminui e ocorre hiperpigmentação, a pele fica mais seca e, conseqüentemente, aparecem as rugas. A pele fotoenvelhecida é caracterizada por ser enrugada, com rugas grosseiras profundas; flácida; dura e áspera; e com diferenciações na pigmentação (Figura 4.9) [17,54].

Histologicamente, o fotoenvelhecimento causa o espessamento epidérmico e a remodelação significativa da MEC dérmica, afetando a composição molecular, a arquitetura e a função dos colagénios fibrilares, fibras elásticas e glicosaminoglicanos (GAGs). No primeiro estadio do envelhecimento, as fibras mais finas, presentes na derme mais superficial, sofrem fragmentação e lise. Em oposição, essas fibras finas tendem a espessar-se progressivamente na derme profunda, o que parece ser um mecanismo compensatório para recuperar a resistência da pele, que se torna mais fraca à superfície. Este processo é estabelecido para começar em paralelo para os diferentes tipos distintos de fibras, mas progride mais rapidamente nas fibras elásticas. Para além disso, a acumulação de ROS e o *stress* oxidativo relacionado com o processo contribuem

para o desenvolvimento de um fenótipo de pele senil caracterizado por atividade inflamatória crônica [54].

Sinteticamente, na pele fotoenvelhecida, a epiderme fica mais fina, com menos capacidade de regeneração, seca e sem brilho; e os melanócitos, responsáveis pela tonalidade da pele, distribuem-se irregularmente. A ligação epiderme-derme fica mais frágil e, na derme, a pele perde uma parte do seu tecido de suporte e das suas fibras elásticas. Os vasos sanguíneos dilatam anormalmente, rompem com maior facilidade e a tendência para se acumular material elastótico amorfo aumenta, contribuindo para a tonalidade mais amarelada da pele [48].



**Figura 4.9** – Processo biológico do envelhecimento cutâneo (Adaptado de [55]).

#### 4.4.2. Terapêutica e sistemas nanotecnológicos utilizados

A aparência da pele é um indicador primário da idade cronológica. À medida que a população envelhece, as considerações sobre o envelhecimento da pele tornam-se cada vez mais importantes para os indivíduos, contribuindo para a confiança na vida social. Neste sentido, os cosméticos anti-envelhecimento representam uma alternativa para a melhoria na qualidade de vida e aparência, levando a uma melhor inclusão social [54].

Os produtos anti-envelhecimento vão, então, remover os sinais de envelhecimento da pele, ajudando a reduzir o aparecimento de rugas e aumentando a hidratação cutânea [54].

São vários os princípios ativos e os diferentes agentes que podem ser usados nos produtos cosméticos, com o objetivo de prevenir, retardar e tratar o envelhecimento da pele. Dentro destes, podem ser destacados antioxidantes, fatores de crescimento biológico, extratos vegetais, retinóides, ácidos de origem natural e os seus derivados e filtros solares [17].

Embora a melhor estratégia para o fotoenvelhecimento seja a prevenção, são várias as substâncias que podem ser usadas no atraso e tratamento do envelhecimento. As formulações anti-envelhecimento possuem dois grupos básicos de substâncias que são usadas na sua produção. Estas substâncias podem ser antioxidantes, como vitaminas, polifenóis ou flavonoides que diminuem a degradação de colagénio ao diminuir a concentração de radicais livres nos tecidos; ou reguladores celulares, como os retinóides e os fatores de crescimento que estão diretamente ligados ao metabolismo de colagénio e aumentam a sua produção [17].

Os antioxidantes podem prevenir os danos causados pelos radicais livres, como a peroxidação lipídica, danos no ADN e inflamação, reduzindo os próprios radicais. Dentro dos antioxidantes vitamínicos, podem ser destacados a vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), a vitamina C (ácido ascórbico), o beta-caroteno, a vitamina K e a coenzima Q10 [17].

Dependendo do tempo e dos fatores ambientais, o envelhecimento da pele provoca deterioração na estrutura de rede de colagénio e elastina na derme. Os fatores de crescimento vão atuar neste processo, estimulando o GAG e a síntese de colagénio e elastina, que são os principais constituintes da matriz extracelular dérmica [17].

Os extratos vegetais têm sido também utilizados para fins dermatológicos, como componente de algumas formulações tópicas, uma vez que, muitas plantas exibem poderosas propriedades antioxidantes, anticarcinogénicas e anti-inflamatórias [17].

Os retinóides são derivados da vitamina A e são necessários para a diferenciação e função do tecido epitelial, corrigindo rugas finas e diminuindo a rugosidade e hiperpigmentação [17].

Relativamente aos ácidos de origem natural, o ácido hialurónico (AH) é um componente importante da pele e tem um papel relevante na reparação tecidual. Para além disso, possui um papel significativo no fornecimento de firmeza e estrutura da pele, visto que

uma pele danificada produz menos AH, levando à sua deficiência e, conseqüentemente, ao aparecimento das rugas. Por esse motivo, a aplicação tópica de AH ajuda a fornecer níveis saudáveis de colagênio e hidratação na pele [17].

Os alfa-hidroxiácidos (AHA), como o ácido glicólico, são ácidos orgânicos naturais eficazes no tratamento do fotoenvelhecimento [17].

Os beta-hidroxiácidos (BHA), como o ácido salicílico, têm sido muito utilizados no tratamento do fotoenvelhecimento em 20-30% dos *peelings*, sempre que os doentes não consigam tolerar os AHA. Para além disso, pode ser benéfico combinar ou alternar AHA com BHA porque os mecanismos de ação são diferentes [17].

Por último, os filtros solares têm a capacidade de bloquear a radiação UV de baixa energia, responsável pelo envelhecimento precoce. Um filtro solar deve ser capaz de reduzir em 25 vezes o valor de Dose Eritematosa Mínima (DEM) causado pela radiação UV e retardar a formação de eritema submerso [17].

A pele humana tem uma função de barreira que exhibe baixa permeabilidade a substâncias estranhas e o estrato córneo fornece, assim, a barreira mais significativa para a difusão de moléculas e de algumas partículas nanométricas. Estudos *in vivo* demonstraram que aproximadamente 70% dos produtos aplicados topicamente não atravessam o estrato córneo [54]. Uma vez que os produtos cosméticos convencionais podem apresentar baixa permeabilidade percutânea e, conseqüentemente, baixa eficiência, a nanotecnologia tem demonstrado um elevado potencial para melhorar a eficácia da terapêutica [17].

A entrega tópica das substâncias ativas para o tratamento efetivo depende de dois critérios principais. Em primeiro lugar, precisam de alcançar o local de ação em níveis consideráveis e, em segundo lugar, devem permanecer no local de ação numa concentração eficaz durante um determinado período de tempo. Para que se consigam atingir essas concentrações, é necessária a administração efetiva destes agentes em concentrações elevadas, devido à ineficiência do sistema convencional de entrega, podendo resultar em reações tóxicas, como irritação ou reações alérgicas. Assim sendo, estão a ser aplicados os novos sistemas nanotecnológicos de entrega de fármacos que conseguem reduzir os efeitos indesejáveis sem diminuir a eficácia das substâncias ativas [17].

As nanopartículas cosméticas podem ser produzidas com diferentes composições, formas, estruturas e com diferentes propriedades. No entanto, os principais objetivos são o aprimoramento do encapsulamento e estabilidade de materiais sensíveis, como os ácidos gordos insaturados, as vitaminas ou os antioxidantes; a penetração crescente dos cosméticos através da epiderme; garantir que as substâncias administradas são transportadas até às camadas-alvo da pele; reduzir os custos, preparando formulações mais eficazes; fornecer uma libertação controlada das substâncias cosméticas; minimizar a irritação da pele devido ao encapsulamento de substâncias ativas com propriedades irritantes; e aumentar a eficiência e a tolerância dos filtros UV, como Dióxido de Titânio (TiO<sub>2</sub>) e Óxido de Zinco (ZnO), na superfície da pele [17].

As emulsões, como os cremes, são o tipo de formulação mais comum usado em cosméticos. Embora as emulsões permitam, normalmente, a entrega conveniente de compostos ativos, a nanotecnologia é uma alternativa promissora para aumentar a eficácia e, portanto, as nanoemulsões são sistemas muito utilizados [54].

As nanoemulsões são formulações de elevado interesse em cuidados pessoais, cuidados de saúde e cosméticos, uma vez que, são caracterizadas pela rápida penetração dos constituintes ativos através da pele, devido à sua grande área de superfície; pela aparência transparente; a exigência de uma concentração muito baixa de emulsivo; e deposição uniforme em substratos devidos às suas propriedades de espalhamento e penetração [54]. Consequentemente, devido à maior interação da nanoemulsão com a superfície da pele, mais substâncias ativas entrarão em contacto com esta e as pequenas partículas, associadas à nanoemulsão, não bloquearão os poros e deixarão o ar e a água fluírem entre eles [17].

Os lipossomas possuem uma bicamada lipídica semelhante à epiderme, o que permite a redução da absorção sistémica e, ao mesmo tempo, melhora a libertação do fármaco por via dérmica [17]. O primeiro produto cosmético lipossómico, um creme antienvelhecimento, foi lançado em 1986 e, desde então, várias empresas têm utilizado a tecnologia lipossomal para produzir também produtos para o cabelo, pós-barba, batons, protetores solares e maquilhagem [54].

Os niossomas fornecem benefícios como o aumento da duração das substâncias no estrato córneo e epiderme e aumento da permeação na pele [17]. O primeiro cosmético foi comercializado em 1987 [54].




Para além disso, são, ainda, conhecidas algumas formulações com transfersomas, etossomas, SLN e NLC, embora sejam menos comercializadas [17].

#### 4.4.3. Formulações nanocosméticas comercializadas

A nanotecnologia tem vindo a demonstrar um tremendo potencial para melhorar a eficácia e a eficiência na entrega de formulações nanocosméticas e os seus respetivos constituintes bioativos [17].

Atualmente, existe um número considerável de produtos disponíveis no mercado com eficácia aprimorada, apresentando funções que podem ir desde a simples hidratação até à reparação da pele ou à atenuação de rugas. No entanto, são os produtos anti-envelhecimento que têm tido uma crescente procura [17]. Na Tabela 4.2 são listadas algumas formulações atualmente comercializadas.

**Tabela 4.2-** Listagem de algumas das formulações nanocosméticas atualmente comercializadas (Adaptado de [17,56,57]).

Nome comercial	Marca	Formulação/Substâncias cosmetologicamente ativas	Apresentação comercial
<b>Platinéum</b>	Lancôme	Nanopartículas  (Hidroxiapatite)	
<b>Revitalift</b>	L’Oreal	Nanopartículas  (Pro-retinol A)	
<b>Rénergie Microlift</b>	Lancôme	Nanopartículas  (Microfiltros - Sílica e Proteínas)	

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas  
**Nanotecnologia Aplicada à Dermofarmácia**

<p><b>Lancôme Soleil Soft-Touch Creme Anti-Rugas SPF 15</b></p>	<p>Lancôme</p>	<p>Nanocápsulas  (Vitamina E, Pantenol)</p>	
<p><b>Capture Totale</b></p>	<p>Dior</p>	<p>Lipossomas  (Gel lipossomal)</p>	
<p><b>C-Vit Liposomal Serum</b></p>	<p>Sesderma</p>	<p>Lipossomas  (Vitamina C)</p>	
<p><b>Niosome+ Perfect Age Treatment</b></p>	<p>Lancôme</p>	<p>Niossomas  (Gliceropolieter com hidratantes)</p>	



## 5. Conclusão

Atualmente, a nanotecnologia é uma área em rápida expansão e com um futuro brilhante em muitas áreas, incluindo a engenharia, a ótica, a energia e outros produtos de consumo dermatológico. Relativamente à sua aplicação em dermofarmácia, a nanotecnologia tem melhorado a segurança, eficácia, estabilidade e a aparência de alguns produtos, apresentando inúmeras vantagens em detrimento dos produtos convencionais de maior escala. A dimensão nanométrica possibilita o alcance das camadas mais internas da pele e, conseqüentemente, uma entrega controlada dos fármacos associados. Para além disso, muitas vezes, está associada a um menor custo, garantindo o bem-estar e a efetividade da terapêutica com uma dose menor e uma biodisponibilidade maior, o que leva a uma resposta positiva por parte dos doentes, aumentando a adesão à terapêutica.

Nas áreas da psoríase e da dermatite atópica, os sistemas nanotecnológicos mais utilizados são os nanossistemas vesiculares, poliméricos e lipídicos e os transportadores nanoparticulados. Na cicatrização e regeneração a terapêutica nanotecnológica passa pela utilização de nanopartículas lipídicas, poliméricas, de prata e estruturas nanofibrosas. Já na área do envelhecimento cutâneo, as nanoemulsões, lipossomas e niossomas prevalecem, embora haja a comercialização das mais variadíssimas formulações por marcas como a Lancôme, L’Oreal, Dior e Sesderma, por exemplo.

No entanto, há, ainda, pouca informação disponível sobre os possíveis riscos de exposição aos materiais na escala nanométrica, uma vez que os seus contornos e limitações não estão devidamente delineados e, na maior parte dos casos, os estudos encontram-se ainda em fases iniciais. Existem inúmeros produtos nanotecnológicos com substâncias ativas associadas, que deveriam ser mantidos sob uma avaliação mais aprofundada, com o objetivo de permitir uma melhor previsão dos seus efeitos na saúde e no ambiente. É necessário compreender na totalidade como funcionam e se comportam os nanossistemas no interior do organismo, como interagem com as diferentes camadas e células do revestimento cutâneo e se chegam efetivamente à circulação sistémica. Por este motivo, é essencial que a nanotecnologia associada à terapêutica sofra uma avaliação mais adequada dos seus fatores de risco e segurança, ao

nível da toxicologia. Com uma maior previsão, uma ciência mais sólida e uma pesquisa estratégica, garante-se que as nanotecnologias emergentes sejam o mais seguras possíveis, enquanto atingem todo o seu potencial.

Futuramente, poderá ser encontrado um bom equilíbrio entre a regulamentação que assegure a qualidade e segurança dos produtos nanotecnológicos e a inovação tecnológica, dando um incentivo à comunidade científica para a investigação de novos sistemas, bem como para o aperfeiçoamento dos existentes, o que irá aumentar o desenvolvimento de novas e melhores medidas diagnósticas, terapêuticas e preventivas.

## 6. Referências

- [1] H. Trommer and R. H. H. Neubert, "Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration," *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 19, no. 2, pp. 106–121, 2006.
- [2] Y. Gilaberte, L. Prieto-Torres, I. Pastushenko, and Á. Juarranz, "Anatomy and Function of the Skin," *Nanosci. Dermatology*, pp. 1–14, Jan. 2016.
- [3] M. R. F. M. Martins and F. Veiga, "Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas," *Rev. Bras. Ciências Farm.*, vol. 38, no. 1, pp. 33–54, Mar. 2002.
- [4] H. I. Maibach, "Skin Permeation Fundamentals and Application," *J. Pharm. Sci.*, vol. 83, no. 10, p. 1524, Oct. 1994.
- [5] J. A. Silva, A. Apolinário, M. S. R. Souza, B. P. G. de L. Damasceno, and A. C. Medeiros, "Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas," *J. Basic Appl. Pharm. Sci.*, vol. 31, no. 3, pp. 125–131, 2010.
- [6] K. Basavaraj, "Nanotechnology in medicine and relevance to dermatology: Present concepts," *Indian J. Dermatol.*, vol. 57, no. 3, p. 169, May 2012.
- [7] K. K. Jain, "Role of Nanobiotechnology in Developing Personalized Medicine for Cancer," *Technol. Cancer Res. Treat.*, vol. 4, no. 6, pp. 645–650, Dec. 2005.
- [8] K. K. Jain, "The role of nanobiotechnology in drug discovery," *Drug Discov. Today*, vol. 10, no. 21, pp. 1435–1442, Nov. 2005.
- [9] J. R. Antonio *et al.*, "Nanotechnology in Dermatology," *An. Bras. Dermatol.*, vol. 89, no. 1, pp. 126–136, Jan. 2014.
- [10] G. M. Gelfuso, B. N. Matos, C. A. Areda, M. S. Cunha-Filho, P. M. Oliveira, and T. Gratieri, "Preparações farmacêuticas e cosméticas com uso de nanotecnologia," *Brasília Médica*, vol. 52, no. 1, pp. 8–20, Jan. 2015.
- [11] O. Uchechi, J. D. N. Ogbonna, and A. A. Attama, "Nanoparticles for Dermal and Transdermal Drug Delivery," in *Application of Nanotechnology in Drug Delivery*, InTech, 2014.
- [12] M. Schäfer-Korting, W. Mehnert, and H.-C. Korting, "Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59, no. 6, pp. 427–443, Jul. 2007.
- [13] M. Rahman, S. Beg, F. Anwar, F. A. Al-Abbasi, and V. Kumar, "Nanotechnology-Based Nano-Bullets in Antipsoriatic Drug Delivery: State of the Art," *Nanosci. Dermatology*, pp. 157–166, Jan. 2016.
- [14] Y.-K. Lin, W.-L. Chou, P.-W. Wang, S.-C. Yang, and J.-Y. Fang, "The Use of Therapeutic Nanoparticulate Systems for Treating Atopic Dermatitis," *Curr.*

- Nanosci.*, vol. 14, no. 1, pp. 3–16, Dec. 2018.
- [15] E. T. Goh, G. Kirby, R. Jayakumar, X.-J. Liang, and A. Tan, “Accelerated Wound Healing Using Nanoparticles,” *Nanosci. Dermatology*, pp. 287–306, Jan. 2016.
- [16] I. Garcia-Orue, G. Gainza, S. Villullas, J. L. Pedraz, R. M. Hernandez, and M. Igartua, “Nanotechnology approaches for skin wound regeneration using drug-delivery systems,” *Nanobiomaterials Soft Tissue Eng.*, pp. 31–55, Jan. 2016.
- [17] G. Otlatici, G. Yegen, S. Gungor, and B. Asku, “Overview on nanotechnology based cosmeceuticals to prevent skin aging,” *Istanbul J. Pharm.*, vol. 48, no. 2, pp. 55–62, 2018.
- [18] A. Mohamed and M. M. Xing, “Nanomaterials and nanotechnology for skin tissue engineering,” *Int. J. Burns Trauma*, vol. 2, no. 1, pp. 29–41, 2012.
- [19] J. G. Marks, J. J. Miller, J. G. Marks, and J. J. Miller, “Structure and Function of the Skin,” *Lookingbill Marks. Princ. Dermatology*, pp. 2–10, Jan. 2019.
- [20] D. J. Gawkrödger and M. R. Ardern-Jones, *Dermatology: an illustrated colour text*, Sixth edition. 2017.
- [21] J. Hadgraft, “Modulation of the Barrier Function of the Skin,” *Skin Pharmacol. Physiol.*, vol. 14, no. 1, pp. 72–81, 2001.
- [22] M. E. Lane, “Skin penetration enhancers,” *Int. J. Pharm.*, vol. 447, no. 1–2, pp. 12–21, Apr. 2013.
- [23] C. Rosado, J. Ferreira, P. Contreiras Pinto, and L. Monteiro Rodrigues, “Skin Barrier Function Evaluation by Bi-compartmental Analysis of TEWL Dynamical Measurements: Validation of New Analytical Conditions,” *J. Biomed. Biopharm. Res.*, vol. 9, no. 2, pp. 183–189, Dec. 2012.
- [24] J. L. Parra Juez and L. Pons Gimier, *Ciencia cosmética: bases fisiológicas y criterios prácticos*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1995.
- [25] J. Pinnagoda, R. A. Tupker, T. Agner, and J. Serup, “Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis,” *Contact Dermatitis*, vol. 22, no. 3, pp. 164–78, Mar. 1990.
- [26] A. Firooz *et al.*, “Variation of Biophysical Parameters of the Skin with Age, Gender, and Body Region,” *Sci. World J.*, vol. 2012, pp. 1–5, 2012.
- [27] L. N. Prista, *Administração de Medicamentos-Tecnologia Farmacêutica I Volume*, 7ª edição. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2008.
- [28] D. R. Vianna, B. V. Silva, and L. Hamerski, “Electroporation and iontophoretic for drug delivery across the skin,” *Rev. Virtual Química*, vol. 2, no. 4, 2010.
- [29] B. C. Finnin and T. M. Morgan, “Transdermal penetration enhancers: applications, limitations, and potential,” *J. Pharm. Sci.*, vol. 88, no. 10, pp. 955–8, Oct. 1999.
- [30] G. L. Hornyak and A. K. Rao, “Fundamentals of Nanoscience

- (and Nanotechnology),” *Nanosci. Dermatology*, pp. 15–29, Jan. 2016.
- [31] R. M. Daudt, J. Emanuelli, I. C. Külkamp-Guerreiro, A. R. Pohlmann, and S. S. Guterres, “A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos,” *Cienc. Cult.*, vol. 65, no. 3, pp. 28–31, Jul. 2013.
- [32] R. M. L. de Castro, “Emulsão : uma revisão bibliográfica,” Universidade Federal de Paraíba, pp. 1-59, 2015.
- [33] B. P. G. L. Damasceno, ; Silva, ; Oliveira, ; Silveira, ; Araújo, and ; Egito, “Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis,” *J. Basic Appl. Pharm. Sci. Rev Ciênc Farm Básica Apl*, vol. 32, no. 1, pp. 9–18, 2011.
- [34] A. Garcês, M. H. Amaral, J. M. Sousa Lobo, and A. C. Silva, “Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review,” *Eur. J. Pharm. Sci.*, vol. 112, pp. 159–167, Jan. 2018.
- [35] I. Kaur and R. Agrawal, “Nanotechnology: A New Paradigm in Cosmeceuticals,” *Recent Patents Drug Deliv. Formul.*, vol. 1, no. 2, pp. 171–182, 2007.
- [36] B. Mordorski, A. Landriscina, and A. Friedman, “An Overview of Nanomaterials in Dermatology,” *Nanosci. Dermatology*, pp. 31–46, Jan. 2016.
- [37] A. Lohani, A. Verma, H. Joshi, N. Yadav, and N. Karki, “Nanotechnology-Based Cosmeceuticals,” *ISRN Dermatol.*, vol. 2014, pp. 1–14, 2014.
- [38] S. Raj, S. Jose, U. S. Sumod, and M. Sabitha, “Nanotechnology in cosmetics: Opportunities and challenges,” *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 4, no. 3, pp. 186–93, Jul. 2012.
- [39] S. Montanari and D. F. Maluf, “O avanço das tecnologias fundamentadas em nanoestruturas para aplicação em produtos cosméticos,” Universidade Tuiuti do Paraná, pp. 1-13, 2017.
- [40] D. Ag Seleci, M. Seleci, J.-G. Walter, F. Stahl, and T. Scheper, “Niosomes as Nanoparticulate Drug Carriers: Fundamentals and Recent Applications,” *J. Nanomater.*, vol. 2016, pp. 1–13, Jun. 2016.
- [41] R. Bartelds *et al.*, “Niosomes, an alternative for liposomal delivery,” *PLoS One*, vol. 13, no. 4, pp.1-18, 2018.
- [42] V. Garg *et al.*, “Ethosomes and Transfersomes: Principles, Perspectives and Practices,” *Curr. Drug Deliv.*, vol. 14, no. 5, pp. 613–633, Jul. 2017.
- [43] A. Ascenso *et al.*, “Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: transfersomes, ethosomes, and transethosomes,” *Int. J. Nanomedicine*, vol. 10, pp. 5837–5851, 2015.
- [44] S. Gupta, R. Bansal, S. Gupta, N. Jindal, and A. Jindal, “Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments,” *Indian Dermatol. Online J.*, vol. 4, no. 4, pp. 267–272, Oct. 2013.
- [45] H. A. E. Benson, Y. Mohammed, J. E. Grice, and M. S. Roberts, “Formulation Effects

- on Topical Nanoparticle Penetration,” *Nanosci. Dermatology*, pp. 115–126, Jan. 2016.
- [46] N. Chaudhri, G. C. Soni, and S. K. Prajapati, “Nanotechnology: An Advance Tool for Nano-cosmetics Preparation,” *Int. J. Pharma Res. Rev.*, vol. 4, no. 4, pp. 28–40, 2015.
- [47] L. Wu, M. Ficker, J. B. Christensen, P. N. Trohopoulos, and S. M. Moghimi, “Dendrimers in Medicine: Therapeutic Concepts and Pharmaceutical Challenges,” *Bioconjug. Chem.*, vol. 26, no. 7, pp. 1198–1211, Jul. 2015.
- [48] SPDV - Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia, “Dermatologia - Doenças da pele.” [Online]. Available: [https://www.spdv.pt/\\_doencas\\_de\\_pele\\_2](https://www.spdv.pt/_doencas_de_pele_2). [Accessed: 21-May-2019].
- [49] A. R. Fernandes, C. Martins-Gomes, A. Santini, A. M. Silva, and E. B. Souto, “Psoriasis vulgaris—Pathophysiology of the disease and its classical treatment versus new drug delivery systems,” *Des. Nanostructures Versatile Ther. Appl.*, pp. 379–406, Jan. 2018.
- [50] SBD, “Psoríase - Sociedade Brasileira de Dermatologia.” [Online]. Available: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/psoriase/18/>. [Accessed: 08-Sep-2019].
- [51] G. Sarac, T. T. Koca, and T. Baglan, “A brief summary of clinical types of psoriasis,” *North. Clin. Istanbul*, vol. 3, no. 1, p. 79, 2016.
- [52] M. M. A. Abdel-Mottaleb, “Nanoparticles for Treatment of Atopic Dermatitis,” *Nanosci. Dermatology*, pp. 167–175, Jan. 2016.
- [53] S. Hamdan *et al.*, “Nanotechnology-Driven Therapeutic Interventions in Wound Healing: Potential Uses and Applications,” *ACS Cent. Sci.*, vol. 3, no. 3, pp. 163–175, Mar. 2017.
- [54] A. Afornali and M. Lorencini, “Nanoemulsions to Prevent Photoaging,” *Nanosci. Dermatology*, pp. 237–246, Jan. 2016.
- [55] “why skin ages, and what you can do about it,” *Dermatologica developed by The International Dermal Institute*. [Online]. Available: [https://www.dermalogica.com.au/why-skin-ages%2C-and-what-you-can-do-about-it/why-skin-ages-and-what-you-can-do-about-it,en\\_AU,pg.html](https://www.dermalogica.com.au/why-skin-ages%2C-and-what-you-can-do-about-it/why-skin-ages-and-what-you-can-do-about-it,en_AU,pg.html). [Accessed: 21-Jul-2019].
- [56] S. Kaul, N. Gulati, D. Verma, S. Mukherjee, and U. Nagaich, “Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances,” *J. Pharm.*, vol. 2018, pp. 1–19, Mar. 2018.
- [57] B. Sharma and A. Sharma, “Future prospect of nanotechnology in development of anti-ageing formulations,” *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, vol. 4, no. 3, 2012.