

Universidade do Algarve
Faculdade de Ciências e Tecnologia
Departamento de Química e Farmácia



**Nanotecnologia na dermofarmácia:
Aplicação ao tratamento da acne**

Marta Sofia Ramalhinho Silva Martins Fernandes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

Trabalho realizado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2016

Universidade do Algarve

Faculdade de Ciências e Tecnologia

Departamento de Química e Farmácia



**Nanotecnologia na dermofarmácia:
Aplicação ao tratamento da acne**

Marta Sofia Ramalhinho Silva Martins Fernandes

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências
Farmacêuticas

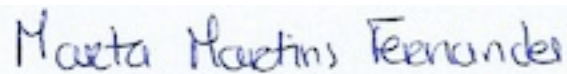
Trabalho realizado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2016

Nanotecnologia na dermofarmácia: Aplicação ao tratamento da acne

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.


Marta Martins Fernandes

© Marta Martins Fernandes

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 objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus avós,
que sempre me apoiaram e guiaram.

Agradecimentos

À professora doutora Ana Margarida Grenha agradeço todo o apoio que me deu, bem como a compreensão, a paciência e a motivação na realização desta monografia. Foi uma pessoa essencial no meu percurso como aluna, e tornou-se ainda mais importante como minha orientadora. Agradeço toda a sua disponibilidade, celeridade e competência ao longo destes cinco anos. Agradeço também a todos os docentes com quem tive a oportunidade de aprender, por tudo o que me transmitiram.

Agradeço aos meus amigos de sempre, que me acompanharam durante esta jornada e que estiveram sempre lá para mim quando eu voltava a casa. Também aos amigos que fiz nestes cinco anos, em especial à Eva, que foi essencial nestes últimos anos. Agradeço ao meu namorado, Miguel, por todo o carinho, apoio e paciência.

À minha família deixo o maior agradecimento. Aos meus avós, que nunca me falharam. Ao meu Avô Franclim pela sua constante boa disposição. À minha Avó Aida, que é essencial na minha vida, e está sempre lá para mim. À minha Tia Sandra, pelo constante apoio, carinho e preocupação. Ao meu Tio Nuno, que me faz sempre rir. À minha Irmã Rita, a melhor irmã mais velha que podia pedir, que sempre me apoiou em tudo. Ao meu Irmão Bernardo, por ser o meu companheiro mais querido. Para os meus pais não há palavras que descrevam o seu apoio incondicional. Sem eles nada seria possível. Agradeço à minha Mãe por me ajudar sempre em tudo, e garantir que estou sempre bem. Agradeço ao meu Pai, por me ajudar sempre a definir o meu rumo.

A todos, obrigada!

“Tenho em mim todos os sonhos do mundo.” Fernando Pessoa

Resumo

A acne *vulgaris* é uma doença crónica inflamatória dos folículos pilosebáceos, que afeta a maioria das pessoas, geralmente na adolescência, podendo, porém, ocorrer também na vida adulta. Esta condição cutânea apresenta uma vertente psicológica, pois leva muitos adolescentes a sentirem baixa autoestima e problemas de socialização devido às marcas de acne, que estão normalmente localizadas na face, nas costas e no peito. Os tratamentos convencionais para a acne *vulgaris*, quer sejam tópicos ou sistémicos, apresentam muitos efeitos adversos, conduzindo a uma diminuição da adesão à terapêutica. Tal leva a que os tratamentos usados atualmente para tratar a acne não sejam considerados eficazes, principalmente os de aplicação tópica.

No seguimento destas limitações, a nanotecnologia tem vindo a ser proposta como tendo um importante papel no tratamento da acne. Entre outros nanossistemas, ao longo dos anos e no âmbito da aplicação tópica, têm sido estudadas formulações para esta afeção da pele que contêm nanopartículas. O objetivo é que estas atinjam especificamente o folículo pilosebáceo, com menos efeitos adversos. As nanopartículas atuam assim como veículo transportador para os mais variados ativos anti-acne. Os trabalhos disponíveis na literatura incluem, em muitos casos, ativos cuja eficácia anti-acne é já conhecida mas que a nível de formulação tópica apresentam muitas incompatibilidades. Nestes incluem-se, por exemplo, a tretinoína e a isotretinoína. Porém, os estudos realizados também incluem substâncias que não são convencionalmente utilizadas para tratar a acne, as quais associadas à nanotecnologia parecem ser promissoras. É o caso da terapia fotodinâmica com nanopartículas que contêm ouro e sílica, ou as nanopartículas libertadoras de monóxido de azoto.

Os estudos realizados neste sentido são promissores, e os resultados muito positivos, mas é unânime a necessidade de dar seguimento e aprofundar os estudos, pois as formulações necessitam de aperfeiçoamento, devendo incidir-se com maior afínco no estudo da toxicidade e segurança.

Palavras-chave: acne *vulgaris*, nanopartículas, nanotecnologia, tratamento da acne.

Abstract

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease of the pilosebaceous follicles, which affects most people, usually teenagers, although possibly appearing later, in adult life. This skin condition has a psychological aspect, as it triggers low self-esteem and socialization problems on many teenagers, due to acne marks and scars, which are commonly located on the face, back and chest. Conventional treatments for *acne vulgaris*, either systemic or topical, may induce several side effects. This leads to a reduced compliance which, therefore, makes current acne treatments ineffective, particularly topical treatments.

Hence, nanotechnology has been proposed as having an important role in the treatment of acne. Throughout the years, nanoparticle-containing formulations have been studied for the treatment of acne, for topical application. The purpose is that they reach specifically the pilosebaceous follicle, i.e. the site of action, with fewer side effects. Nanoparticles are able to carry various anti-acne drugs. Research so far concerns drugs which are already known and used for their anti-acne efficacy; however, at a topical level, these drugs exhibit many incompatibilities. They include tretinoin and isotretinoin, for example. Nonetheless, studies also include drugs that are not conventionally used to treat acne, but that seem promising if combined with the use of nanotechnology. This is the case, for instance, of photodynamic therapy with nanoparticles containing silica and gold, or nitric oxide releasing nanoparticles. Studies regarding this topic are promising and demonstrate extremely positive results, although it is unanimous the need to investigate further. The formulations require improvement, along with toxicity and safety studies.

Keywords: *acne vulgaris*, acne therapy, nanoparticles, nanotechnology.

Índice geral

Índice de figuras	X
Índice de quadros	XII
Índice de gráficos	XIII
Lista de abreviaturas	XIV
1. Introdução	1
2. Objetivos	4
3. Métodos	4
4. A acne como afeção cutânea	5
4.1. Acne e conceitos associados	5
4.2. A estrutura da pele e a pele com tendência acneica	6
4.2.1. A epiderme	7
4.2.2. A derme	8
4.2.3. A hipoderme	9
4.2.4. As glândulas anexas	9
4.2.5. A pele como barreira protetora.....	11
4.2.6. A pele com tendência acneica	12
4.3. Fatores desencadeantes da acne	13
4.4. Processo fisiológico da acne	14
4.5. Alterações cutâneas provocadas pela acne	15
4.6. Tipos e graus de acne	17
4.7. Abordagem terapêutica para o tratamento da acne	19
4.7.1. Abordagem farmacológica convencional para o tratamento da acne	20
4.7.2. Abordagem não farmacológica para o tratamento da acne	25
5. Nanotecnologia no tratamento da acne	26
5.1. Nanotecnologia	26
5.2. Tipos de sistemas utilizados em formulações anti-acne	28
5.2.1. Sistemas poliméricos	29
5.2.2. Sistemas lipídicos	29
5.2.3. Sistemas inorgânicos	33
5.3. Principais ativos utilizados em formulações anti-acne	34
5.4. Formulações anti-acne com base na nanotecnologia	37

Nanotecnologia na dermofarmácia: Aplicação ao tratamento da acne

Dissertação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas – Universidade do Algarve

5.4.1. Formulações contendo nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC)	37
5.4.2. Nanoemulsões para aplicação tópica	42
5.4.3. Formulações contendo sistemas poliméricos	45
5.4.4. Formulações contendo sistemas inorgânicos	50
5.4.5. Formulações comercializadas	51
6. Discussão.....	53
7. Conclusão	55
8. Referências bibliográficas	56

Índice de figuras

Figura 4.1. Sinais de acne	5
Figura 4.2. Anatomia da pele	6
Figura 4.3. Representação de uma secção de pele humana, que mostra as diferentes camadas de células e algumas glândulas anexas	9
Figura 4.4. Esquema da unidade pilosebácea e dos seus principais constituintes	10
Figura 4.5. A pele como alvo farmacológico. A pele contém inúmeras células e estruturas que constituem potenciais alvos para intervenção farmacológica, que estão representadas por setas pretas. UVB, radiação ultravioleta B (290-320 nm); PUVA, psolareno ativado pela radiação; UVA, radiação ultravioleta A (320-400 nm).....	11
Figura 4.6. Comparação entre as alterações na unidade pilosebácea de uma pele saudável com uma pele com acne	12
Figura 4.7. A IL-1 induz a inflamação no microcomedão, de modo a atrair células inflamatórias e levar à hiperqueratinização do canal folicular	15
Figura 4.8. (A) Folículo sebáceo normal; (B) comedão, (C) lesão inflamatória de acne com rutura da parede folicular e inflamação secundária.....	16
Figura 4.9. Tipos de lesões de acne: comedão aberto e fechado, pápula e pústula	17
Figura 4.10. Representação dos vários tipos de acne	18
Figura 5.1. Possíveis mecanismos para melhoria da permeação na pele de ativos através nanopartículas. EC: estrato córneo	27
Figura 5.2. Tipos de sistemas de entrega de fármacos	28
Figura 5.3. Representação esquemática de uma nanoesfera (A) e de uma nanocápsula (B). A nanoesfera é um sistema composto por uma rede de polímero contínua, enquanto que a nanocápsula apresenta uma estrutura externa com um núcleo líquido rodeado por um invólucro polimérico	29
Figura 5.4. Representação esquemática de um lipossoma convencional	30
Figura 5.5. Apresentação sistemática de um etossoma	31
Figura 5.6. Tipos de estruturas nanoparticuladas: (A) lipossomas; (B) nanoemulsões; (C) nanopartículas lipídicas sólidas; (D) transportadores lipídicos nanoestruturados.....	33
Figura 5.7. Fotografias do estudos de irritação da pele realizado em coelhos: (a) controlo (sem aplicação); (b) SLN sem isotretinoína; (c) SLN com isotretinoína; (d)	

gel comercializado com isotretinoína. As fotografias foram tiradas 24 h após a aplicação. A fotografia (d), na qual foi aplicado gel comercializado com isotretinoína, mostra claramente lesões de eritema que a figura (c), onde foi aplicado SLN com isotretinoína, não apresenta 40

Figura 5.8. Percentagem média de lesões totais, inflamatórias e não-inflamatórias durante o decurso do estudo, em comparação com o padrão N = Nanoemulsão em gel, C = gel convencional, Grupo N: N = 118, Grupo C: N = 91 43

Figura 5.9. O efeito de nano-emulsão em gel de clindamicina em lesões de acne após 12 semanas de tratamento (A – início do tratamento B -12 semanas após o início do tratamento) 44

Figura 5.10. Avaliação do efeito de nanopartículas contendo α -mangostim sobre a acne: o gráfico (A) mostra o índice de gravidade da acne e o gráfico (B) mostra a contagem das lesões inflamatórias, no início do estudo (semana 0) e após um tratamento de 4 semanas. (C) Imagens de um doente submetido ao controlo e ao gel contendo nanopartículas de mangostim. Cada formulação foi aplicada duas vezes durante 28 dias 47

Figura 5.11. Síntese de nanopartículas de quitosano-alginato. As nanopartículas foram sintetizados utilizando quitosano e alginato. A sua estrutura foi analisada (a) utilizando microscopia electrónica de transmissão (TEM, do inglês *transmission electron microscopy*;) e (b) a sua dimensão analítica foi avaliada usando dispersão dinâmica de luz (DLS) 48

Figura 5.12. Representação esquemática da terapia: (a) Fornecimento de *nanoshells* em folículos sebáceos com ultrassons e tratamento com laser para conseguir o aquecimento localizado do folículo, (b) *nanoshells* sílica-ouro que interagem com a luz para produzir calor 50

Índice de quadros

Quadro 4.1. Modo de ação dos tratamentos anti-acne	24
Quadro 4.2. Algoritmo para o tratamento da acne. Alt, alterar	24
Quadro 5.1. Comparação entre os resultados de estudos sobre a encapsulação de tretinoína ou retinol em SLN	38

Índice de gráficos

Gráfico 5.1. Quantidade de proteína total de <i>P. acnes</i> após o tratamento com controlo aquoso e nanopartículas lipídicas com dois ativos anti-acne, tretinoína e tetraciclina. NE, nanoemulsão; NLC, transportador lipídico nanoestruturado	39
Gráfico 5.2. Efeitos antimicrobianos das nanopartículas de libertação de monóxido de azoto (NO-nps). Ensaio de determinação da unidade de formação de colónias por ml. Os ensaios foram realizados em triplicado e realizados pelo menos três vezes em dias separados	49

Lista de Abreviaturas

AHA	Alfa-hidroxiácidos
BHA	Beta-hidroxiácidos
BHT-BHA	Hidroxitolueno butilado-hidroxianisol butilado
DHT	Dihidrotestosterona
HA	Hidroxiácidos
IL	Interleucina
O/A	Óleo em água
NLC	Transportadores lipídicos nanoestruturados (do inglês <i>Nanostructured lipid carriers</i>)
SLN	Nanopartículas lipídicas sólidas (do inglês <i>Solid lipid nanoparticles</i>)
<i>P. acnes</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>
PLA	Ácido poli-lático (do inglês <i>poly(lactic acid)</i>)
PLGA	Ácido poli-lático-glicólico (do inglês <i>poly(lactic-co-glycolic acid)</i>)
PB	Peróxido de benzoílo
RUM	R58841-miristato
TLR	<i>Toll Like Receptors</i>

1. Introdução

A pele é o maior órgão humano em extensão, com uma área de cerca de 1.75 m² num indivíduo de estatura mediana. Constitui a primeira barreira visível do corpo humano e encontra-se em permanente contacto com o meio externo, pelo que lhe é atribuído um papel vital na proteção dos restantes órgãos (1).

Trata-se de um órgão multifuncional e multicompartimentado, que se pode dividir anatomicamente em três camadas: a epiderme, a derme e a hipoderme. O estrato córneo é a camada mais externa da epiderme, sendo aquela que contacta diretamente com o meio externo (2,3).

A pele, enquanto barreira, apresenta algumas limitações no que diz respeito à penetração de fármacos. O conhecimento extensivo sobre a sua fisiopatologia permite a otimização das terapias a nível cutâneo (3,4).

Muitas afeções que ocorrem neste órgão podem ser tratadas com aplicação direta no mesmo de substâncias com atividade farmacológica. Atualmente, mais de um terço das formulações que estão em avaliação clínica estão relacionadas com a entrega de fármacos na pele, ou pela pele. Podem, assim, aplicar-se fármacos na pele com dois objetivos principais: tratar diretamente uma afeção da pele (via dérmica), ou utilizar a pele como um veículo para entregar fármacos a outros tecidos, isto é, com um efeito a nível sistémico (via transdérmica) (2,3).

No que diz respeito ao tratamento de afeções cutâneas, o tratamento a nível tópico parece ser favorável, devido ao menor risco de efeitos secundários sistémicos. No entanto, o estrato córneo neutraliza a penetração de xenobióticos na pele viável, ou seja, apenas uma pequena percentagem do fármaco aplicado é absorvida. De modo a melhorar a penetração dérmica, é necessário recorrer a estratégias alternativas, entre as quais figuram a utilização de sistemas transportadores (5). A aplicação destes sistemas transportadores é vantajosa para a pele já que, tendo em conta as suas características, estes podem ter maior eficácia do que certas formulações convencionais. A capacidade de penetração nas camadas mais internas pele, a libertação controlada, que permite a distribuição do agente tópico de forma gradual, ou a capacidade de reduzir a irritação provocada por alguns fármacos são características que podem ser observadas nos sistemas transportadores, podendo

transformá-los numa melhor solução para o tratamento de algumas afeções cutâneas (6).

Os lípidos que compõem a pele condicionam fortemente a penetração de partículas. Assim, veículos lipídicos que permitam a troca de lípidos com a superfície da pele ou algum tipo de interação privilegiada são muito promissores. Estes incluem lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (SLN), transportadores lipídicos nano-estruturados (NLC), microesferas lipídicas, micro e nanoemulsões, entre outros. Com efeito, a natureza das partículas lipídicas e o modo de interação do fármaco com a matriz lipídica já provou ser relevante (7).

Os sistemas de entrega de fármacos também têm a vantagem de penetrar de forma mais eficiente nos folículos pilosos do que as formulações convencionais, desde que o tamanho do sistema selecionado seja adequado. Tal proporciona uma concentração local elevada de fármaco durante um período prolongado (6). O tamanho é, desta forma, um fator importante para a sua penetração na pele e é necessário usar sistemas à escala nanométrica, ou seja, sistemas coloidais, entre os quais se destacam as nanopartículas lipídicas sólidas, e outras nano-estruturas transportadoras lipídicas, que apresentam potencial na administração dérmica (8).

Existem várias condições patológicas associadas à pele. Estas são, em algumas situações, difíceis de diagnosticar, sendo apenas reconhecidas quando existe uma invasão efetiva por microrganismos. Outras são facilmente diagnosticáveis devido às características das lesões apresentadas na epiderme, como acontece com a psoríase, a dermatite seborreica, a rosácea ou a acne. Muitas afeções da pele são inflamatórias, ou têm a inflamação como um elemento significativo. As lesões mais superficiais (na epiderme) podem ser tratadas com formulações que apenas atuem a nível tópico. No entanto, quando as lesões são mais profundas ou de ordem mais grave, pode ser necessário associar uma terapia sistémica (1).

São vários os ativos usados no tratamento de condições e doenças da pele, dependendo a sua utilização do tipo de patologia em causa. A maioria dos ativos aplicados a nível tópico são incorporados em formulações que são aplicadas diretamente sobre a pele. O tipo de formulação varia, podendo ser uma emulsão óleo em água, ou água em óleo, uma solução, um gel, entre outros. O veículo escolhido pode influenciar a absorção do ativo e proporcionar uma maior ou menor eficácia terapêutica. A seleção da apresentação farmacêutica depende sobretudo da razão entre

as vantagens e desvantagens que a mesma possa trazer ao doente no tratamento da patologia em causa (2).

Uma das condições mais comuns da pele é a acne *vulgaris*. Esta afeta uma elevada percentagem de adolescentes entre os 15 e 17 anos, sendo que 15 a 20% da população jovem apresenta acne moderada a severa (2,9). As lesões provocadas pela acne ocorrem principalmente na face, e facilmente deixam cicatrizes, culminando muitas vezes em problemas emocionais e psicológicos relacionados com a imagem, e diminuição da autoestima. Deste modo, um tratamento eficaz é essencial (10,11).

No entanto, o tratamento convencional da acne pode apresentar problemas de eficácia. A falta de eficácia deve-se ao facto de algumas formulações poderem causar uma elevada incidência de efeitos secundários, que resultam finalmente em menor adesão à terapêutica e, conseqüentemente, em menor eficácia do tratamento (12). Com a finalidade de contornar esta problemática, têm sido desenvolvidas e aplicadas novas tecnologias na terapêutica anti-acne, que incluem em muitos casos a utilização de nanopartículas (13).

Esta dissertação dirige-se justamente para esta temática, proporcionando uma revisão da literatura sobre o tratamento da acne com recurso à nanotecnologia.

2. Objetivos

O objetivo desta monografia é proporcionar uma revisão bibliográfica subjacente ao tema do tratamento da acne *vulgaris*, abordando a sua etiologia, a fisiopatologia e o tratamento convencional, e atribuindo especial destaque às novas terapêuticas medicamentosas da acne que têm por base a nanotecnologia, tanto em fase de investigação como já comercializadas.

3. Métodos

Esta monografia corresponde a uma revisão bibliográfica elaborada após pesquisa de trabalhos de relevo nas bases de dados PubMed e B-on. A pesquisa foi feita em inglês, tendo-se utilizado como principais termos “acne; treatment; drug delivery; nanotechnology; nanoparticles; SLN; NLC; liposome; polymeric; nanoemulsion”, os quais foram também utilizados em associação. A pesquisa foi realizada entre novembro de 2015 e julho de 2016. Depois de se terem reunido e lido os artigos, foi atribuída prioridade a artigos originais que referissem métodos para aplicação tópica. Focou-se a atenção nos diferentes tipos de sistemas nanoparticulados.

4. A acne como afeção cutânea

4.1. Acne e conceitos associados

A acne *vulgaris* é a condição cutânea mais tratada na prática dermatológica. Trata-se de uma doença crónica inflamatória dos folículos pilosebáceos, normalmente com início na puberdade. É despoletada pelo aumento da produção de androgénios, como a testosterona, hormonas sintetizadas pelas glândulas adrenais e pelas gónadas (11,14). É uma doença multifatorial, sendo muito influenciada por fatores genéticos e hormonais (11,14). A distribuição dos sinais de acne pelo corpo humano corresponde aos locais de maior densidade de unidades pilosebáceas. Os sinais aparecem frequentemente na face, com predominância na zona T, que compreende a testa, o nariz e o queixo. Em casos mais severos de acne, os seus sinais podem afetar toda a face, bem como a zona do peito, os ombros e as costas (15,16). Na figura 4.1 apresentam-se duas imagens de sinais de acne na face.



Figura 4.1. Sinais de acne.

Apesar de ser uma doença tipicamente associada à adolescência, esta pode, em muitos casos, afetar o indivíduo na vida adulta (11,14,16). As cicatrizes frequentemente causadas por esta condição cutânea, bem como os problemas a nível emocional, tornam o tratamento da acne essencial (17,18).

No geral, existem quatro fatores desencadeantes da acne:

- aumento da produção de sebo (hiperseborreia);
- hiperqueratinização;
- colonização por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*);
- inflamação (10).

As lesões acneicas ocorrem na unidade pilosebácea, iniciando-se com a formação de um microcomedão. O mecanismo responsável pelo desenvolvimento do microcomedão denomina-se comedogênese, e neste processo podem-se formar outras estruturas, desde lesões não-inflamatórias, como os comedões abertos e fechados, a lesões inflamatórias, como pápulas, pústulas ou nódulos (19,20).

Uma vez que se trata de uma condição inflamatória, a acne está diretamente relacionada com a ação do sistema imunitário, que tem um papel essencial na proteção da pele e das suas funções (19).

Todos estes conceitos serão abordados de uma forma mais aprofundada nos subcapítulos que se seguem.

4.2. A estrutura da pele e a pele com tendência acneica

A pele tem uma estrutura complexa, podendo dividir-se em camadas com características e funções diferentes. Estas camadas não são independentes entre si, mas sim interdependentes e funcionais, dependendo umas das outras e do tecido circundante (21). Assim, a pele é dividida em três camadas principais, a epiderme, a derme e a hipoderme, como indicado na figura 4.2.

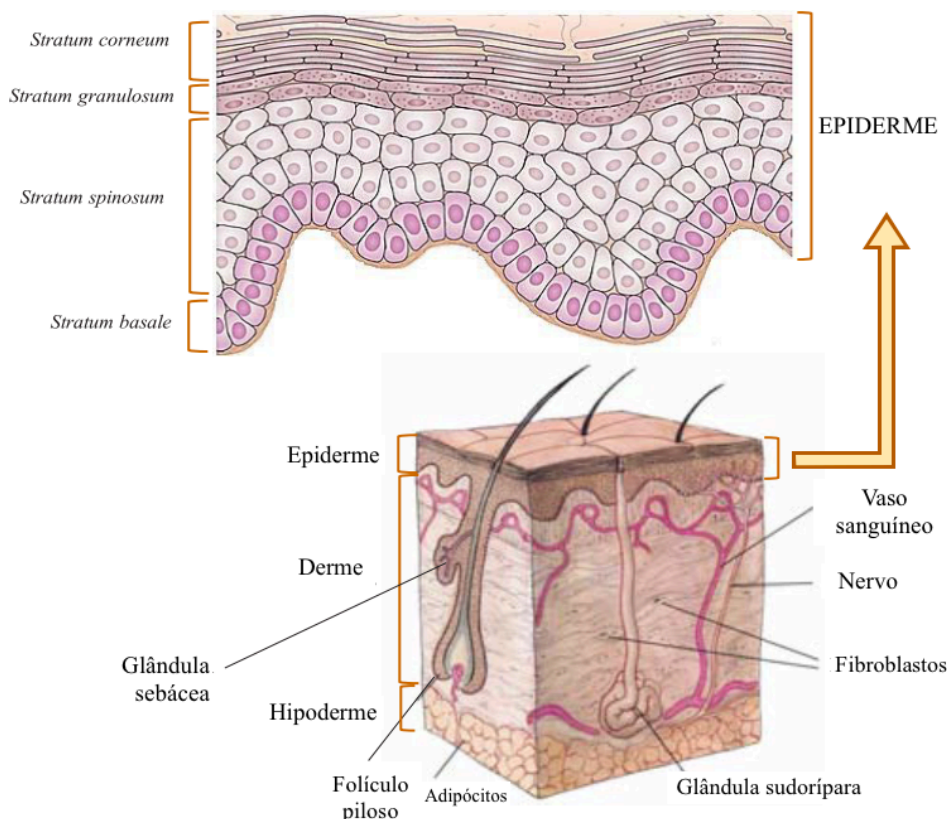


Figura 4.2. Anatomia da pele. Adaptado de (3).

4.2.1. A epiderme

A **epiderme** é a camada que está à superfície da pele. Na epiderme não estão presentes vasos sanguíneos, pelo que as células que a compõe são alimentadas por difusão de nutrientes a partir da derme (22).

O tecido celular que reveste a superfície externa denomina-se epitélio ou tecido epitelial, e está em constante renovação. É uma camada estratificada, como demonstrado na figura 4.2, dividindo-se em quatro estratos ou camadas. O estrato que está em contacto com o meio exterior é o estrato córneo, e a este seguem-se o estrato granuloso, o estrato espinhoso ou camada de Malpighi e o estrato germinativo ou camada basal. A espessura da epiderme varia aproximadamente entre 0,4 mm e 1,5 mm, dependendo das regiões do corpo, sendo muito espessa nas áreas que estão sujeitas a desgaste e pressão, isto é, as palmas das mãos e solas dos pés, e mais fina noutros locais, como as axilas e as pálpebras (1,21).

Esta camada é composta maioritariamente por queratinócitos, que estão presentes nas quatro camadas, com diferentes funções em cada uma. À medida que se vão diferenciando, os queratinócitos atravessam as camadas da epiderme, desde a camada basal até ao estrato córneo. Quando chegam a esta camada, estas células estão totalmente diferenciadas, ou queratinizadas. A este processo dá-se o nome de queratinização (21).

A **camada basal ou estrato germinativo** contém queratinócitos mitoticamente ativos, a maioria dos quais vai progressivamente amadurecendo nas outras três camadas da epiderme, até chegar ao estrato córneo. As células desta camada contêm filamentos de queratina, que se organizam de modo a formar desmossomas e hemidesmossomas (1,21).

O **estrato espinhoso ou camada de Malpighi** contém células ativas que produzem a maior parte das proteínas da epiderme, nomeadamente a queratina, bem como moléculas fibrosas que constituem a epiderme. Este estrato é uma camada caracterizada pela acumulação de componentes necessários para o processo de morte celular programada e a formação de uma barreira impermeável à água superficial (2,21).

O **estrato granuloso** é caracterizado pela agregação dos componentes necessários para a morte programada da célula. Nas células desta camada formam-se grânulos de

querato-hialina, que aumentam a resistência da queratina e se decompõem numa mistura de aminoácidos que originam um fator de hidratação natural denominado *natural moisturising factor* (NMF). É também nesta camada que se dá a formação de uma barreira impermeável de água. Esta reduz a perda de água pela pele, e impede o movimento de compostos polares através da pele (21).

O **estrato córneo**, a parte mais exterior da epiderme, é então responsável pela função de barreira da pele. Trata-se de uma camada queratinizada, composta por células anucleadas que são eliminadas continuamente. A essas células dá-se o nome de corneócitos. O arranjo único desta camada representa a permeação básica da pele. Deste modo, reduz a resistência à passagem de moléculas, especialmente daquelas que são maiores do que 500 Da (1,22).

Na epiderme há outras células para além dos queratinócitos. Os melanócitos são responsáveis pela produção de melanina. As células de Merkel permitem a percepção sensorial e as células de Langerhans apresentam uma função imunológica. Todas estas células, em conjunto, têm um importante papel no funcionamento de uma epiderme viável (21).

4.2.2. A derme

A **derme** trata-se de um sistema integrado de tecido conjuntivo fibroso e filamentos. Está localizada abaixo da epiderme viável e é o principal local de trocas celulares e de fluídos entre o sangue e a linfa (22).

A derme compõe a maior parte da pele e interage com a epiderme na manutenção das propriedades de ambos os tecidos. Entre a derme e a epiderme existe uma zona denominada **junção dermo-epidérmica**, que tem como principal função manter unida a ligação entre estas duas camadas da pele, permitindo assim trocas de elementos entre as duas (21,22).

Na derme há várias classes de células, sendo as principais as células dendríticas (células de Langerhans), os fibroblastos e os mastócitos. Para além das células, estão também presentes na epiderme vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervos, e um elevado nível de fibras de colagénio (22).

O **colagénio** é um dos maiores constituintes da derme. Fornece resistência à tração e elasticidade. Também estão presentes na derme fibras elásticas. São estas que

permitem que a pele volte à sua configuração normal depois de ser esticada ou encolhida (21).

4.2.3. A hipoderme

A **hipoderme** consiste num conjunto de adipócitos ligados por fibras de colagénio localizado abaixo da derme, formando uma camada de gordura subcutânea. Esta camada tem um efeito isolante, reduzindo o movimento de calor para dentro ou para fora do corpo, absorvendo energia de traumas mecânicos, e tendo papel ativo no metabolismo da energia em geral (21).

4.2.4. As glândulas anexas

A partir da derme ou do tecido adiposo subcutâneo são originados apêndices, que formam discontinuidades importantes na estrutura da pele. Estes são denominados **glândulas anexas**, e incluem as unidades pilosebáceas (fóliculos pilosos e glândulas sebáceas associadas), as glândulas apócrinas e écrinas, algumas das quais representadas na figura 4.3 (22).

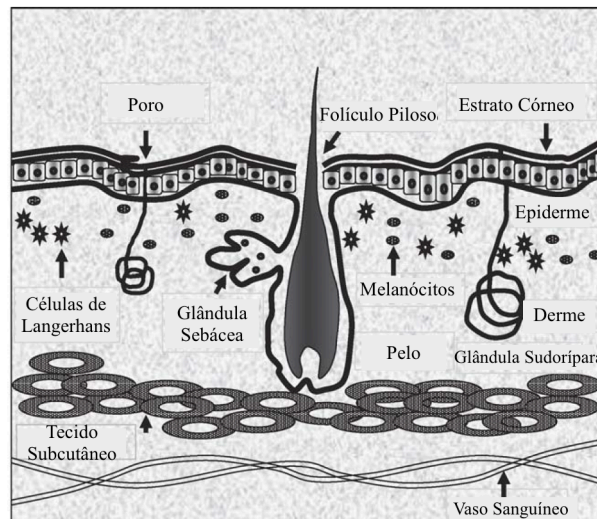


Figura 4.3. Representação de uma secção de pele humana, que mostra as diferentes camadas de células e algumas glândulas anexas. Adaptado de (22).

As **glândulas sebáceas** são consideradas um importante órgão endócrino inserido na pele. Estão presentes por todo o corpo, exceto nas palmas das mãos e na sola dos pés. São predominantes no corpo cabeludo, na face (especialmente na testa e no queixo),

bem como no peito e nas costas. Devido à sua associação com o folículo piloso, é formada uma unidade dérmica denominada unidade pilosebácea, que inclui o folículo piloso e a glândula sebácea, como demonstrado na figura 4.4 (1,23).

As glândulas sebáceas fornecem um transporte rápido de proteínas, lipídios e glicerol para a superfície da pele, onde o último é um fator determinante da hidratação do estrato córneo. A principal função destas glândulas é a produção de sebo que está, em parte, sujeita a controlo hormonal (1,21,23).

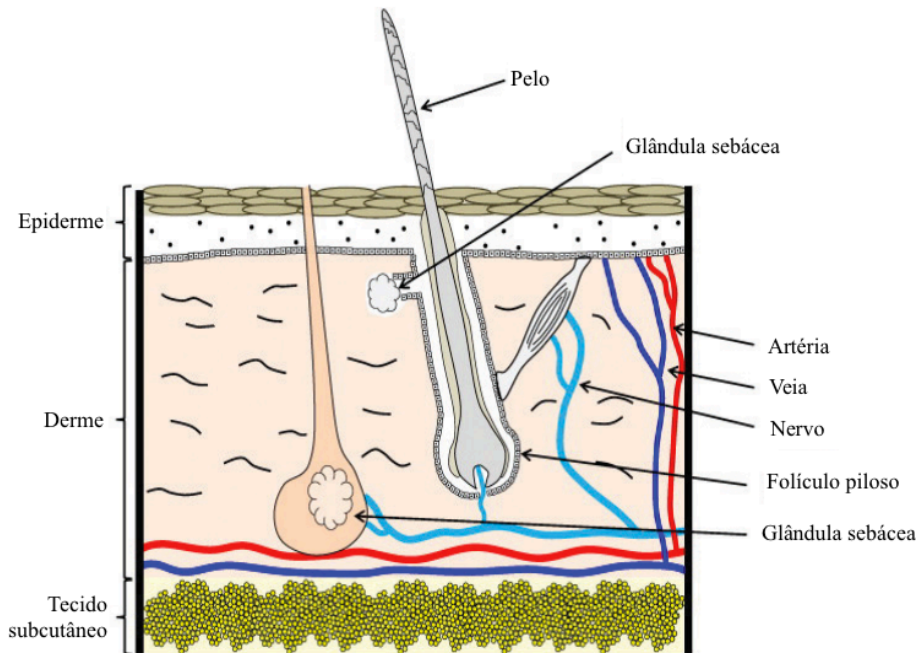


Figura 4.4. Esquema da unidade pilosebácea e dos seus principais constituintes. Adaptado de (24).

Estas glândulas respondem a estimulação por androgénios. O sebo produzido é lançado no canal folicular e, eventualmente, atinge a superfície da pele através do poro. O canal folicular contém não só queratinócitos como bactérias *P. acnes* e ácidos gordos livres, os quais têm propriedades pró-inflamatórias (14).

O sebo é uma mistura de lípidos não polares, composta principalmente por triglicéridos, ésteres de cera, esqualeno, ácidos gordos livres e menores quantidades de colesterol e diglicéridos. É também constituído por ácido sapiénico, ácido láurico, ácido palmitoleico e ácido oleico, que apresentam atividade bactericida contra bactérias *gram*-positivas (23,25).

A composição do sebo varia muito tendo em conta a espécie e a idade (25).

4.2.5. A pele como barreira protetora

A pele tem uma função básica e essencial, que é servir como uma barreira no corpo humano, de modo a prevenir a invasão por organismos exteriores. O principal responsável pela manutenção da integridade da pele é o estrato córneo (24).

Para além da função de barreira, a pele tem também funções imunológicas importantes, tendo um papel vital para as células apresentadoras de antígenos que residem na pele, tal como células de Langerhans, que coordenam com os queratinócitos, os mastócitos e os subconjuntos de linfócitos T. Todas estas estruturas, juntamente com as secreções oleosas produzidas pelas glândulas sebáceas, servem para proteger a derme e outros tecidos inferiores contra agressões mecânicas, mas também desempenham um importante papel não só no controlo da quantidade de água presente nos tecidos, como também nas perdas de calor (14,21).

No entanto, a pele também pode ser considerada como um local de entrada de compostos, como demonstrado pela figura 4.5. A absorção de qualquer tipo de substância pela pele pode ocorrer por dois mecanismos principais: pelos apêndices da pele ou pelo estrato córneo e as suas camadas inferiores (26).

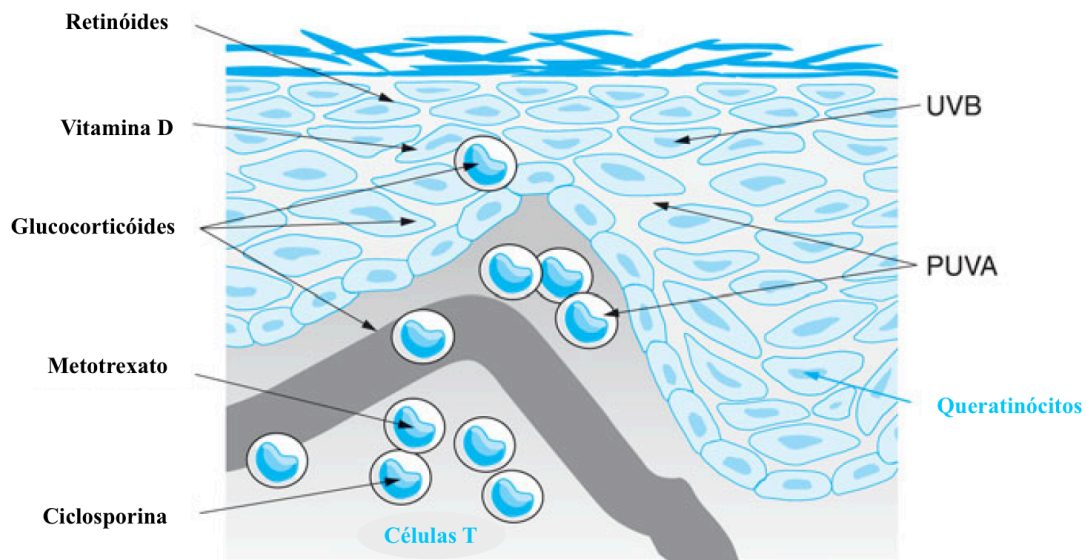


Figura 4.5. A pele como alvo farmacológico. A pele contém inúmeras células e estruturas que constituem potenciais alvos para intervenção farmacológica, que estão representadas por setas pretas. UVB, radiação ultravioleta B (290-320 nm); PUVA, psolareno ativado pela radiação; UVA, radiação ultravioleta A (320-400 nm). Adaptado de (2).

As entidades hidrofílicas utilizam uma via paracelular, enquanto que solutos lipofílicos atravessam a pele através dos lípidos intercelulares. A difusão de uma substância pela pele através de apêndices é explicada pelo facto de os apêndices serem

quebras na continuidade do estrato córneo, favorecendo assim a absorção (24).

4.2.6. A pele com tendência acneica

Numa pele saudável as glândulas sebáceas produzem sebo que, numa quantidade normal, é essencial para manter a integridade e a normal função da pele. O movimento de queratinócitos também é um evento normal do ducto folicular saudável. O movimento de crescimento do pelo leva à expulsão do sebo produzido, e ao mesmo tempo ao movimento dos queratinócitos. Nos **casos de acne**, a primeira mudança na unidade pilosebácea é a hiperqueratinização folicular anormal. Esta ocorre quando a descamação do exterior é diminuída e há um aumento da proliferação de queratinócitos no folículo piloso. A produção excessiva de sebo, em conjunto com uma perturbação da maturação dos queratinócitos, aumenta a adesão entre as células que revestem o ducto pilosebáceo. Este conecta o folículo, e resulta no bloqueio da unidade pilosebácea e desenvolvimento de microcomedões (27,28). Na figura 4.6 é possível comparar estas alterações fisiológicas entre uma pele saudável e uma pele com acne. A unidade pilosebácea da pele acneica apresenta o ducto folicular bloqueado.

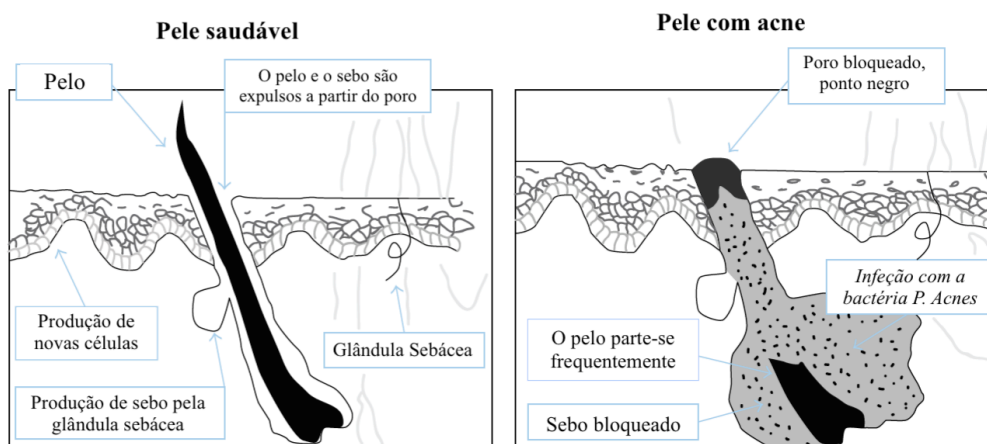


Figura 4.6. Comparação entre as alterações na unidade pilosebácea de uma pele saudável com uma pele com acne. Adaptado de (6).

Como referido anteriormente, o canal folicular contém não só queratinócitos como também bactérias *P. acnes* e ácidos gordos livres. Estes últimos são produzidos a partir de triglicéridos, por ação da enzima lípase, que, por sua vez, é libertada pela bactéria *P. acnes* (25). Os folículos sebáceos, ao conter um microcomedão, disponibilizam um ambiente anaeróbio e rico em lípidos que favorece a colonização por *P. acnes* (16).

A pele acneica caracteriza-se por uma elevada produção de sebo, o que corresponde a uma pele oleosa (6). A hiperplasia sebácea, com correspondente hiperseborreia, ocorre por influência hormonal. Os androgénios, como a testosterona, são reduzidos a dihidrotestosterona (DHT) por ação da enzima 5 α -redutase tipo I. A DHT é responsável pelas alterações sebáceas nas áreas seborreicas (29). O sebo, em doentes com acne, apresenta alterações na sua composição. Este torna-se mais espesso, irritante e por isso também se torna comedogénico (30).

Relativamente a diferentes tons de pele, o processo de acne também pode variar. Por exemplo, os indivíduos com tons de pele mais escuros estão mais suscetíveis a hiperpigmentação pós-inflamatória (31).

4.3. Fatores desencadeantes da acne

É importante reconhecer variantes e outros possíveis fatores de risco que desencadeiam a acne. Estes podem incluir uma história familiar de acne, mudanças hormonais durante o ciclo menstrual e/ou a gravidez, o consumo de tabaco e o stress. Alguns fármacos, tais como corticosteróides, brometos, lítio, certos fármacos anti-epiléticos e fármacos contendo iodeto também estão relacionados com aparecimento desta condição cutânea (27).

Para além disto, existem condições médicas, que estão associadas com o excesso da produção de androgénio, que podem desencadear acne. Nestas incluem-se desordens a nível endócrino, como o síndrome do ovário policístico, hiperplasia adrenal congénita e síndrome de *cushing* (28).

Os produtos cosméticos que contêm óleos, tais como a maioria dos cremes, podem agravar as lesões de pele. A este tipo de produtos dá-se o nome de **comedogénicos**, já que aumentam a probabilidade de causar a formação de um comedão. Os produtos à base de água são menos susceptíveis de ser comedogénicos (27). Ou seja, a oclusão da superfície da pele com produtos gordurosos, isto é, que contenham excipientes oleosos, pode causar o aparecimento de acne (28).

A relação da alimentação com a acne ainda não é clara. A dieta, por si só, não causa acne mas, nalguns casos, pode agravar os seus sinais. Há algumas evidências que sugerem uma relação entre o aparecimento ou acentuamento de sinais de acne e o consumo de produtos lácteos, bem como de alimentos com alta carga glicémica. No entanto, na ausência de evidências adicionais sólidas, não se podem gerar conclusões

definitivas. Assim, é necessário continuar a investigar no que diz respeito a este tema (27,32).

A acne pode, muitas vezes, persistir na idade adulta. Associado à acne, podem advir outros problemas a nível psicológico, como depressão e retraimento social. Estes estão normalmente associados não só à acne, mas também a algumas das suas consequências, como as cicatrizes e a hiperpigmentação da pele, que são de difícil tratamento (33).

Em muitos doentes, a acne torna-se mesmo numa doença crónica. Alguns fatores relacionados com a progressão para doença crónica são o nível de produção androgénios pelas glândulas adrenais, a colonização por *P. acnes* e a história familiar (33).

4.4. Processo fisiológico da acne

A acne resulta do desenvolvimento de uma obstrução no folículo sebáceo, a qual se denomina **microcomedão**. As glândulas sebáceas aumentam o seu tamanho e atividade em resposta aos androgénios em circulação. Na maior parte dos casos de acne os indivíduos não apresentam um aumento na produção destas hormonas. O que acontece é que as glândulas sebáceas têm uma resposta exagerada aos androgénios em circulação (14).

A *P. acnes* é uma bactéria anaeróbia *gram*-positiva, que faz parte da flora normal da pele, estando descrita como tendo um formato em bastonete, ligeiramente curvo. Esta bactéria está envolvida na acne pois contribui para a lesão do tecido com a libertação de algumas enzimas, como por exemplo a enzima lipase, que separa os triglicéridos provenientes do sebo em glicerol e ácidos gordos livres, causando um influxo de neutrófilos polimorfonucleares. Além disso, a *P. acnes* também está associada ao aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias por células mononucleares e queratinócitos (25).

O processo inflamatório da acne, como em todos os casos de inflamação, é mediado pelo sistema imunitário. Neste processo estão envolvidos os linfócitos CD4⁺ e os macrófagos, que estimulam a unidade pilosebácea provocando, depois, a hiperqueratinização folicular. Também estão presentes citocinas e integrinas na área perifolicular das lesões acneicas (16,19).

Existem marcadores inflamatórios presentes nos microcomedões, nomeadamente interleucina-1 (IL-1), que é expressa em lesões inflamatórias em estados iniciais. Esta IL está presente em lesões com ou sem a presença da bactéria *P. acnes* (19). A produção de IL-1 no microcomedão leva à hiperqueratinização, como demonstrado na figura 4.7.

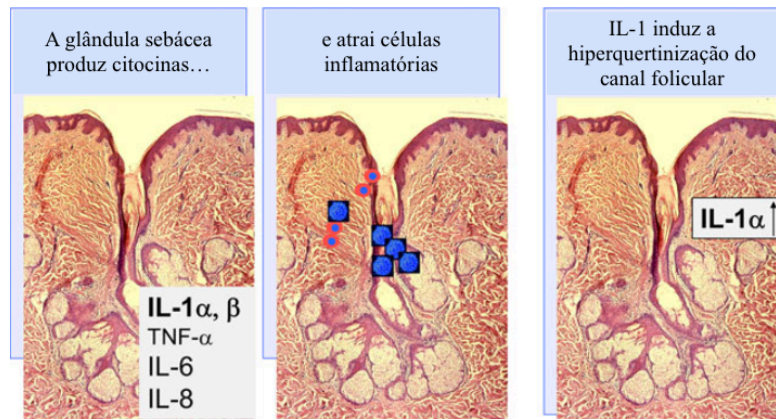


Figura 4.7. A IL-1 induz a inflamação no microcomedão, de modo a atrair células inflamatórias e levar à hiperqueratinização do canal folicular. Adaptado de (19).

A *P. acnes* pode despoletar uma reação inata do sistema imunitário, tanto em estados iniciais de acne (formação do microcomedão) como em estados mais avançados (acne inflamatória). Essa resposta inata é provocada pela ativação dos recetores TLR-2. Os TLR's são componentes do sistema imunitário inato e estão envolvidos na defesa do hospedeiro contra microrganismos. A sua ativação desencadeia uma resposta inflamatória por parte do hospedeiro. Assim, a colonização por *P. acnes* leva à ativação de monócitos e de TLR-2, resultando na produção de IL-12 e IL-8 (20).

A IL-12 é a principal citocina pró-inflamatória produzida por monócitos em resposta à invasão por organismos *gram*-positivos. Através da sua ativação, a *P. acnes* pode também induzir a expressão de β -defensina-2 (e IL-8), que faz parte de uma família de péptidos antimicrobianos produzidos na pele em resposta a infecções microbianas. Esta citocina está implicada clinicamente na formação de lesões inflamatórias de acne (20).

4.5. Alterações cutâneas provocadas pela acne

Há casos em que o processo da acne se inicia antes do início da puberdade (antes dos 12 anos). Nestes casos, trata-se apenas de acne comedogénica, e não inflamatória,

possivelmente devido ao facto de, antes da puberdade, o indivíduo ainda não produzir sebo suficiente para suportar a colonização por *P. acnes* (16).

O processo de formação de lesões acneicas denomina-se **comedogénese**. O **microcomedão** é o primeiro sinal clínico de acne. O microcomedão desenvolve-se em **comedão**, que é, então, a lesão primária da acne. Este desenvolve-se por um bloqueio da unidade pilosebácea (14,34).

A lesão resultante do comedão pode dar origem a um comedão aberto (**ponto negro**), comedão fechado (**ponto branco**) ou uma lesão inflamatória. No caso do comedão aberto, a cor escura deve-se à oxidação da melanina ou células epiteliais compactadas que se encontram à superfície (11,14). Na figura 4.8 são visíveis as alterações que ocorrem no folículo pilosebáceo nas diferentes lesões de acne.

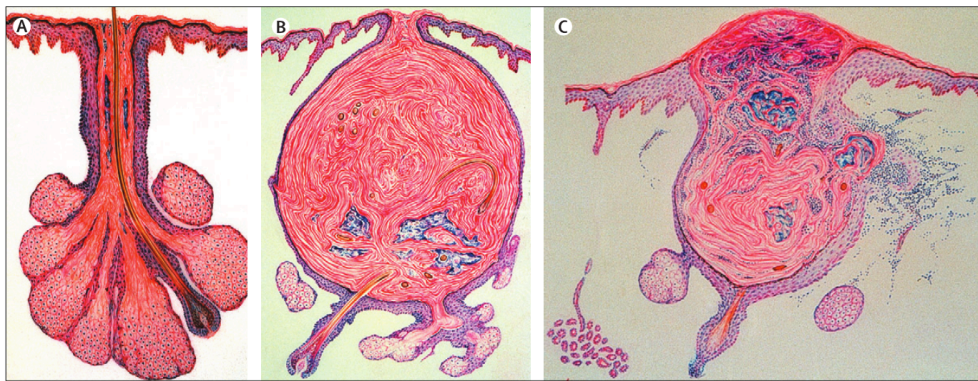


Figura 4.8. (A) Folículo sebáceo normal; (B) comedão, (C) lesão inflamatória de acne com rutura da parede folicular e inflamação secundária. Reproduzido de (16).

Existem vários tipos clínicos de lesões inflamatórias que se podem desenvolver. As pápulas e as pústulas podem ter até 5 mm de tamanho, com uma elevada área de eritema. A **pápula** é uma área elevada, bem distinta e definida de pele, envolvendo a epiderme e/ou a derme. As pápulas podem não apresentar uma mudança de cor na pele, mas são sempre elevadas e podem ter diferentes texturas. Uma **pústula** é uma distinta área elevada, preenchida com líquido purulento, que se encontra geralmente em torno de um folículo piloso. Os **nódulos** são lesões maiores, estando associadas a tipos de acne mais grave. Podem ter uma área inflamatória de 5 mm ou mais, e persistir durante várias semanas. Um nódulo é uma área elevada, firme, distinta, palpável, redonda ou oval, que ocorre na derme e/ou hipoderme. Após a resolução de uma lesão de acne forma-se a **mácula**, que corresponde clinicamente a uma área de eritema (14,21,34).

Na figura 4.9 estão representados os vários tipos de lesões acneicas.

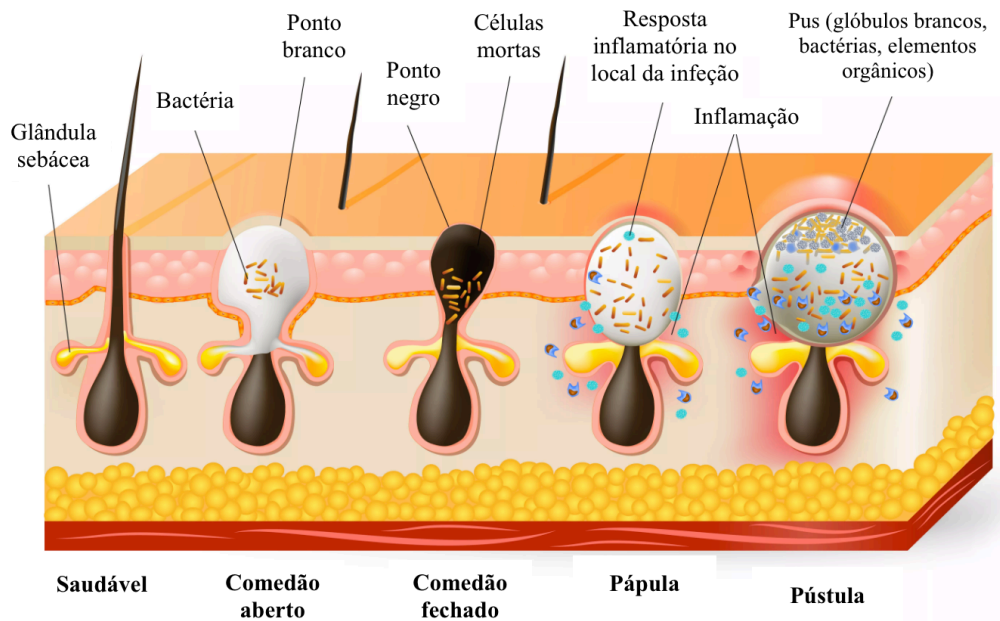


Figura 4.9. Tipos de lesões de acne: comedão aberto e fechado, pápula e pústula. Adaptado de © Designua | Dreamstime.com.

As lesões de acne podem levar meses a cicatrizar completamente, e a fibrose associada à cura das lesões pode levar à formação de cicatrizes (14).

4.6. Tipos e graus de acne

Em geral, o diagnóstico de acne *vulgaris* consiste em descobertas, por observação, de lesões de acne. Embora um tipo de lesão possa ser predominante, o diagnóstico é normalmente feito a partir da constatação de uma mistura de lesões de acne (comedões, pústulas, pápulas e nódulos) no rosto, nas costas e/ou no peito. Apesar de não existir uma definição precisa para a acne, a presença de 5 a 10 comedões é considerada como suficiente para o diagnóstico. Este é geralmente fácil, mas a acne pode ser confundida com a foliculite, com a rosácea ou com outras desordens dermatológicas (14,21).

Uma vez diagnosticada, e de modo a saber qual o tratamento a seguir, é importante haver um sistema de classificação das lesões acneicas, pois o tratamento varia para os diferentes graus de severidade das alterações cutâneas (31). Ora, a acne pode ser classificada por vários métodos, sendo o mais comum de acordo com a gravidade das lesões. Assim, as lesões de acne podem dividir-se em quatro categorias principais (11,35).

O grau I corresponde à **acne leve ou comedogénica**. Esta é caracterizada por lesões

não inflamatórias, que se desenvolvem a partir do microcomedão. Este é evidente no exame histológico, mesmo em estados iniciais de acne. Neste grau de acne as lesões restringem-se à face, e não há indícios de cicatrizes. As lesões não inflamadas abrangem tanto os comedões abertos (pontos negros) como os comedões fechados (pontos brancos). Os comedões, quando evidentes no início do curso da doença, são indicativo de mau prognóstico. Os comedões fechados são muitas vezes imperceptíveis, sem abertura folicular visível (11,35).

O grau II diz respeito à **acne inflamatória ou moderada**. Nesta fase, a maioria dos doentes tem tanto lesões não inflamatórias como lesões inflamatórias. As lesões inflamatórias evoluem a partir de comedões e incluem pápulas e pústulas com menos de 5 mm de diâmetro. Podem estar presentes cicatrizes, mas estas são muito recentes (11,35).

O grau III refere-se à **acne papulo-postular e acne nodular moderada**. As lesões podem evoluir para pústulas ou nódulos profundos, apresentando um interior purulento. A presença de cicatrizes e o aparecimento de máculas inflamatórias representam a regressão das lesões, que podem persistir por muitas semanas e contribuir marcadamente para a aparência inflamatória geral (11,35).

O grau IV corresponde à **acne nodular severa e presença de cicatrizes**. Aparecem nódulos, que têm entre 5 mm e 1 cm de diâmetro, e causam dor, especialmente durante a palpação. Estes podem estender-se profundamente e em grandes áreas, frequentemente resultando em lesões dolorosas (35).

Na figura 4.10 apresentam-se imagens referentes aos diferentes tipos de acne.



Figura 4.10. Representação dos vários tipos de acne. Adaptado de (36).

4.7. Abordagem terapêutica para o tratamento da acne

O tratamento da acne tem que ser multidireccionado, ou seja, tem que corrigir e resolver mais do que um problema. Assim, tem como objetivos diminuir a hiperqueratinização, nomeadamente a queratinização folicular; diminuir a atividade das glândulas sebáceas, ou seja, diminuir a hiperseborreia; diminuir a população bacteriana folicular, particularmente *P. acnes*, inibindo o processo inflamatório despoletado por organismos bacterianos; e por fim, produzir um efeito anti-inflamatório (21).

O primeiro destes princípios de tratamento passa por modificar o padrão alterado de queratinização folicular. Esta deve ser a forma principal de terapia em lesões não inflamatórias de acne; o resto das modalidades são concebidas principalmente para o caso de lesões de acne inflamatória (21).

A maioria das intervenções terapêuticas funciona sobretudo para evitar a formação de novas lesões de acne e ter um impacto mínimo sobre as lesões existentes (14).

Pode haver grandes flutuações no curso natural da acne, que também variam de indivíduo para indivíduo. Além disso, a resposta à terapia com placebo é considerável. Portanto, a determinação da eficácia terapêutica de medicamentos utilizados na acne não é uma tarefa simples, e é possível encontrar muitos relatórios terapêuticos favoráveis para os agentes que são de pouco valor no tratamento de acne (21).

A adesão à terapêutica também é um dos fatores a ter em conta no tratamento da acne. Uma baixa adesão à terapêutica leva à diminuição da eficácia do tratamento, tanto oral como tópico, e muitas vezes deve-se às reações secundárias provocados pelos ativos. Assim, quando se começa a fazer um tratamento para a acne, é muito importante que o doente perceba que é essencial aderir, e segui-lo corretamente (33).

O tratamento da acne pode durar vários anos, pelo que esta é considerada uma condição crónica. Cumprir o tratamento durante um longo período de tempo pode ser difícil para o doente. Deste modo, o tratamento estabelecido deve ter isso em consideração, ou seja, deve ser um tratamento eficaz, mas também um tratamento que facilite a adesão à terapêutica, que é essencial para o tratamento eficiente desta afeção cutânea (28).

Outros pontos a reter são: a exacerbação de episódios de acne é possível e normal no

início de certos tratamentos; é desaconselhado tocar nas lesões de acne com as mãos, pois pode agravar a cicatrização; o tratamento a nível tópico deve ser aplicado em toda a face, e não apenas nas lesões (31).

4.7.1. Abordagem farmacológica convencional para o tratamento da acne

O **tratamento tópico da acne** inclui retinoides tópicos (como por exemplo a tretinoína e o adapaleno), ativos como peróxido de benzoílo (PB), ácido salicílico e ácido azelaico, combinações de PB com antibióticos tópicos (por exemplo, eritromicina e clindamicina), combinações de retinóides e antibióticos (por exemplo, tretinoína e clindamicina), combinações de PB e retinóides, entre outros (10).

O **peróxido de benzoílo (PB)** já é usado há muito tempo para o tratamento da acne. Apresenta propriedades comedolíticas e antibacterianas. Pode ser administrado em monoterapia ou em conjunto com outras substâncias, como ácido glicólico e ureia. Não causa resistência, pelo que combinações com PB estão recomendadas. Pode ser usado para lavagem ou mesmo para permanecer durante mais tempo em contacto com a pele. Assim, pode estar formulado em gel ou em creme. Algumas reações adversas relacionadas com a utilização da BP incluem irritação, sensibilidade e possibilidade de branqueamento (37).

Os principais **retinóides** usados no tratamento da acne são a tretinoína, o adapaleno e a isotretinoína. Os retinóides tópicos agem na queratinização anormal e também têm efeito anti-inflamatório. Todos os retinóides podem induzir reações locais, e em casos graves a sua administração deve ser interrompida (16).

A **tretinoína** ou ácido retinóico é um retinóide natural, já que é a forma ativa do produto do metabolismo da vitamina A. A nível tópico tem propriedades anti-inflamatórias diretas, ao diminuir a expressão de TLR-2 e de citocinas produzidas por indução de *P. acnes*, bem como a capacidade de regular a descamação queratinócitos. Para além de ter ação na queratinização e de interferir na comedogénese, os seus efeitos são mediados pela interação com a família de recetores nucleares de ácido retinóico. A terapia com este ativo pode evitar a formação de microcomedões, reduzir o número de lesões existentes, e diminuir a formação de novas lesões. Apresenta ação terapêutica em lesões inflamatórias e não-inflamatórias, o que faz deste fármaco importante tanto no tratamento, como na manutenção de acne (10,14,38).

O **ácido azelaico** é útil no tratamento da acne e em alterações de pigmentação pós-inflamatórias, que muitas vezes acompanham o processo da acne. Atua por inibição da síntese de proteínas, embora o mecanismo exato não seja conhecido. A administração pode causar a sensação de queimadura ou ardor, e hipopigmentação. A administração de ácido azelaico em combinação com outros ativos é eficaz. Nestes estão incluídos PB, clindamicina, eritromicina e tretinoína (37).

O uso de **antibióticos tópicos** (por exemplo a clindamicina, a eritromicina e a tetraciclina) é muito comum no tratamento da acne. A clindamicina e eritromicina atuam inibindo a *P. acnes* na subunidade ribossomal 50S. Estes fármacos ligam-se irreversivelmente a esta subunidade ribossomal para inibir a síntese de proteínas e, deste modo, reduzir a inflamação. Os antibióticos tópicos têm, no entanto, menos atividade do que outros agentes contra lesões não inflamadas. Para casos mais graves de acne, os antibióticos tópicos são normalmente combinados com outros ativos, tais como retinóides tópicos, PB e acetato de zinco. A eficácia da eritromicina pode estar em declínio devido à resistência bacteriana (16,37).

Os **hidroxiácidos** (HA) são agentes queratolíticos e incluem alfa-hidroxiácidos (AHA) e beta-hidroxiácidos (BHA). São considerados uma classe menos potente no combate da acne, mas uma boa opção para doentes que não toleram terapêuticas muito agressivas. Apresentam propriedades comedolíticas, moderadamente efetivas no tratamento da acne (11).

Os AHA são compostos naturais esfoliantes e incluem o ácido glicólico, o ácido láctico e o ácido cítrico. Promovem uma esfoliação natural à pele. Ao contrário dos BHA, os AHA têm uma ação comedolítica sem conseguirem atuar diretamente no folículo pilosebáceo (11).

Os BHA são indicados para situações de hiperqueratose da pele, pois também exercem uma ação esfoliante, mas neste caso ao nível do folículo pilosebáceo. O **ácido salicílico** é um BHA e consiste num componente presente em muitas preparações usadas como terapia para a acne. Geralmente, o ácido salicílico é considerado menos eficaz do que o ácido retinóico, mas, por outro lado, também é menos irritante. Este agente anti-inflamatório é útil em doentes que não toleram os retinóides. Os doentes nos estadios iniciais da acne, com apenas alguns comedões, podem beneficiar de lavagens que contêm 2% de ácido salicílico (10,16).

A terapêutica acneica a **nível sistémico** é reservada para casos mais graves de acne.

Os **antibióticos orais** são uma opção de tratamento importante para acne moderada a grave, localizada predominantemente no tronco, em doentes que não respondam à terapêutica tópica, e em doentes com elevado risco de desenvolvimento de cicatrizes. Embora os antibióticos demonstrem algum efeito na diminuição do nível de lesões de acne inflamatórias, nenhum é totalmente efetivo no tratamento desta condição cutânea (16).

A escolha do antibiótico baseia-se nas preferências e perfil do doente, nas reações adversas e no custo. Dentro dos antibióticos usados para tratar a acne estão as tetraciclina, como a doxiciclina, que estão entre os antibióticos de escolha, mas também o trimetoprim/sulfametoxazol, a amoxicilina, a azitromicina. Também há como opção a minociclina, mas esta tem elevados efeitos adversos. As quinolonas não são recomendadas a adolescentes devido ao risco de artropatia. Os aminoglicosídeos e o cloranfenicol têm efeitos muito limitados e a clindamicina oral, embora seja efetiva, tem um elevado potencial de desenvolvimento de reações adversas (16,37).

Como referido, os antibióticos, quando usados para tratar acne a longo prazo, apresentam reações adversas. A mais importante é comum a todos os antibióticos, e consiste no risco de desenvolvimento de resistência a bactérias. Uma maneira de diminuir este problema é, por exemplo, usar um produto de combinação de PB e um antibiótico tópico, entre os ciclos de antibióticos para reduzir os organismos resistentes na pele. Isto, já que o PB protege contra a resistência através da eliminação de bactérias resistentes (33,37).

Os **contracetivos orais combinados** contêm estrogénio e progesterona. Estes são frequentemente prescritos para mulheres com acne em que a terapia convencional falhou, ou que têm acne inflamatória persistente. O estrogénio suprime a atividade das glândulas sebáceas e diminui a formação de androgénios pelos ovários e pelas glândulas supra-renais. No entanto, este tipo de contraceptivos pode, nalguns casos, piorar a acne, e a sua administração deve ser evitada a mulheres que têm contraindicações para medicamentos que contenham estrogénio (10,16).

A **isotretinoína oral** é o tratamento de escolha em casos de acne nodular grave ou muito grave. Os doentes com graves perturbações psicológicas causadas pela acne, seborreia excessiva, cicatrizes visíveis e foliculite gram-negativo também são bons candidatos. A isotretinoína consiste no tratamento anti-acne mais eficaz, que tem como alvo todos os mecanismos patogénicos. Quando administrada durante cerca de

20 semanas, a isotretinoína oral é o medicamento mais eficaz, resultando na cura clínica em cerca de 85% dos casos (16,31).

O mecanismo molecular de ação exato da isotretinoína não é completamente conhecido. A isotretinoína (ácido 13-cis-retinóico) é um derivado da vitamina A, que ativa os recetores nucleares retinóicos e regula a transcrição. Este retinóide de primeira geração diminui a proliferação, diferenciação e a atividade de sebócitos basais, já que provoca a paragem do seu ciclo celular. Ao mesmo tempo, a isotretinoína induz a apoptose nessas células através de um mecanismo independente com ação nos recetores de ácido retinóico, enquanto normaliza a queratinização folicular e inibe a comedogénese. Além de inibir a síntese de lípidos sebáceos, a taxa de excreção de sebo é claramente diminuída (80%) depois de algumas semanas (39).

Embora a isotretinoína não seja um agente antimicrobiano, esta reduz efetivamente o número total da população de *P. acnes*, já que apresenta propriedades anti-inflamatórias diretas e indiretas através de uma inibição da motilidade e da migração de neutrófilos para a pele (39).

Os doentes devem ser informados sobre os efeitos da isotretinoína nos níveis de lípidos no sangue, bem como dos seus possíveis efeitos colaterais nas mucosas, e a nível oftalmológico e neurológico. A sua administração causa *secura* da pele, pelo que em conjunto devem ser aplicados cremes nutritivos e hidratantes para a pele e lábios, de modo a ultrapassar o desconforto causado pelos efeitos do fármaco. A administração de isotretinoína pode também desencadear depressão e comportamentos suicidas, embora num número muito pequeno de doentes. Apesar disso, todos os doentes devem ser informados em detalhe deste potencial risco (31).

A isotretinoína é absolutamente contraindicada em situações de gravidez, lactação e disfunção hepática ou renal grave. Isto porque se trata de um fármaco teratogénico. O consumo de alimentos, suplementos ou medicamentos que contenham vitamina A e doses elevadas de ácido acetilsalicílico também devem ser evitadas pelos doentes que tomam este fármaco (31).

No quadro 4.1 apresentam-se os modos de ação de diferentes tratamentos anti-acne, tanto a nível tópico como oral.

Quadro 4.1. Modo de ação dos tratamentos anti-acne. Adaptado de (27).

Retinóides tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzem os comedões e microrganismos • Normalizam a descamação folicular • Alguns reduzem a resposta inflamatória
Antibióticos tópicos	<ul style="list-style-type: none"> • Reduzem os comedões • Alguns reduzem a resposta inflamatória
Peróxido de benzoilo	<ul style="list-style-type: none"> • Reduz microrganismos
Tratamento hormonal	<ul style="list-style-type: none"> • Terapia anti- androgénios (terapia apenas para mulheres)
Isotretinoína sistémica	<ul style="list-style-type: none"> • Reduz a produção de sebo (é necessário prescrição médica)

De modo a melhorar os resultados do tratamento acneico, foi produzido um algoritmo para permitir que cada caso de acne tenha o melhor tratamento possível. Este algoritmo, apresentado no quadro 4.2, centra-se no facto de que o tratamento da acne deve ser direcionado para tantos fatores fisiopatológicos quanto possível. Assim, é sugerida uma terapia de combinação para o tratamento da acne em todos os casos, exceto para os doentes que necessitam de isotretinoína oral (33).

Quadro 4.2. Algoritmo para o tratamento da acne. Alt, alterar. Adaptado de (33).

Severidade	Leve	Moderada	Severa	
Comedogénica	Papular/pustular	Papular/pustular	Nodular	Nodular severa
1ª Escolha	Retinóide tópico + agente antimicrobiano tópico	Antibiótico oral + Retinóide tópico +/- PB	Antibiótico oral + retinóide tópico + PB	Isotretinoína oral
Alternativas	Alt retinóide tópico + alt agente antimicrobiano tópico ou ácido azelaico	Alt antibiótico oral + alt retinóide tópico +/- PB	Isotretinoína oral ou alt antibiótico oral + alt retinóide tópico +/- PB/ácido azelaico	Dose elevada de antibiótico oral + retinóide tópico + PB
Alternativa para mulheres	Ver 1ª escolha	Ver 1ª escolha	Contracetivo oral + retinóide tópico +/- antibiótico oral +/- agente antimicrobiano oral	Dose elevada de contraceptivo oral + retinóide tópico +/- agente antimicrobiano tópico
Terapêutica de manutenção	Retinóide tópico		Retinóide tópico +/- PB	

O recurso a tratamentos óticos também é comum no tratamento da acne. Estes podem melhorar a acne inflamatória a curto prazo. Porém, os efeitos adversos são comuns, e incluem dor, vermelhidão, inchaço e um aumento na pigmentação (16).

4.7.2. Abordagem não farmacológica para o tratamento da acne

A limpeza de pele com sabão ou produtos similares remove sebo da superfície da pele, mas não altera a sua produção pelas glândulas sebáceas, pois tem um mínimo impacto dentro do folículo. Assim, a limpeza tem um papel relativamente pequeno no tratamento da acne (14).

No entanto, de modo a evitar a irritação e secura da pele durante algumas terapias de acne, é importante usar agentes de limpeza suaves. Esfregar a pele com produtos abrasivos ou lavar o rosto excessivamente não contribui para abrir ou limpar os poros. Na verdade, pode causar tamponamento folicular, que muitas vezes leva à irritação da pele. A pele exposta aos regimes de limpeza agressivos pode tornar-se irritada e as lesões podem piorar. É preferível um regime suave de limpeza de pele (14,27).

Os cremes e cosméticos desempenham um papel importante no tratamento de todas as formas de acne. Devem ser não-comedogénicos, bem como *oil-free* e devem melhorar a aparência da pele, minimizando o eritema e fornecendo uma camuflagem adequada. Em particular, os doentes que recebem tratamento com isotretinoína necessitam de agentes hidratantes para a pele e lábios para superar os efeitos de secagem provocados pelo fármaco (31).

As máculas são marcas planas, vermelhas ou avermelhadas que representam a fase final de lesões de acne mais inflamadas. Podem persistir até 6 meses e desaparecer não deixando nenhuma cicatriz. No entanto, em muitos casos, ocorre no local da inflamação um fenómeno de pigmentação pós-inflamatória, que consiste na descoloração da pele. Ocorre mais frequentemente em pessoas com uma tonalidade de pele mais escura. O tratamento precoce da acne vai minimizar o desenvolvimento desta pigmentação pós-inflamatória. Estas cicatrizes podem persistir até 18 meses ou mais, especialmente com exposição solar excessiva. Daí ser essencial a utilização de cremes que contenham fotoproteção solar. Embora a luz solar conduza a uma diminuição da atividade das células de Langerhans, que estão envolvidas na inflamação, também acentua as cicatrizes inflamatórias causadas pela acne (40,41).

Apesar de o objetivo principal do tratamento ser a redução dos episódios de acne, diminuir a inflamação e evitar cicatrizes, a promoção do bem-estar psicológico do doente é um fator igualmente importante. Este deve ser avaliado em conjunto com as lesões físicas quando se considera o tratamento. Doentes com sintomas psiquiátricos ou psicológicos graves podem justificar terapias mais agressivas (27).

5. Nanotecnologia no tratamento da acne

5.1. Nanotecnologia

A **nanotecnologia** é um ramo da ciência que consiste no estudo de objetos à escala nanométrica. Pode ser descrita como um conjunto de métodos e técnicas de processamento de materiais em escala atômica e molecular, para criar produtos com propriedades físico-químicas especiais em relação a produtos convencionais (42).

Para os efeitos desta monografia, consideram-se nanopartículas todos os sistemas que se encontram na escala submicrométrica, ou seja, até 999 nm. Assim, as partículas com um diâmetro superior a 1 nm mas inferior a 1 μm são consideradas nanopartículas, enquanto as que têm um diâmetro de 1 μm ou superior são consideradas micropartículas. Não obstante, é relevante referir que existe uma corrente que se refere a sistemas nanométricos unicamente quando estes têm um tamanho entre 1 e 100 nm (42).

A nanotecnologia tem evoluído ao longo do tempo e tem ganho cada vez mais protagonismo em várias áreas da medicina como, por exemplo, no tratamento do cancro. A dermatologia é outra área em que a nanotecnologia se destaca. A aplicação desta tecnologia neste campo tem revolucionado o tratamento e os modos de diagnóstico de várias doenças de pele. Assim, existe uma necessidade crescente para o desenvolvimento deste tipo de tecnologia, nomeadamente do ponto de vista dermatológico (43).

Os sistemas nanoparticulados são desenvolvidos com o objetivo não só de melhorar a absorção percutânea, mas também de permitir que o ativo atinja o seu alvo ao nível da subestrutura da pele. Assim, estes sistemas apresentam potencial para aumentar a relação de benefício/risco na terapia tópica (5).

A pele é uma barreira efetiva para a permeação de xenobióticos, o que pode dificultar o acesso de ativos ao local patológico, e assim diminuir a sua biodisponibilidade. A nanotecnologia pode ajudar a ultrapassar estas dificuldades, facilitando o transporte do ativo até às unidades pilosebáceas e melhorando a retenção das nanopartículas poliméricas no local de ação (44,45).

As aplicações de tais sistemas de nano-veículos permitem então a entrega de ativos potentes para o local pretendido de um modo muito preciso. O desenho das

nanopartículas tem geralmente por base o controlo eficiente da libertação de uma porção terapêutica para a região afetada no local da pele, com efeito localizado através da criação de reservatórios na mesma (22).

Estes sistemas não só aumentam a absorção pela pele, como permitem um melhor direcionamento dos ativos para as subestruturas da pele. Uma vez em contacto com a pele, têm um melhor contacto com o estrato córneo, graças ao tamanho das nanopartículas, permitindo a libertação e difusão dos ativos. Quando aplicável, após a evaporação de água a partir dos nanossistemas colocados à superfície da pele, as partículas formam uma camada de oclusão, que causa um aumento da hidratação do estrato córneo. Deste modo, o espaço entre os corneócitos aumenta, levando a uma melhor passagem dos ativos para as restantes camadas da pele. As nanopartículas para aplicação tópica têm também a tendência para difundirem e acumularem nos folículos pilosos, ou seja, possuem o potencial para a entrega de ativos através dos folículos, utilizando a via transfolicular. As partículas agregam-se na abertura folicular e penetram ao longo da conduta folicular, quando administradas à superfície da pele. Além disso, os nanotransportadores podem entregar os ingredientes ativos profundamente na pele e com alcance da circulação sistémica, como objectivo terapêutico. Na figura 5.1 estão representados esquematicamente estes mecanismos de permeação da pele através de nanopartículas (46).

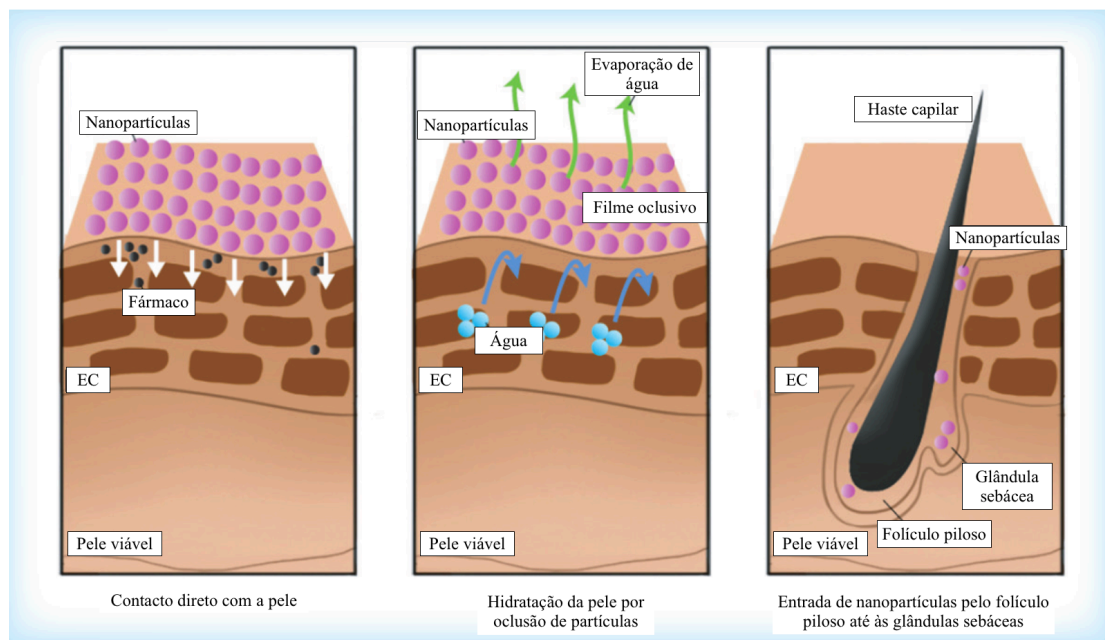


Figura 5.1. Possíveis mecanismos para melhoria da permeação na pele de ativos através de nanopartículas. EC: estrato córneo. Adaptado de (46).

No entanto, a entrega de ativos mediada por nanopartículas na epiderme e na derme, sem modificação da barreira cutânea apresenta-se como um obstáculo. Sempre que a pele está comprometida, tal como na pele envelhecida ou doente, pode haver uma maior possibilidade de penetração de partículas (22,47).

As novas estratégias de entrega de fármacos são essenciais para melhorar a entrega de agentes anti-acne a nível tópico. Isto porque conduzem a um aumento da sua concentração no local de ação e, ao mesmo tempo, a uma redução dos efeitos secundários. A libertação controlada de um fármaco e seguinte biodegradação do mesmo são fatores muito importantes para o sucesso deste tipo de formulações (36).

5.2. Tipos de sistemas utilizados em formulações anti-acne

O desenvolvimento de nanopartículas é feito à base de materiais que incluem polímeros, metais e lípidos. Dependendo do método de fabrico e dos materiais utilizados, os sistemas de nanopartículas podem assumir diferentes formas, tamanhos e propriedades. Assim, existem vários tipos de sistemas de nanopartículas que são usados como sistemas de entrega de fármacos para tratamento da acne. Estes podem ser divididos em sistemas poliméricos, sistemas lipídicos e sistemas inorgânicos, como representado na figura 5.2 (48).

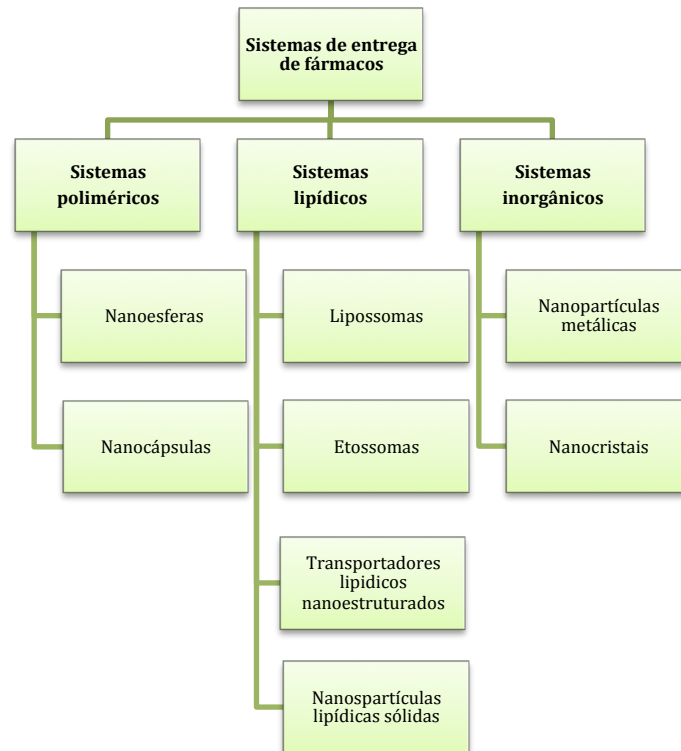


Figura 5.2. Tipos de sistemas de entrega de fármacos. Adaptado de (48).

5.2.1. Sistemas poliméricos

Os sistemas poliméricos são suspensões coloidais que podem ser classificadas como **nanocápsulas** ou **nanosferas**, conforme apresentam estrutura de tipo vesicular ou de tipo matricial, respetivamente. Um exemplo de materiais utilizados para o fabrico deste tipo de sistemas são o ácido polilático (PLA) ou o ácido poli-lático-glicólico (PLGA). Estes sistemas têm uma grande superfície específica, o que os torna adequados para aplicações farmacêuticas e cosméticas, tais como as formulações tópicas de ativos lipofílicos encapsulados para uma libertação homogénea na pele (38,49). A figura 5.3 representa este tipo de nanopartículas poliméricas.

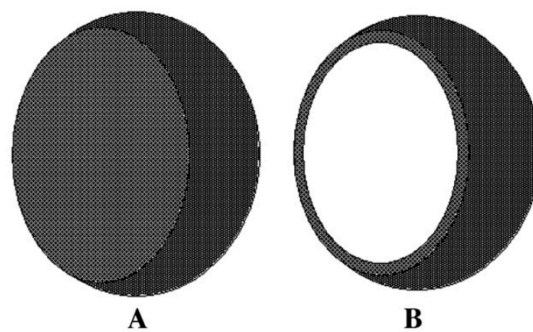


Figura 5.3. Representação esquemática de uma nanoesfera (A) e de uma nanocápsula (B). A nanoesfera é um sistema composto por uma rede de polímero contínua, enquanto que a nanocápsula apresenta uma estrutura externa com um núcleo geralmente líquido rodeado por um invólucro polimérico. Reproduzido de (50).

5.2.2. Sistemas lipídicos

Lipossomas, nanoemulsões, SLN e NLC podem ser classificados como sistemas lipídicos. No interior das condutas foliculares existe uma quantidade abundante de sebo. Os componentes de sebo (essencialmente lipídicos) podem interagir com lípidos dos sistemas, devido às semelhantes estruturas de lipofilia. Com base neste conceito, as nanopartículas compostas por lípidos podem ser vantajosas para a interação com o sebo e a acumulação subsequente nos folículos pilosos (46). Este tipo de sistemas é produzido com materiais como palmitato de cetilo e fosfatidilcolina, entre outros (51,52).

Os **lipossomas** ou vesículas fosfolipídicas são um dos sistemas de libertação tópica de fármacos mais utilizado e mais extensivamente estudado. São nanovesículas esféricas compostas por fosfolípidos, que podem ser de natureza sintética ou endógena, conferindo a estes sistemas características biodegradáveis e biocompatíveis. Em virtude da sua compatibilidade com constituintes biológicos, podem transportar ativos

com sucesso. São compostos por uma bicamada de fosfolípidos que oferecem um compartimento hidrofóbico (camada lipídica), bem como um compartimento hidrofílico (cavidade interna do lipossoma). Por serem semelhantes a membranas biológicas, podem encapsular ambas as substâncias solúveis em água e lípidos, nas suas diferentes fases. No que diz respeito ao seu potencial de entrega cutânea, este pode ser atribuído à sua composição lipídica que, por ser semelhante à da epiderme, permite penetrar a barreira epidérmica em maior extensão em comparação com outras formas de entrega de ativos a nível tópico. Assim, os lipossomas fazem parte do maior grupo de transportadores nanoparticulados utilizados para aplicação em produtos cosméticos ou para fins terapêuticos (3,22,26). Na figura 5.4 é possível observar a sua representação esquemática.

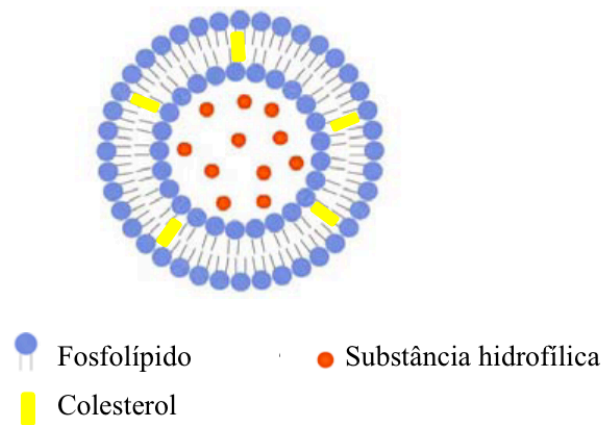


Figura 5.4. Representação esquemática de um lipossoma convencional. Adaptado de (3).

Os **etossomas** são outro tipo de sistema lipídico. Estes representam um tipo de vesículas fosfolipídicas que permite uma melhor entrega de ativos na pele. São constituídos por fosfolípidos e água como os lipossomas convencionais, mas, além disso, incluem uma elevada percentagem de etanol, como está esquematizado na figura 5.5. O etanol presente nos etossomas leva a um maior efeito de permeação da pele. Em comparação com os lipossomas convencionais com a mesma composição de fosfolípidos, os etossomas apresentam um diâmetro significativamente menor, devido à elevada percentagem em etanol. A sua eficiência de encapsulação também é superior comparativamente à dos lipossomas convencionais (3).

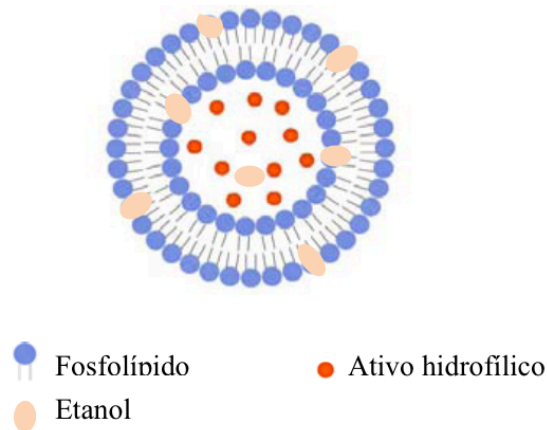


Figura 5.5. Apresentação sistemática de um etossoma. Adaptado de (3).

As **nanoemulsões** são uma classe de emulsões com capacidade de aumentar a permeabilidade da pele, prolongar a ação do ativo sobre a pele e proteger o mesmo da instabilidade. Consistem em dispersões termodinamicamente estáveis de dois líquidos imiscíveis (óleo e água), estabilizados por uma película interfacial de moléculas surfactantes. São normalmente do tipo óleo em água (O/A), com um diâmetro médio de gotículas inferior a 100 nm. As nanoemulsões diferem das microemulsões devido ao menor tamanho das suas gotículas, pelo que são sistemas transparentes, ao contrário das microemulsões, que têm uma tonalidade branca e opaca (24,46,53).

As **nanopartículas lipídicas sólidas (SLN)** foram desenvolvidas como um sistema de transporte alternativo a emulsões, lipossomas e sistemas poliméricos para entrega controlada de fármacos. Consistem em transportadores sólidos que variam em tamanho de 1 a 1000 nm. São compostos por numa mistura de lípidos fisiológicos, biodegradáveis e/ou biocompatíveis, adequados para a incorporação de ambos os fármacos lipofílicos e hidrofílicos dentro de uma matriz de lípidos. São estabilizadas utilizando surfactantes. Geralmente, os lípidos utilizados na preparação de SLN são triglicéridos altamente purificados, complexas misturas de glicéridos ou mesmo ceras (24).

Comparando com outros tipos de sistemas, as SLN são derivadas de nanoemulsões O/A através da substituição de óleos líquidos por lípidos sólidos. São genericamente menos tóxicas do que os sistemas poliméricos, e o aumento de escala de produção é mais fácil comparativamente com os sistemas poliméricas ou com os lipossomas (54). Tais sistemas, quando aplicados sobre a pele, resultam numa maior penetração do fármaco. No entanto, o aumento de absorção não é apenas resultado das partículas que

penetram, mas também do efeito oclusivo, como resultado de uma cobertura da superfície da pele (26).

Estes sistemas são compostos por lípidos sem ação irritante, e não tóxicos, o que torna o seu uso ideal em pele danificada ou inflamada. As propriedades de libertação controlada também são muito úteis para a aplicação dérmica. Por exemplo, no caso dos antibióticos tópicos, é desejável manter elevadas concentrações do fármaco em contacto com a pele ou com o tecido durante um período de tempo prolongado. Outros ativos usados no tratamento da acne, como PB e tretinoína, causam menor irritação na pele quando administrados em formulações de libertação prolongada, permitindo também a diminuição da concentração do ativo a nível sistémico (55).

Existem ainda os **transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC)** que foram desenvolvidos para superar algumas limitações associadas às SLN, tais como a baixa eficiência de encapsulação e o risco de expulsão do ativo durante o transporte. Em comparação com as SLN, os NLC têm uma maior capacidade de carga de ativos numa suspensão de partículas (24).

Em suma, as SLN e os NLC são novas gerações de sistemas lipídicos produzidos a partir de lípidos sólidos. As SLN consistem em lípidos sólidos puros, enquanto os NLC são feitos de uma matriz sólida que aprisiona lípidos líquidos em nanocompartimentos (46).

Existem várias técnicas para a produção de nanopartículas lipídicas, sendo que a técnica de homogeneização a alta pressão apresenta muitas vantagens em comparação com os outros métodos, como por exemplo um fácil aumento da escala de produção, o facto de evitar solventes orgânicos e um tempo de produção curto (56).

Na figura 5.6 estes tipos de sistemas estão representados esquematicamente.

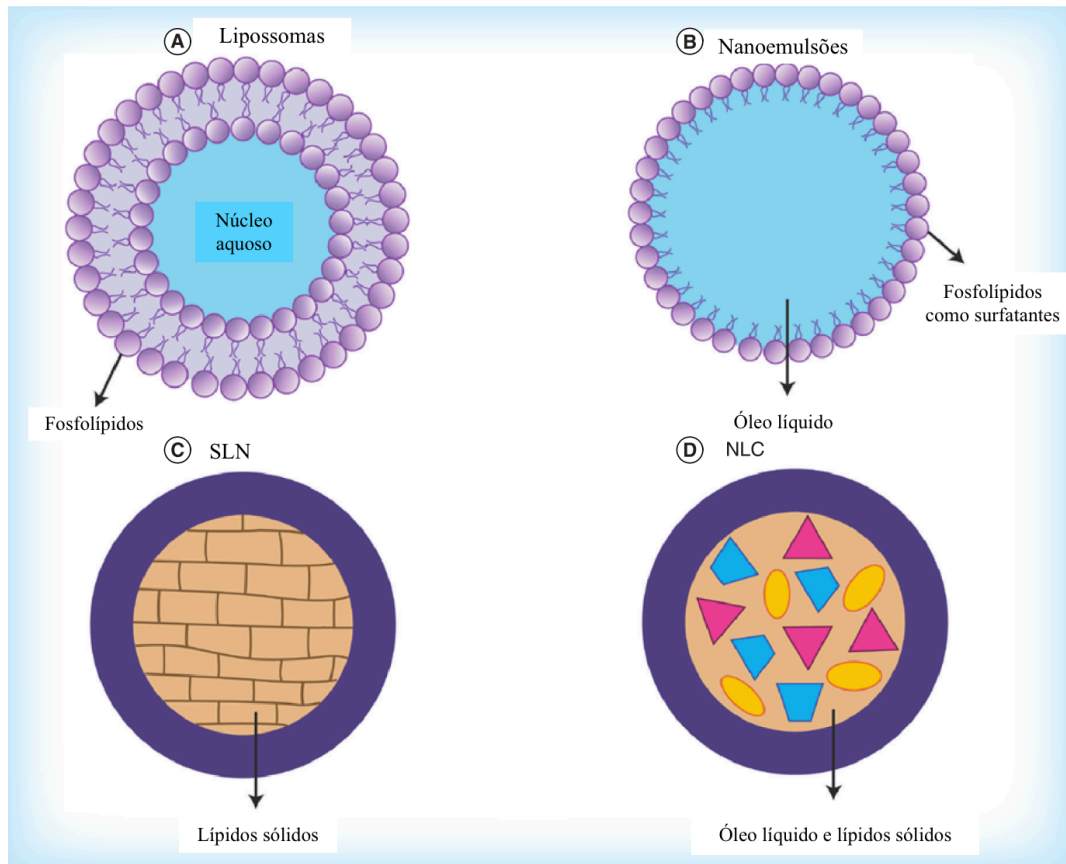


Figura 5.6. Tipos de estruturas nanoparticuladas: (A) lipossomas; (B) nanoemulsões; (C) nanopartículas lipídicas sólidas, (D) transportadores lipídicos nanoestruturados. Adaptado de (46).

5.2.3. Sistemas inorgânicos

Os sistemas inorgânicos têm sido, ao longo dos anos, extensivamente estudados no âmbito das suas aplicações biomédicas. Os materiais utilizados para a produção deste tipo de sistemas incluem o ouro, a prata, o berílio, o zinco e o titânio, entre outros, fornecendo uma estrutura sólida, em que dois ou mais componentes podem ser incorporados para dar capacidades multifuncionais às partículas. Um dos materiais mais usado neste tipo de sistemas é o ouro, pois este material permite o controlo do tamanho e forma das partículas, e a sua conjugação com anticorpos possibilita tanto a imagiologia como métodos foto-térmicos, usando luz com comprimentos de onda mais longos para uma penetração mais profunda no tecido (26,57).

O grande interesse nestes nanomateriais surge a partir do facto de que, à escala nanométrica, estes adquirem novas propriedades, que podem ser utilizadas em muitos campos, incluído também a nanomedicina, nomeadamente a área dermatológica (58).

5.3. Principais ativos utilizados em formulações anti-acne

Grande parte dos ativos utilizados no tratamento da acne já foram referidos nesta monografia, pois pertencem ao tratamento convencional desta condição cutânea. No entanto, enquanto os efeitos terapêuticos de alguns destes podem ser melhorados com recurso à nanotecnologia, como no caso da tretinoína, é também verdade que o recurso a esta tecnologia permitiu a introdução de outros ativos.

A **tretinoína** é extensamente conhecida pelas suas propriedades anti-acne, mas apresenta algumas limitações a nível tópico que têm a ver com a sua fraca solubilidade em água e baixa fotoestabilidade. A encapsulação da tretinoína pode proporcionar uma libertação lenta do fármaco, permitindo uma permanência mais duradoura nas camadas da pele e um acesso mais limitado à circulação sistémica, o que deverá intensificar a sua atividade terapêutica e reduzir os efeitos adversos (38). É igualmente importante o estudo do impacto do tipo de transportador no efeito dos ativos para atingir os desejados atributos de segurança, eficácia e estabilidade. No que diz respeito à tretinoína para o tratamento da acne, NLC, SLN e etossomas podem executar melhor a entrega do ativo do que os lipossomas, já que é necessária alguma penetração para atingir o folículo pilosebáceo. Para além disso, transportadores nanoparticulados (NLC e SLN) podem ser uma opção melhor para dar fotoestabilidade em comparação aos vesiculares (lipossomas e etossomas) (59).

A **isotretinoína** é convencionalmente utilizada para o tratamento da acne por via sistémica. A nível tópico a sua utilização apresenta várias desvantagens, tais como a irritação da pele, a baixa solubilidade em água, e elevada instabilidade na presença de luz, ar e calor. Os objetivos da utilização de sistemas nanoparticulados para entrega de isotretinoína a nível tópico passam por melhorar a absorção da pele e reduzir a absorção sistémica e irritação causada, utilizando um transportador com um efeito de direcionamento e de libertação controlada, em diferentes camadas da pele (60).

Muitos ativos, quando aplicados topicamente, causam efeitos adversos, como eritema, secura da pele, prurido, entre outros, que acabam por afetar a adesão à terapêutica. Estes podem ser contornados com a sua encapsulação, ou seja, com recurso a sistemas de transporte, que visam a entrega do ativo no local de ação e, conseqüentemente, a uma maior eficácia terapêutica (61). A encapsulação tem então sido identificada como vantajosa para muitos ativos, como por exemplo para o ácido azelaico, para o acetato

de ciproterona, para a dapsona, para o monóxido de azoto e para o quitosano. Em alguns casos já foram inclusivamente propostas estratégias de encapsulação, como no caso do adapaleno, da espironolactona, e do triclosano.

O **ácido azelaico** é um ativo comumente utilizado no tratamento da acne. Para ser efetivo requer aplicações repetidas, já que foi observada uma elevada variabilidade de concentração de ácido azelaico em folículos sebáceos humanos, o que exige várias aplicações para manter níveis ativos por um período prolongado. Neste casos, pretende-se que, com recurso à encapsulação, o ativo fique retido no local de ação (44,45).

O **acetato de ciproterona**, em associação com etinilestradiol (na forma de contraceptivo oral) pode ser administrado em mulheres com a finalidade de tratamento de acne *vulgaris*, sendo que doses elevadas demonstram ser mais eficazes (1). Porém, a administração oral deste ativo, para o tratamento da acne, causa muitas vezes efeitos indesejáveis. Teoricamente, estes podem ser ultrapassados com a encapsulação do ativo. O objetivo é que, ao encapsular o acetato de ciproterona num sistema nanoparticulado, seja possível obter uma penetração favorável do ativo, com a mesma eficácia clínica associada à sua administração oral, mas com efeitos adversos reduzidos (62).

A **dapsona** tópica tem propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias, sendo usada no tratamento da acne, normalmente em formulações de gel a 5% (14). Apesar da sua eficácia terapêutica evidente em doenças de pele, o uso clínico de dapsona é limitado, devido às suas propriedades físico-químicas, que tornam difícil a sua incorporação em formulações convencionais. Daí a importância da sua incorporação em sistemas de transporte (63).

O **adapaleno** é um retinóide de segunda geração e constitui um derivado sintético do retinol (vitamina A), sendo altamente lipofílico. Geralmente apresenta uma melhor tolerância do que outros ativos da sua classe terapêutica. Ainda assim, este ativo, quando aplicado topicamente, apresenta muitos efeitos adversos. Na literatura já existem trabalhos que descrevem este tipo de encapsulação do adapaleno, como através de SLN e lipossomas (61). O adapaleno também é usado para aumentar a penetração folicular de clindamicina, pelo que a terapia de combinação destes dois ativos é altamente eficaz e bem tolerada (64).

A **espironolactona** é um ativo que tem vindo a ser estudado no âmbito do tratamento

da acne, com o intuito de ser incorporado em nanoformulações para aplicação tópica, devido às suas propriedades anti-androgénio. Este fármaco, quando administrado a nível sistémico para tratar a acne, pode apresentar reações adversas, nomeadamente ao nível do sistema endócrino. Mais uma vez, para contornar este problema recorre-se à sua encapsulação (65,66).

O **monóxido de azoto (NO)** é uma molécula diatómica lipofílica que apresenta propriedades pró e anti-inflamatórias, e atividade microbicida. A simplicidade do NO juntamente com a sua potência biológica torna-o num agente farmacológico extremamente promissor, mas a sua utilização tem sido limitada devido à falta de sistemas de entrega eficazes e seguros. O NO pode ser incorporado num sistema nanoparticulado, a partir do qual é libertado ao longo do tempo, de modo a manter uma concentração fisiológica no meio em que se encontra (67,68).

O **quitosano** é um biopolímero polissacárido natural derivado da quitina, que tem propriedades antibacterianas e funções a nível imunológico. O quitosano pode agir como co-adjuvante em formulações para aplicação tópica, justamente pela sua propriedade de bioadesão, podendo aumentar a retenção do ativo no local de aplicação. Assim, a encapsulação de ativos anti-acne em sistemas nanoparticulados de quitosano parece ser promissor no tratamento da acne (69–71).

O **ácido láurico** é um ácido gordo saturado, que demonstra ter ação antibacteriana, nomeadamente contra *P. acnes*. No entanto, esta ação antibacteriana é mais acentuada quando este está incorporado em sistemas nanoparticulados, mesmo em concentrações baixas. Assim, a sua incorporação em nanoformulações anti-acne pode permitir uma maior eficácia terapêutica (72,73).

O **triclosano** também pode ser considerado um agente anti-acne, já que apresenta uma forte ação antibacteriana, nomeadamente contra *P. acnes*. Por conseguir penetrar mais facilmente na pele, devido às suas características lipídicas, a sua incorporação em sistemas de transporte faz sentido, pois pode potenciar a ação do ativo no local de ação. A encapsulação deste ativo já foi estudada, mas nunca para o tratamento da acne (74,75).

Algumas substâncias extraídas de plantas também apresentam eficácia anti-acne. O **óleo de neem** melhora a elasticidade da pele e é usado no tratamento da acne. Os componentes do óleo de neem apresentam ação antibacteriana, tendo ação contra a bactéria *P. acnes*. A sua encapsulação em sistemas de transporte tem como objetivo

ultrapassar as desvantagens associadas com o estado líquido das gotículas de óleo, pelo que o lípido líquido é substituído por um lípido sólido, o qual, eventualmente, é transformado em SLN (76). O α - **mangostim** é o principal componente ativo do extracto do mangostão, e possui propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, e antibacterianas, nomeadamente contra *P. acnes*. O objetivo da encapsulação deste ativo é que este fique retido no folículo pilosebáceo, para verificar se este aprisionamento causa alguma irritação na pele (77).

5.4. Formulações anti-acne com base na nanotecnologia

Nesta secção pretende-se abordar os vários tipos de formulações para aplicação tópica, que incorporam sistemas nanoparticulados de entrega de ativos para o tratamento da acne *vulgaris*.

5.4.1. Formulações contendo nanopartículas lipídicas sólidas (SLN) e transportadores lipídicos nanoestruturados (NLC)

A tretinoína ou a sua forma oxidada, o retinol, encapsulada em SLN, é uma das propostas mais frequentes relativamente ao uso da nanotecnologia no tratamento da acne. Um dos problemas relativos à administração tópica de tretinoína ou retinol é a sua baixa estabilidade quando expostos ao ar, à água ou à luz. Assim, um dos objetivos das nanoformulações com estes ativos encapsulados é aumentar a sua estabilidade química (78).

Em 2005 um grupo de investigadores estudou a possibilidade de uma formulação de SLN com *all-trans* retinol e um antioxidante poder aumentar a estabilidade do ativo anti-acne, sendo que o agente antioxidante tem um papel fulcral nessa estabilização, inibindo ou retardando a degradação por oxidação de *all-trans* retinol. Embora o transporte de retinol em SLN não estabilize perfeitamente o ativo, a sua instabilidade pode ser superada através da co-carga de agentes antioxidantes tais como BHT-BHA (hidroxitolueno butilado - hidroxianisole butilado), tocoferol e vitamina C em SLN. Para além de aumentar a estabilidade do ativo, a presença de antioxidantes também aumenta muito a sua eficiência de carga nas SLN. O estudo em causa conclui assim que o carregamento de *all-trans* retinol em SLN juntamente com BHT-BHA pode fornecer uma formulação eficaz para o uso clínico (78).

Os estudos de encapsulação da tretinoína ou retinol em SLN multiplicam-se, com resultados de sucesso, resumidos no quadro 5.1.

Quadro 5.1. Comparação entre os resultados de estudos sobre a encapsulação de tretinoína ou retinol em SLN.

Ativo encapsulado	Tipo de forma farmacêutica	Resultados obtidos	Conclusões	Estudo
Retinol	Hidrogel e creme O/A	Rápida libertação do fármaco, levando a aumento da biodisponibilidade na pele.	Excipientes adicionados às formulações contribuem para libertação controlada dos ativos a partir de SLN em formulações tópicas.	(79)
Tretinoína	Gel	Sucesso na produção e encapsulação de tretinoína nas SLN. Menos casos de eritema provocados pela aplicação tópica de tretinoína.	Encapsulação conduz a uma melhor tolerância cutânea do que formulações convencionais,	(80)
Tretinoína	Gel	Sucesso na produção e encapsulação de tretinoína nas SLN. Menor irritação da pele, maior oclusividade e libertação lenta do ativo.	Estabilidade melhorada do ativo, ao ser encapsulado em SLN, confere eficácia no tratamento anti-acne e melhor adesão à terapêutica.	(81)
Tretinoína	Microemulsão biocompatível	Encapsulação de sucesso de tretinoína nas SLN conduz a um aumento da fotoestabilidade do ativo. Menos eritema em relação a formulações convencionais.	Apresenta potencial para administração por via dérmica. Potencial aplicação para outros fármacos hidrofóbicos.	(82)
Tretinoína	Quitosano - SLN	Elevada eficiência de encapsulação, elevada estabilidade física e ausência de citotoxicidade em queratinócitos.	Atividade antibacteriana contra bactérias envolvidas na acne que pode aumentar a eficácia terapêutica de tretinoína.	(71)
Ácido retinóico	Formação de um emparelhamento de iões entre tretinoína e aminas em SLN	Emparelhamento de iões aumenta as propriedades lipofílicas do ativo, melhorando a eficiência de encapsulação.	Melhor estabilidade e menor irritação cutânea do que formulações convencionais contendo tretinoína.	(83)
Ácido retinóico	A mesma formulação do estudo apresentado em (83), testada em ratinhos Rhino e pele de coelho	Sucesso na produção e encapsulação de tretinoína nas SLN. Efeitos comedolíticos e espessamento epidérmico semelhantes a formulações convencionais, mas menor irritação cutânea.	Reduzida irritação cutânea deve-se ao potencial de libertação controlada das SLN, por sua vez, permitindo a distribuição gradual do ativo na pele.	(12)

A estabilidade melhorada do tretinoína ou do retinol graças à sua encapsulação nas SLN conduz ao menor desenvolvimento de efeitos adversos, oferecendo uma elevada eficácia no tratamento anti-acne, bem como uma maior adesão à terapêutica por parte do doente. Assim, como é possível concluir a partir do quadro 5.1, a produção de formulações de SLN com tretinoína ou retinol encapsulados poderá ser uma alternativa válida e comercialmente viável para um produto de tratamento da acne (81).

Um outro estudo realizado promove a encapsulação de tretinoína em conjunto com um antibiótico. Ao propor um sistema duplo de ativos numa única formulação, o

objetivo é promover a adesão à terapêutica. Uma vez que é complicado incorporar dois ativos com propriedades físico-químicas diferentes num único veículo, recorreu-se à utilização de um nanotransportador com duas fases, uma polar e uma não polar. O antibiótico escolhido para incorporar na formulação foi a tetraciclina que, na sua maioria, ficou localizada na fase aquosa. Foram testados dois sistemas nanoparticulados, NLC e nanoemulsões. Os resultados demonstraram que os nanotransportadores podem aumentar a permeabilidade da pele a ativos anti-acne. Os sistemas lipídicos mostraram atividade antimicrobiana contra algumas espécies microbianas que crescem sobre a pele, nomeadamente contra *P. acnes*, como se verifica no gráfico 5.1. A estratégia de dois ativos num único nanossistema pode ser vantajosa para a terapia anti-acne. O tamanho das partículas da formulação contendo NLC foi, no geral, menor do que as partículas presentes nas nanoemulsões, penetrando melhor no folículo pilosebáceo (54).

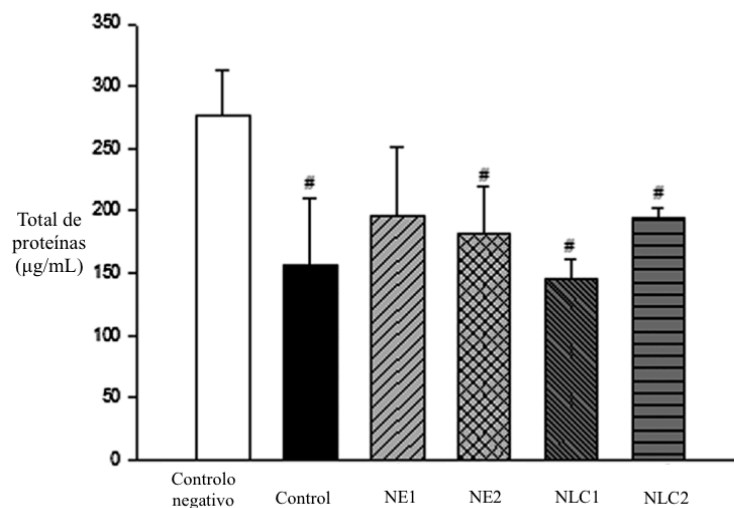


Gráfico 5.1. Quantidade de proteína total de *P. acnes* após o tratamento com controlo aquoso e nanopartículas lipídicas com dois ativos anti-acne, tretinoína e tetraciclina. NE, nanoemulsão. Adaptado de (54).

Por fim, este estudo aponta para a possibilidade de uma formulação tópica anti-acne poder exercer a sua ação através de um nanossistema com dois ativos, o que é vantajoso já que a terapêutica da acne requer, muitas vezes, combinação de ativos (54).

A associação de ácido retinóico com um segundo ativo também tem dado provas de eficácia, por exemplo, com o ácido láurico. Num trabalho de investigação foram desenvolvidas SLN carregadas com ambos os ativos para avaliar a sua atividade antibacteriana. Foi possível obter uma elevada eficiência de encapsulação no momento inicial ($94\pm 7\%$ e $100\pm 4\%$ para o ácido retinóico e láurico, respetivamente) e

demonstrou-se que as SLN com ácido láurico sólido levam à incorporação de ácido retinóico. No entanto, a presença de estearilamina, uma amina lipofílica, é necessária para assegurar a estabilidade de encapsulação. Estas SLN com ácido láurico sólido e ácido retinóico demonstraram atividade inibidora no crescimento de algumas bactérias, incluindo *P. acnes*, representando, assim, uma alternativa interessante para o tratamento tópico da acne *vulgaris* (72).

A isotretinoína também tem sido alvo de estudos de encapsulação em SLN e NLC, para integração em formulações com o objetivo de aplicação tópica no tratamento da acne. Num destes estudos foi preparada com sucesso isotretinoína encapsulada em SLN, e foram avaliados os efeitos desta formulação ao nível da entrega tópica, dos seus efeitos irritantes, da penetração na pele, da fotoestabilidade e do fator oclusivo deste ativo. Relativamente aos estudos de irritação primária da pele, que foram realizados em coelhos, os resultados obtidos são demonstrados por fotografias na figura 5.7 (60).

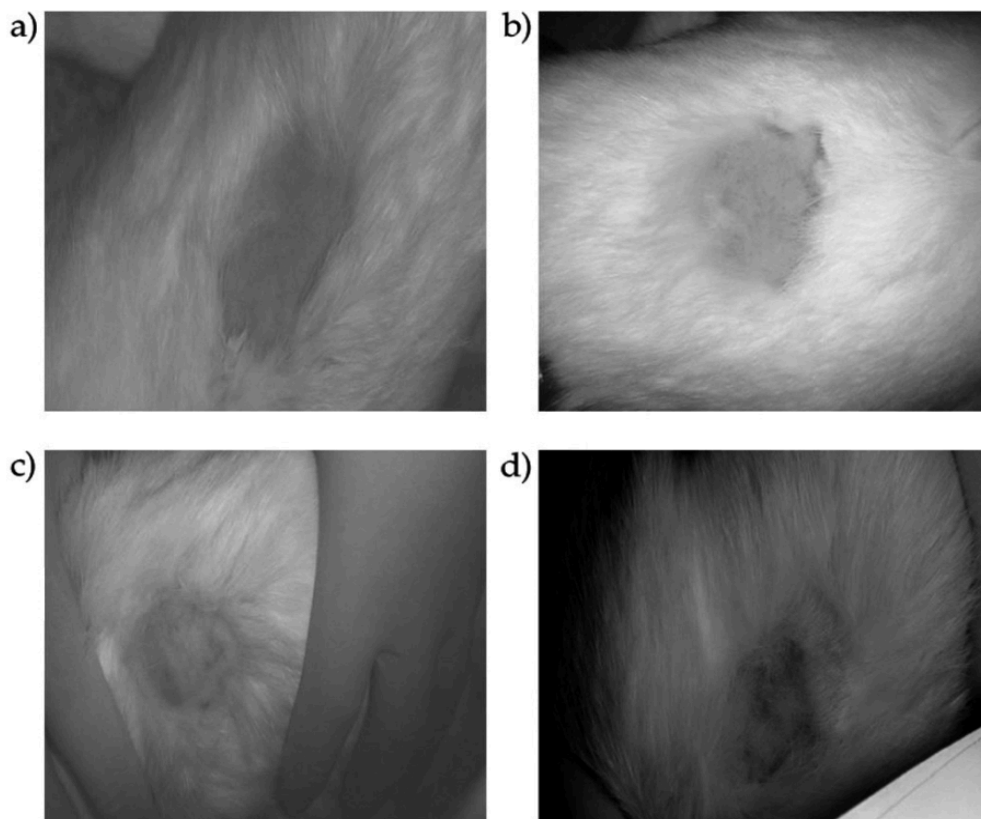


Figura 5.7. Fotografias do estudos de irritação da pele realizado em coelhos: (a) controlo (sem aplicação); (b) SLN sem isotretinoína; (c) SLN com isotretinoína; (d) gel comercializado com isotretinoína. As fotografias foram tiradas 24 h após a aplicação. A fotografia (d), na qual foi aplicado gel comercializado com isotretinoína, mostra claramente lesões de eritema que a figura (c), onde foi aplicado SLN com isotretinoína, não apresenta. Reproduzido de (60).

Os estudos de irritação da pele indicaram que a formulação contendo SLN com isotretinoína encapsulada causou consideravelmente menos irritação em comparação com o gel comercializado de isotretinoína (Isotrex[®]) 24 horas após a aplicação. Assim, a formulação contendo SLN com isotretinoína encapsulada demonstrou uma vantagem notável sobre o gel comercializado na melhoria da tolerância da pele à isotretinoína, indicando potencial nas SLN para melhorar a adesão dos doentes à terapêutica (60).

Outros estudos foram levados a cabo com os mesmos resultados positivos, provando que a isotretinoína encapsulada em SLN e NLC não só aumenta a estabilidade do fármaco, como potencia a sua atividade antibacteriana, especialmente contra a bactéria *P. acnes* (52,59).

Também foi estudada a encapsulação do óleo de neem, essencialmente devido à sua ação antibacteriana, em SLN. Para além deste ativo, foram incorporados nas SLN diferentes concentrações de lípidos, como lecitina e colesterol, e foi investigada a sua influência na libertação controlada do óleo de neem. Os ensaios *in vitro* permitiram concluir que as SLN com maior quantidade de lecitina apresentam um melhor perfil de libertação prolongada, pelo que este sistema pode ser usado para o tratamento da acne durante um período prolongado de tempo. Os resultados obtidos apoiam o potencial de aplicação de SLN como sistema de entrega de ativos no tratamento da acne (76).

O acetato de ciproterona foi outro ativo alvo de encapsulação em sistemas lipídicos, nomeadamente SLN e NLC com o objetivo de melhorar a penetração do ativo na pele. A aplicação do ativo encapsulado em SLN levou a uma penetração do ativo na pele pelo menos quatro vezes maior do que quando formulado numa emulsão convencional. A incorporação na matriz lipídica nas NLC resultou num aumento de 2 a 3 vezes na absorção de acetato de ciproterona, mas as quantidades de ativo que alcançaram a derme foram baixas em todas as preparações. Foi possível concluir que os sistemas de transporte de partículas com acetato de ciproterona encapsulado, formulados para aplicação tópica, podem ser uma opção terapêutica adicional para a acne e outras doenças da unidade pilosebácea (62).

Na Alemanha, um grupo de investigação desenvolveu um pró-fármaco para o tratamento tópico da acne e da alopecia androgenética, através da encapsulação em SLN. Este denomina-se RU 58841-miristato (RUM) e é um antiandrogénio não

esteróide. O RUM é rapidamente metabolizado no antiandrogénio RU 58841 por fibroblastos e queratinócitos, bem como por células presentes nas glândulas sebáceas. As SLN que incorporam o pró-fármaco conduzem a um melhor direcionamento do mesmo para o folículo piloso, que é o local onde vai atuar. Os estudos realizados permitiram então concluir que as SLN com RUM incorporado, devem ser consideradas para a terapia tópica da acne com base em anti-androgénios (84).

Outros estudos recentes permitiram estudar a encapsulação da espirolactona tanto em SLN como em NLC, com o objetivo do tratamento de afeções cutâneas, como a acne *vulgaris*. Os estudos focaram-se essencialmente no tratamento de lesões não inflamatórias de acne, e os resultados demonstraram formulações bem toleradas, mas que necessitam de uma avaliação clínica num maior número de sujeitos (66,85).

5.4.2. Nanoemulsões para aplicação tópica

As nanoemulsões têm uma área de superfície muito maior do que as emulsões convencionais, pelo que têm uma melhor penetração nas unidades pilosebáceas, proporcionando uma maior eficácia dos ativos incorporados. Além disso, quando associadas a um veículo em gel de base aquosa, conferem à preparação propriedades hidratantes que podem melhorar a tolerância local (86).

Um estudo propôs uma associação de adapaleno a 0,1% e clindamicina (forma fosfato) a 1% sob forma de uma nanoemulsão, com o principal objetivo de entrega de ingredientes ativos e sua penetração nas glândulas sebáceas, de modo a fornecer um tratamento da acne com melhor eficácia e boa tolerância. A formulação final consiste numa nanoemulsão em gel, de base aquosa, com propriedades hidratantes para melhorar a tolerância, destinada a ser aplicada uma vez por dia. Os doentes elegidos receberam, aleatoriamente, uma nanoemulsão em gel de adapaleno 0,1% e clindamicina (como fosfato) 1% ou uma formulação em gel convencional comercializada, de acordo com um programa de distribuição aleatória. As avaliações da eficácia foram realizadas através da contagem do número de lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados), lesões inflamatórias (pápulas, pústulas, nódulos e cistos) e lesões totais (64). Parte dos resultados do estudo encontram-se apresentados na figura 5.8.

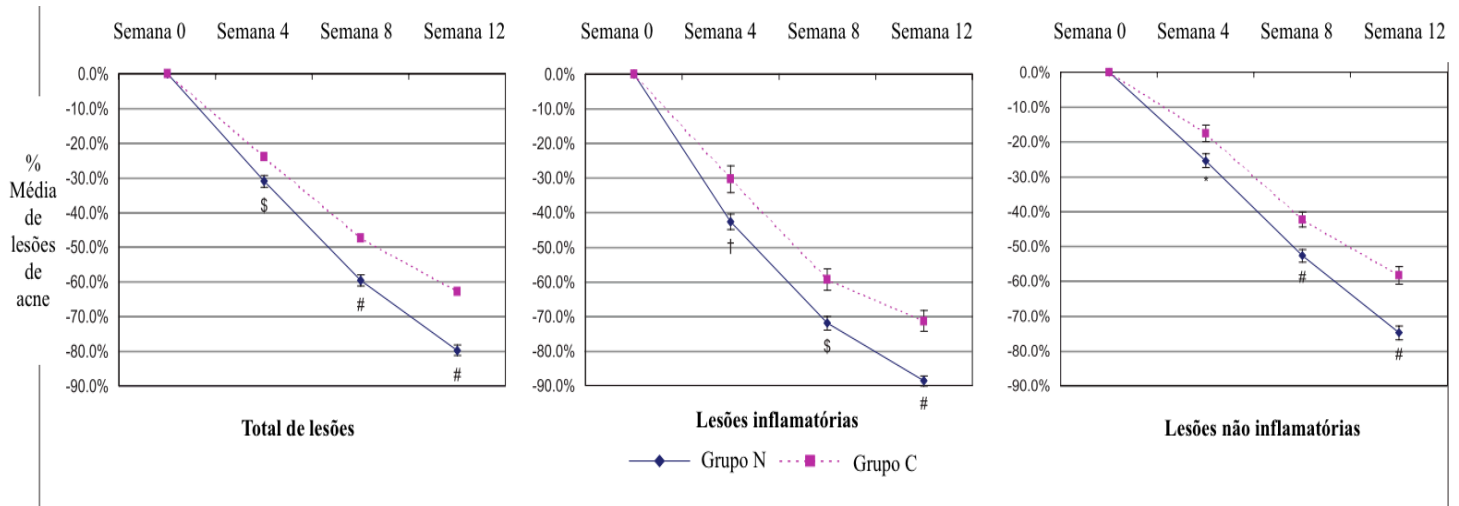


Figura 5.8. Percentagem média de lesões totais, inflamatórias e não-inflamatórias durante o decurso do estudo, em comparação com o padrão. N = Nanoemulsão em gel; C = gel convencional; I-barras = SE (erro padrão da média), Grupo N: N = 118, Grupo C: N = 91, *P < 0.05, † P < 0.01, \$ P < 0.005, # P < 0.001. Adaptado de (64).

Em todos os doentes incluídos em cada um dos grupos de tratamento, as lesões da acne foram reduzidas durante a duração do estudo, após o início da terapia, sem nenhum efeito adverso grave. No entanto, a diminuição das lesões foi mais acentuada no grupo de doentes que aplicou a nanoemulsão em gel. Assim, através deste estudo foi possível concluir que esta nova formulação é mais eficaz do que a convencional, tanto na redução de lesões inflamatórias como na redução de lesões de acne não inflamatórias (64).

Um estudo semelhante foi realizado em 2014, no qual se pretendia avaliar a eficácia e segurança de uma nova formulação, uma nanoemulsão em gel de clindamicina comparativamente com uma formulação convencional similar, em doentes que sofriam de acne *vulgaris* na face. A formulação em causa trata-se de uma preparação tópica contendo uma nanoemulsão em gel de base aquosa de 1% de clindamicina (forma fosfato), na qual o ativo foi formulado por uma tecnologia única de nanoemulsão. Os resultados mostraram que esta formulação é mais eficaz na redução das lesões de acne, incluindo tanto as lesões inflamatórias como as não inflamatórias, em comparação com a formulação em gel convencional. A figura 5.9 demonstra estes mesmos resultados. Esta nanoemulsão em gel também apresentou tendência para uma melhor tolerância cutânea (86).

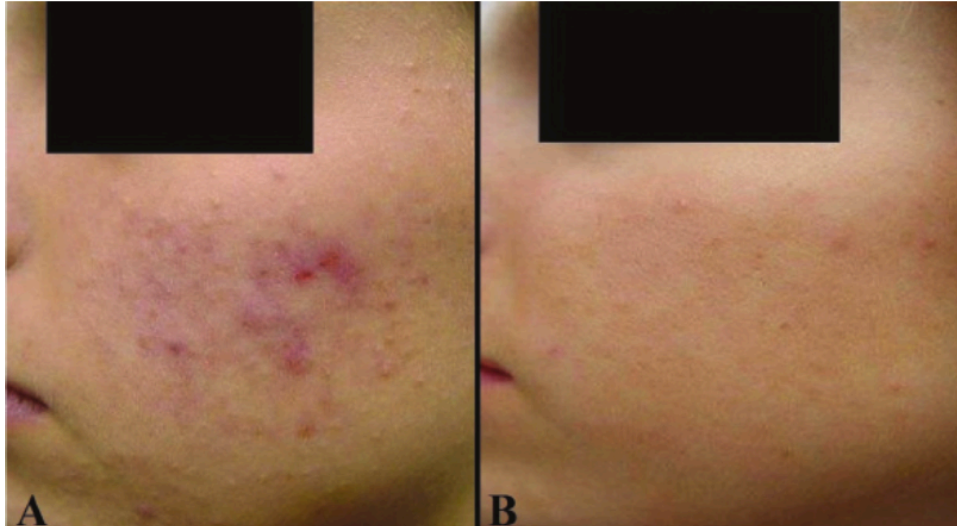


Figura 5.9. O efeito de nano-emulsão em gel de clindamicina em lesões de acne após 12 semanas de tratamento (A – início do tratamento B -12 semanas após o início do tratamento). Reproduzido de (86).

Um outro grupo de investigadores preparou e caracterizou emulsões de triclosano, sem agentes tensioativos, destinadas a serem utilizadas para o tratamento da acne. Vários testes permitiram concluir que nanoemulsões com triclosano mostram uma boa eficiência de encapsulação (95,9%). Estas, sendo livres de tensioativos ou outros agentes potencialmente irritantes, podem ser uma boa opção para a entrega do triclosano sobre a pele, o que representa uma boa alternativa para o tratamento da acne. A permeação percutânea *in vitro* desta formulação foi estudada através da pele de orelha de porco. A emulsão contendo nanopartículas com triclosano encapsulado foi comparada com duas formulações disponíveis no mercado para o tratamento da acne: uma emulsão O/A e uma solução, ambas com diferentes concentrações de triclosano. Os resultados permitiram concluir que as nanopartículas podem penetrar rapidamente nos folículos pilosebáceos, acumulando-se no local alvo e, assim, libertando o triclosano diretamente no local afetado. Esta constatação é um bom ponto de partida para a aplicação de nanoemulsões contendo triclosano no tratamento da acne. No entanto, esta formulação carece de agentes que a aperfeiçoem, pelo que novos estudos devem ser realizados neste sentido (74).

Num outro estudo foi utilizada dapsona como ativo anti-acne, com o objetivo de verificar se é possível administrar a dapsona topicamente. Verificou-se que é possível incorporar dapsona em sistemas de nanoemulsão, contendo excipientes que são compatíveis com a pele. Em resumo, foi possível obter sistemas que podem

proporcionar a entrega da dapsona topicamente e promover a sua permeação através da epiderme (63).

5.4.3. Formulações contendo sistemas poliméricos

Um grupo de investigadores portugueses desenvolveu um estudo relativo ao uso de sistemas nanoparticulados de ácido azelaico para o tratamento da acne. O ácido azelaico foi encapsulado em nanopartículas poliméricas de PLGA com o objetivo de aumentar a adesão à terapêutica dos doentes com acne, face à diminuição dos efeitos secundários e a um aumento de eficácia (44,45).

As nanopartículas poliméricas foram incorporadas numa formulação em gel à base de carbopol, com um pH abaixo de 5, de forma a criar as condições ideais de máxima eficácia para o fármaco, visto que este se torna mais eficaz em pH baixo. A encapsulação pelas nanopartículas foi eficiente, entre 50,65% e 71,90% (para maiores e menores concentrações de surfactante, respetivamente) com a obtenção da superfície carregada negativamente. É importante que o potencial zeta seja negativo, já que geralmente as nanopartículas aniónicas têm uma maior permeação no folículo pilosebáceo (44,87). Nos ensaios *in vitro*, verificou-se que a libertação do fármaco ocorria de um modo pulsátil e controlado ao longo do tempo. Verificou-se ainda que a libertação total do fármaco ocorreu aproximadamente 75 horas após o início da sua libertação. Todos os excipientes usados provaram ser seguros em seres humanos, e não afetaram a atividade do ácido azelaico. O próximo passo consistirá na realização de estudos que incluam a avaliação de testes de estabilidade a longo prazo e testes de eficácia com voluntários humanos (44).

Os sistemas poliméricos também podem ser transportadores de tretinoína, ou *all-trans* ácido retinóico, tal como foi estudado por um grupo de investigadores. As micelas poliméricas compostas por um copolímero biodegradável e biocompatível denominado MPEG-dihexPLA (metoxi-poli(etilenoglicol)-poli(hexil-ácido láctico substituído)) mostraram-se promissoras como nanotransportadores para fármacos lipofílicos, como a tretinoína. Neste trabalho foram usadas essas micelas poliméricas para entrega de ativos na pele, e os estudos realizados confirmaram que a unidade pilosebácea é o local de penetração de ativos de eleição. A formulação bem sucedida da tretinoína em micelas poliméricas e o aumento da eficiência de transferência

fornecida pelas mesmas ao local alvo, pode levar a um tratamento tópico mais seletivo e mais seguro da acne *vulgaris* (88).

Num estudo realizado em 2011 foram preparadas nanocápsulas contendo um núcleo lipídico e carregadas com tretinoína, na forma de um hidrogel, ou seja, uma formulação semissólida. Este estudo teve como objectivo demonstrar o potencial de aumento da fotoestabilidade da tretinoína, bem como reduzir a sua permeação na pele por meio de nanoencapsulação. Para o mesmo, não foi utilizado qualquer co-solvente alcoólico. Foi demonstrado que, mesmo após a sua incorporação no hidrogel, as nanocápsulas poliméricas são capazes de proteger a tretinoína da radiação UV-A, consistindo assim numa importante alternativa para superar a sua principal limitação farmacotécnica. Além disso, estudos de permeabilidade demonstraram que esta estratégia é capaz de controlar a permeabilidade da pele à tretinoína, pelo que esta fica mais tempo retida na pele, podendo exercer um efeito terapêutico mais eficaz. Trata-se, então, de uma abordagem útil no desenvolvimento de nanoformulações tópicas contendo ácido retinóico para o tratamento da acne (38).

Num estudo desenvolvido em 2015 na Tailândia, foram formuladas nanopartículas poliméricas de etil celulose - metil celulose contendo α -mangostim. Estas nanopartículas foram avaliadas na sua capacidade de carga, tamanho, libertação *in vitro* do ativo, e na atividade contra *P. acnes* numa cultura de células. Foi avaliado o carácter de irritação cutânea num estudo realizado em 20 indivíduos, através da aplicação de um emplastro durante uma semana. Para verificar o efeito terapêutico e a deposição de nanopartículas no folículo pilosebáceo, foi realizado um ensaio clínico duplamente cego em 10 indivíduos, controlado por placebo. Na figura 5.10 observam-se parte dos resultados do ensaio clínico (77).

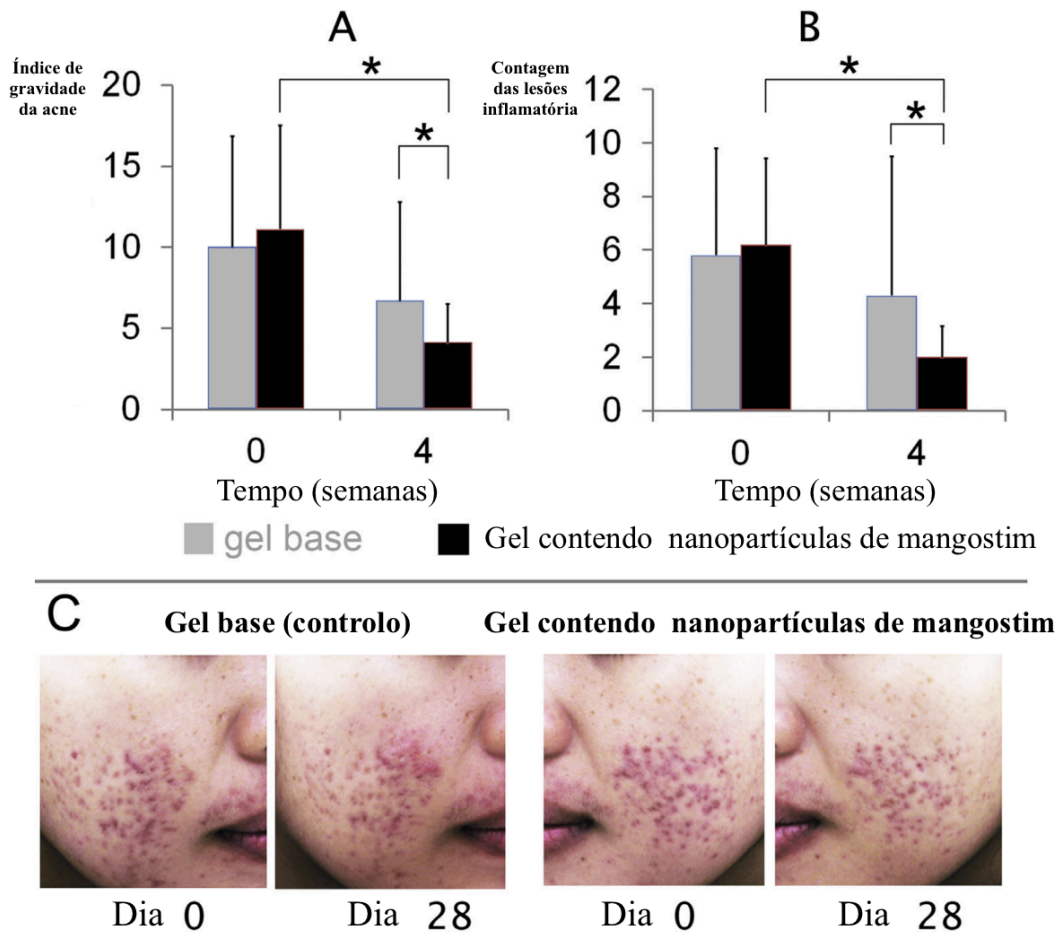


Figura 5.10. Avaliação do efeito de nanopartículas contendo α -mangostim sobre a acne: o gráfico (A) mostra o índice de gravidade da acne e o gráfico (B) mostra a contagem das lesões inflamatórias, no início do estudo (semana 0) e após um tratamento de 4 semanas. (C) Imagens de um doente submetido ao controlo e ao gel contendo nanopartículas de mangostim. Cada formulação foi aplicada duas vezes durante 28 dias. Adaptado de (77).

Através da observação dos gráficos A e B, pode concluir-se que a aplicação do gel contendo o ativo encapsulado em nanopartículas causa uma diminuição da gravidade das lesões de acne, bem como do número de lesões inflamatórias. O mesmo pode ser observado nas imagens de um doente, quando comparado à aplicação do gel controlo. Em suma, os resultados deste estudo mostraram um efeito terapêutico positivo, apresentando uma nova forma de tratar e também de prevenir a acne através da deposição de nanopartículas contendo α - mangostim nos folículos pilosos (77).

Em 2012, nos Estados Unidos, foi investigado se nanopartículas de quitosano-alginato poderiam ser efetivamente produzidas, armazenadas e entregues dentro dos parâmetros fisiológicos. O quitosano é o ativo, enquanto que o alginato foi incorporado na formulação por ser um agente de gelificação estável. As nanopartículas foram sintetizadas com sucesso e a sua estrutura foi analisada, como indicado na figura 5.11 (69).

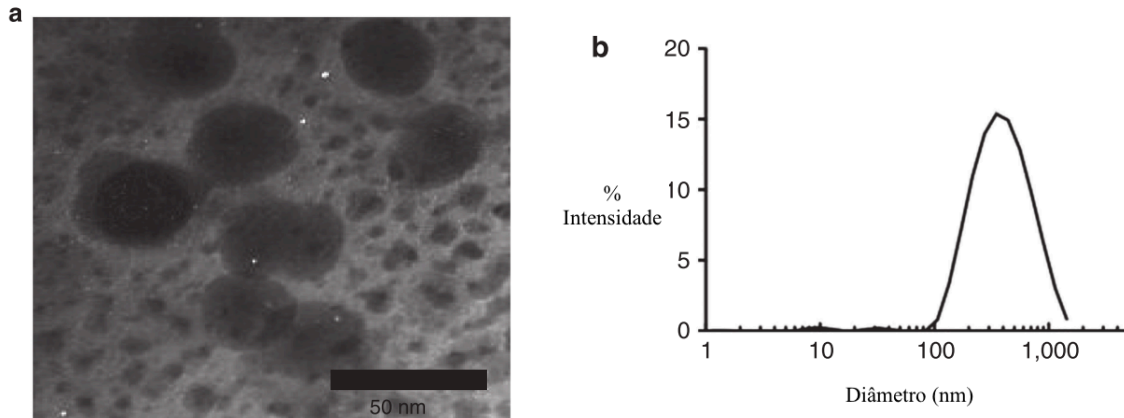


Figura 5.11. Caraterização de nanopartículas de quitosano-alginato. A sua estrutura foi analisada (a) utilizando microscopia electrónica de transmissão (TEM, do inglês *transmission electron microscopy*) e (b) a sua dimensão foi avaliada usando dispersão dinâmica de luz (DLS). Adaptado de (69).

Estas nanopartículas demonstraram atividade antimicrobiana direta *in vitro* contra *P. acnes*, já que parecem induzir a rutura da membrana celular desta bactéria. Além disso foi encapsulado outro ativo anti-acne nas nanopartículas de quitosano-alginato, o PB. Esta associação evidencia uma atividade antimicrobiana superior contra *P. acnes* comparando com a ação isolada dos ativos. Estes dados sugerem a potencial utilidade da libertação tópica deste fármaco encapsulado em conjunto com nanopartículas de quitosano-alginato, para o tratamento de condições dermatológicas com componentes inflamatórias e infecciosas, como a acne (69).

Em 2016 foi realizado um estudo no qual foram desenvolvidos nanossistemas micelares de entrega de PB nos folículos pilosebáceos, utilizando um polímero sintético, Pluronic[®] F127. Os testes *in vitro* realizados permitiram concluir que a deposição de PB na pele através dos nanossistemas foi significativamente mais elevada do que com a formulação em gel comercial de PB. No geral, os dados sugerem que os nanotransportadores micelares de Pluronic[®] F127 permitem a entrega de PB de um modo eficaz e seguro na pele, orientando o ativo para as unidades pilosebáceas. Apesar dos resultados positivos, são necessários estudos *in vivo* adicionais para confirmar os resultados *in vitro* e para estabelecer o potencial de eficácia terapêutica dos transportadores micelares desenvolvidos para o tratamento da acne (89).

Num estudo realizado em 2015, foram preparadas nanopartículas poliméricas, compostas por polietilenoglicol e tetraetilortossilicato, que libertam gradualmente monóxido de azoto (NO) (68). Estas foram preparadas segundo uma tecnologia

apresentada em 2008, tratando-se de um hidrogel composto por uma plataforma híbrida de nanopartículas para entrega tópica de monóxido de azoto (NO). Para avaliar os seus efeitos no organismo, realizou-se uma simulação da resposta do sistema inato a esta tecnologia. A partir deste estudo foi demonstrado que as nanopartículas libertadoras de NO diminuem eficazmente a viabilidade de *P. acnes*, e também inibem a secreção de algumas citocinas a partir de *P. acnes*, como a IL-1 β , TNF- α , IL-8, e a secreção de IL-8 e IL-6 a partir de queratinócitos. Ao mesmo tempo, esta nova formulação não apresenta citotoxicidade *in vitro* nem *in vivo*. No gráfico 5.2 estão representados parte dos resultados obtidos com este estudo. O gráfico transmite informações relativas à percentagem de sobrevivência de bactérias como *P. acnes* perante várias situações. Claramente, as nanopartículas de NO são as que apresentam menor taxa de sobrevivência das bactérias (68).

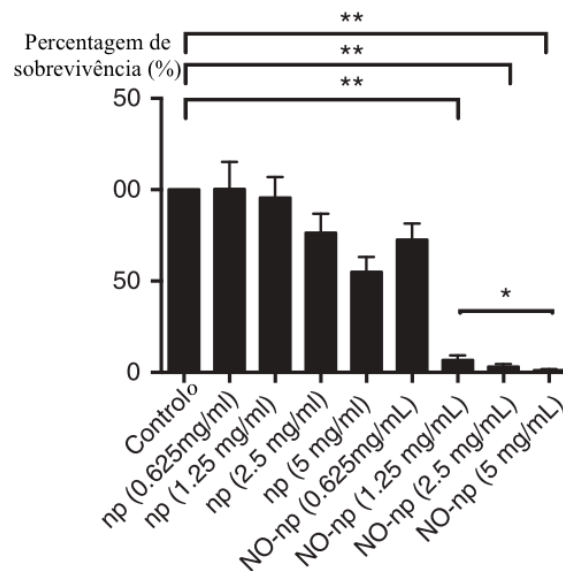


Gráfico 5.2. Efeitos antimicrobianos das nanopartículas de libertação de monóxido de azoto (NO-np). Ensaio de determinação da unidade de formação de colónias por ml. Os ensaios foram realizados em triplicado e realizados pelo menos três vezes em dias separados. Adaptado de (68).

Assim, foi demonstrado que as bactérias *P. acnes* são altamente sensíveis ao NO libertado das NO-np. Isto vem ao encontro de uma característica muito importante da atividade microbicida do NO, que consiste na falta de resistência demonstrada até à data por parte das bactérias. Face ao aumento da resistência microbiana associado ao uso prolongado de antibióticos, o uso de NO-np é, deste modo, extremamente importante, devido às propriedades bactericidas e bacteriostáticas do NO, que limitam o risco do aparecimento de espécies resistentes. No futuro, devem ser realizados estudos clínicos que permitam avaliar a segurança e eficácia desta tecnologia em humanos (68).

5.4.4. Formulações contendo sistemas inorgânicos

Ao longo dos anos, os tratamentos para a acne com base na luz e laser têm-se multiplicado. Como a acne ocorre na camada exterior da pele, é uma condição que está, teoricamente, ao alcance de tratamento à base de fótons. Os múltiplos fatores patogénicos da acne, incluindo a formação de comedões, a produção de sebo, o crescimento bacteriano e a inflamação, fornecem muitos alvos potenciais para esta terapia (41).

Um dos objetivos deste tipo de tratamento passa por não causar efeitos secundários sistémicos. Estes métodos fototérmicos visam a paragem seletiva da atividade das glândulas sebáceas. No entanto, a sua eficácia no tratamento da acne tem sido limitada devido ao contraste ótico inadequado das glândulas sebáceas em comparação com o tecido circundante, devido à absorção pela água. Como o efeito desta terapia não é localizado para as glândulas, este conduz a efeitos secundários (91).

Para contornar este problema, uma equipa de investigadores estudou a entrega folicular localizada de nanopartículas de ouro e sílica denominadas *nanoshells*, em combinação com radiação pulsada, de modo a induzir danos térmicos nas glândulas sebáceas (91). A terapia em causa está explicada na figura 5.12.

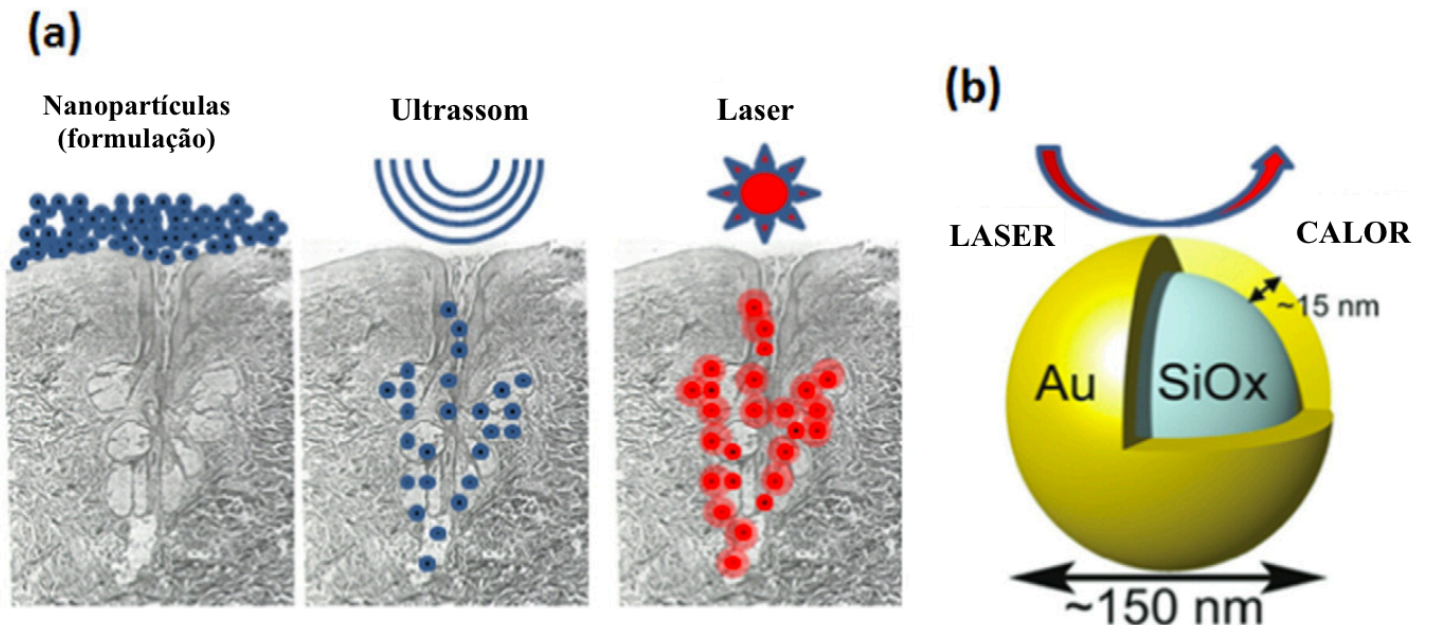


Figura 5.12. Representação esquemática da terapia: (a) Fornecimento de *nanoshells* em folículos sebáceos com ultrassons e tratamento com laser para conseguir o aquecimento localizado do folículo; (b) *Nanoshells* sílica-ouro que interagem com a luz para produzir calor. Adaptado de (91).

A capacidade das *nanoshells* para induzir danos térmicos localizados foram demonstradas *in vitro*, *in vivo* e num estudo clínico em humanos. A pele de orelha de porco foi utilizada como um modelo para a pele humana, para os estudos *in vitro*, devido às semelhanças estruturais e funcionais, especialmente ao nível das glândulas sebáceas. No que diz respeito aos estudos *in vivo*, o principal objetivo foi avaliar a segurança do processo na pele, num porco vivo. Por fim, o estudo clínico realizado em humanos envolveu homens e mulheres entre os 18 e 40 anos, diagnosticados com acne *vulgaris* na face pelo menos 6 meses antes, com alguns critérios de exclusão, como gravidez ou anterior terapêutica oral com isotretinoína ou retinóides (92).

Todos estes estudos permitiram concluir que as *nanoshells* de sílica-ouro são um meio eficiente de entrega de energia térmica nos tecidos. O tratamento descrito oferece uma estratégia de entrega avançada. A entrega de *nanoshells* com massagem e tratamento a *laser* já tinham sido descritas como estratégias para atingir dano térmico nas glândulas sebáceas. No entanto, este método baseado no ultrassom proporciona a entrega de *nanoshells* nos folículos pilosebáceos com maior eficácia em comparação com a massagem, levando a uma penetração mais profunda e, assim, a um efeito localizado nas glândulas sebáceas, causando nestas um maior dano térmico, logo exibindo um maior efeito terapêutico. Este processo deve, contudo, ser otimizado, especialmente para melhorar ainda mais a eficácia e desenvolvimento de um aparelho de ultrassom, que pode facilitar a adoção clínica deste método. Pode-se concluir que, potencialmente, este método pode consistir num tratamento para a acne e outras doenças de pele (91).

5.4.5. Formulações comercializadas

O laboratório Bionova patenteou e comercializou uma nova formulação baseada na nanotecnologia para o tratamento da acne, denominada Nano-complexosTM. O uso de ativos em combinação com os nano-complexosTM permitiu a criação da primeira linha de produtos para a acne com base na nanotecnologia, contendo produtos como: um sistema de cuidados intensivos para a acne; tratamento para as cicatrizes causadas pela acne; sérum pós-acne para normalizar o metabolismo disfuncional da pele devido à acne; e também um produto especialmente desenvolvido para a acne no couro cabeludo, que muitas vezes acompanha a acne facial (93).

Para esse efeito foram utilizados 11 nano-complexosTM, que foram divididos em dois grupos distintos. No grupo primário encontram-se os ativos que atuam diretamente nas principais vias patogénicas da acne, os seja, os nano-complexosTM queratolíticos, nano-complexosTM que combatem a oleosidade da pele, nano-complexosTM antibacterianos e nano-complexosTM anti-inflamatórios. No grupo secundário encontram-se os nano-complexosTM que levam a um metabolismo e a uma função saudável da pele. Estes contêm ativos que passam por aminoácidos, antioxidantes, vitaminas e coenzimas, até cromóforos UV. Todos estes nano-complexosTM foram testados, apresentando resultados favoráveis. No caso do ácido salicílico, que nas formulações convencionais causa muitas vezes irritação e pele excessivamente seca, nestas formulações não apresenta esses efeitos, mesmo estando na mesma concentração. Este fator deve-se à combinação eficaz de um dos nano-complexos primário (para pele oleosa) com um nano-complexo secundário (nano-complexo barreira), que fornece uma regulação equilibrada da oleosidade da pele e a hidratação ideal do estrato córneo. Este tratamento da Bionova apresenta-se, então, como um tratamento eficaz, minimizando a formação das cicatrizes da acne e ajudando a reduzir a aparência das cicatrizes já formadas (93).

Os produtos produzidos por este laboratório encontram-se comercializados, a um preço acessível. A sua tecnologia Nano Skin TechTM é uma demonstração do avanço da nanotecnologia na dermofarmácia, nomeadamente no tratamento da acne (93,94).

Existem outras formulações no mercado, como por exemplo as nanoesferas criadas com a tecnologia Lyphazome[®], mas para as quais não existe literatura disponível que permita fundamentar a sua inclusão nesta secção.

6. Discussão

O tratamento tópico da acne *vulgaris* com base na nanotecnologia mostra ter bastante potencial. Apesar de se tratar de um tema relativamente novo, os estudos sobre o mesmo multiplicam-se. Muitos focam-se na tretinoína, pelo facto da sua eficácia estar realmente comprovada, e ter resultados visíveis. Este ativo tem uma ação eficaz no tratamento da acne, sendo que a nível tópico apresenta muito potencial. O maior problema, tal como para muitos outros ativos, reside no facto de poder provocar reações adversas, mas estas podem ser ultrapassadas com recurso à nanotecnologia.

A nanotecnologia apresenta uma vantagem relativamente às formulações tópicos convencionais, que é o facto de efetivamente diminuir os efeitos adversos cutâneos, como por exemplo eritema, prurido e ardor, causados por grande parte dos ativos estudados. O facto de esta tecnologia direcionar os ativos para o local de ação, a unidade pilosebácea, potencia a ação dos ativos sem causar os efeitos adversos que normalmente estão associados aos mesmos. Os vários estudos apresentados nesta monografia comprovam isso mesmo. No geral, as formulações baseadas em sistemas nanoparticulados apresentam melhor tolerância cutânea do que as formulações convencionais.

Ora, se por um lado estas formulações apresentam muito potencial, por outro lado falta ainda muito trabalho para que estas formulações sejam transversalmente utilizadas para tratar a acne *vulgaris*. A maior parte dos ativos estudados atua apenas num dos fatores desencadeantes da acne. Seria interessante conseguir um sistema com capacidade de atuar em mais fatores, por exemplo através da associação de ativos, que já é realizada mas não abrange todos os fatores patogénicos da acne. Essa associação pode ser bem sucedida com recurso a nanossistemas, mas para tal é necessário continuar a investigar.

A isotretinoína oral continua a ser extensivamente usada, mesmo com todos os riscos e efeitos adversos que lhe estão associados, talvez por ter resultados mais rápidos do que as formulações tópicos. Para superar esta situação é necessário demonstrar efetivamente a eficácia e a segurança das formulações à base de nanotecnologia. Para além disso, é necessário que as formulações tenham um custo que as torne rentáveis, e ao mesmo tempo acessíveis financeiramente para o consumidor. Mesmo que se trate de uma tecnologia com eficácia demonstrada, se o custo das formulações referidas for

muito elevado os doentes podem não se fidelizar e esta terapia, especialmente por haver ao dispor alternativas muito mais em conta.

A encapsulação em SLN parece ser muito promissora, pela sua capacidade de incorporar vários tipos de ativos, bem como de limitar os seus efeitos secundários. No entanto, a maioria dos sistemas descritos não foram ainda testados em humanos, e esse é um passo essencial para que esta tecnologia passe a fazer parte da terapia de primeira linha no tratamento desta afeção cutânea. As nanoemulsões também apresentam um grande potencial, com destaque para a associação de adapaleno com clindamicina sob a forma de nanoemulsão que apresenta resultados muito satisfatórios. Os sistemas poliméricos são também muito estudados neste âmbito, apresentando resultados promissores. Do ponto de vista dos ativos extraídos de plantas destaca-se a encapsulação do α - mangostim, que inclusivamente foi testado num ensaio clínico com resultados interessantes.

Uma terapêutica tópica eficaz da acne está diretamente relacionada com a adesão à terapêutica. Não se trata apenas de desenvolver formulações que não provoquem reações adversas, mas os resultados dos tratamentos têm que ser visíveis, para que o doente prossiga com a terapêutica.

Em suma, são necessários mais estudos que suportem os resultados apresentados nesta monografia. Não há garantias de segurança dos sistemas apresentados, e a sua eficácia, apesar de comprovada por alguns estudos, deve ser corroborada por outros, e comprovada por ensaios clínicos. Ou seja, são necessários estudos de toxicidade e eficácia, testes e ensaios para que este seja um tratamento generalizado para esta patologia. Cada vez mais o estudo de novas terapêuticas para a acne *vulgaris* deve-se direccionar para a área dos sistemas nanoparticulados, pois o seu potencial é enorme.

7. Conclusão

A nanotecnologia aplicada ao tratamento da acne *vulgaris* está em expansão, embora seja relativamente recente, apresentando um enorme potencial como sistema de tratamento eficaz para controlar esta condição cutânea. As nanopartículas demonstram, em muitos casos, diminuir os efeitos adversos dos ativos após aplicação tópica, o que é bastante promissor já que este era e é um dos maiores desafios de substâncias como por exemplo a tretinoína, amplamente utilizadas no tratamento da acne.

Através da pesquisa efetuada verificou-se que os nanossistemas mais usados para a terapêutica anti-acne são as SLN, os NLC, as nanoemulsões e as nanopartículas poliméricas. Os resultados são, no geral, positivos, mas na maior parte dos casos os estudos ainda se encontram em fases iniciais. São poucos os ensaios clínicos realizados, os quais são essenciais para que, no futuro, haja comercialização das formulações.

Apesar dos resultados de sucesso na encapsulação de diversos ativos em sistemas nanoparticulados, e dos resultados positivos em ensaios clínicos, é praticamente unânime a necessidade da realização de mais estudos que aperfeiçoem as formulações e a tecnologia. É necessário compreender perfeitamente como atuam os nanossistemas no organismo humano, como estes interagem com as diferentes camadas da pele, como distribuem o ativo no folículo pilosebáceo, e se passam efetivamente para a circulação sistémica. Todas estas questões ainda sem resposta vão de encontro aos problemas de toxicidade e falta de segurança destes sistemas, que têm que ser ultrapassados. Apesar de já existirem no mercado produtos para tratar a acne com base na nanotecnologia, é necessário responder a todas as questões de segurança para que mais formulações possam chegar ao mercado como produtos de total confiança.

Por se tratar de uma tecnologia com resultados favoráveis, e que apresenta poucos efeitos adversos quando comparada com os métodos convencionais, pode ser uma alternativa viável ao tratamento convencional da acne. Nomeadamente, poderá possibilitar um aumento da adesão à terapêutica, essencial para um tratamento de sucesso.

Como para qualquer novo tratamento, é necessário realizar testes de segurança, efetividade, toxicidade, entre outros, para permitir a sua comercialização.

8. Referências bibliográficas

1. Greene RJ, Harris ND. Pathology and therapeutics for pharmacists: a basis for clinical pharmacy practice. 3^a ed. Pharmaceutical press; 2008. pp. 815-868.
2. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12^a. Shanahan JF, Naglieri C, editors. The McGraw-Hill Companies; 2011. pp. 1803-1827.
3. Vanić Ž. Phospholipid vesicles for enhanced drug delivery in dermatology. *J Drug Discov Develop and Deliv*. 2015;2(1) pp. 1–9.
4. Silva JA, Apolinário AC, Souza MSR, Damasceno BPGL, Medeiros ACD. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Rev Ciências Farm Básica e Apl*. 2010;31(3) pp. 125–131.
5. Schäfer-Korting M, Mehnert W, Korting HC. Lipid nanoparticles for improved topical application of drugs for skin diseases. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(6) pp. 427–443.
6. Vyas A, Kumar Sonker A, Gidwani B. Carrier-based drug delivery system for treatment of acne. *Sci World J*. 2014;2014 pp. 1–14.
7. Kuchler S, Radowski MR, Blaschke T, Dathe M, Plendl J, Haag R, et al. Nanoparticles for skin penetration enhancement - A comparison of a dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009;71(2) pp. 243–250.
8. Neubert RHH. Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Biopharm*. 2011;77 pp. 1–2.
9. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2012;168(3) pp. 474–485.
10. Ramanathan S, Hebert AA. Management of acne vulgaris. *J Pediatr Heal Care*. 2011;25(5) pp. 332–337.
11. Krinsky DL, Berardi RR, Ferreri SP, Hume AL, Newton GD, Rollins CJ, et al. Handbook of nonprescription drugs An interactive approach to self-care. 17^a ed. American Pharmacists Association; 2012. pp. 693-706.
12. Castro GA, Oliveira CA, Mahecha GAB, Ferreira LAM. Comedolytic effect and reduced skin irritation of a new formulation of all-trans retinoic acid-loaded solid lipid nanoparticles for topical treatment of acne. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(7) pp. 513–520.
13. Papakostas D, Rancan F, Sterry W, Blume-Peytavi U, Vogt A. Nanoparticles in dermatology. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(8) pp. 533–550.
14. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. Pharmacotherapy A pathophysiologic approach. 9^a ed. Weitz M, Kearns B, editors. McGraw-Hill Education; 2014. pp. 1555-1578.
15. Shalita AR. Acne: clinical presentations. *Clin Dermatol*. 2004;22 pp. 385–386.
16. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379 pp. 361–372.
17. Behnam B, Taheri R, Ghorbani R, Allameh P. Psychological impairments in the patients with acne. *Indian J Dermatol*. 2013;58(1) pp. 26–29.
18. Do JE, Cho S-M, In S-I, Lim K-Y, Lee S, Lee E-S. Psychosocial aspects of acne vulgaris: a community-based study with korean adolescents. *Ann Dermatol*. 2009;21(2) pp. 125–129.

19. Dreno B, Gollnick HPM, Kang S, Thiboutot D, Bettoli V, Torres V, et al. Understanding innate immunity and inflammation in acne: Implications for management. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2015;29 pp. 3–11.
20. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(9) pp. 27–35.
21. Freedberg IM, Elsen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine.* 6^a ed. 2003.
22. Gupta M, Agrawal U, Vyas SP. Nanocarrier-based topical drug delivery for the treatment of skin diseases. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(7) pp. 783–804.
23. Pappas A, Johnsen S, Liu J-C, Eisinger M. Sebum analysis of individuals with and without acne. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(3) pp. 157–161.
24. Kakadia PG, Conway BR. Lipid nanoparticles for dermal drug delivery. *Curr Pharm Des.* 2015;21(20) pp. 2823–2829.
25. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Matsusue M, Mashima Y, Miyawaki M, et al. Fatty acid compositions of triglycerides and free fatty acids in sebum depend on amount of triglycerides, and do not differ in presence or absence of acne vulgaris. *J Dermatol.* 2014;41(12) pp. 1069–1076.
26. Schneider M, Stracke F, Hansen S, Schaefer UF. Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier. *Dermatoendocrinol.* 2009;1(4) pp. 197–206.
27. Lavers I, Courtenay M. A practical approach to the treatment of acne vulgaris. *Nurs Stand.* 2011;25(19) pp. 55–64.
28. Lavers I. Diagnosis and management of acne vulgaris. *Nurse Prescr.* 2014;12(7) pp. 330–336.
29. Figueiredo A, Massa A, Picoito A, Soares AP, Basto AS, Lopes C, et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – parte I: epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. *Revista Port Clínica Geral.* 2011;27 pp. 59–65.
30. Zouboulis CC, Jourdan E, Picardo M. Acne is an inflammatory disease and alterations of sebum composition initiate acne lesions. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28 pp. 527–532.
31. Katsambas AD, Stefanaki C, Cunliffe WJ. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004;22(5) pp. 439–444.
32. Davidovici BB, Wolf R. The role of diet in acne: facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1) pp. 12–16.
33. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the global alliance to improve outcomes in acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5) pp. 1–50.
34. Farrar MD, Ingham E. Acne: inflammation. *Clin Dermatol.* 2004;(5) pp. 380–384.
35. Sterry W. Guideline on the Treatment of Acne. *Eur Dermatology Forum.* 2014;
36. Garg T. Current nanotechnological approaches for an effective delivery of bioactive drug molecules in the treatment of acne. *Artif Cells, Nanomedicine, Biotechnol.* 2016;44(1) pp. 98–105.
37. Keri J, Shiman M. An update on the management of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009;2 pp. 105–110.
38. Ourique AF, Melero A, Silva CDB Da, Schaefer UF, Pohlmann AR, Guterres SS, et al. Improved photostability and reduced skin permeation of tretinoin: Development of a semisolid nanomedicine. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;79(1)

- pp. 95–101.
39. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first-line therapy? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28(1) pp. 24–30.
 40. Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22 pp. 429–433.
 41. Webster GF. Light and laser therapy for acne: sham or science? Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28 pp. 31–33.
 42. Antonio JR, António CR, Cardeal ILS, Ballavenuto JMA, Oliveira JR. Nanotechnology in dermatology. *An Bras Dermatol.* 2014;89(1) pp. 126–136.
 43. Arif T, Nisa N, Amin SS, Shoib S, Mushtaq R, Shawl MR. Therapeutic and diagnostic applications of nanotechnology in dermatology and cosmetics. *J Nanomedicine Biotherapeutic Discov.* 2015;5(3) pp. 1–10.
 44. Reis CP, Gomes A, Rijo P, Candeias S, Pinto P, Baptista M, et al. Development and evaluation of a novel topical treatment for acne with azelaic acid-loaded nanoparticles. *Microsc Soc Am.* 2013;19 pp. 1141–1150.
 45. Reis CP, Martinho N, Rosado C, Fernandes AS, Roberto A. Design of polymeric nanoparticles and its applications as drug delivery systems for acne treatment. *Drug Dev Ind Pharm.* 2014;40(3) pp. 409–417.
 46. Fang C-L, Aljuffali IA, Li Y-C, Fang J-Y. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles. *Ther Deliv.* 2014;5(9) pp. 991–1006.
 47. Prow TW, Grice JE, Lin LL, Faye R, Butler M, Becker W, et al. Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* Elsevier B.V.; 2011;63 pp. 470–491.
 48. Kumar A, Mansur HM, Friedman A, Blouhg ER. *Nanomedicine in drug delivery.* CRC Press; 2013.
 49. Soppimath KS, Aminabhavi TM, Kulkarni AR, Rudzinski WE. Biodegradable polymeric nanoparticles as drug delivery devices. *J Control Release.* 2001;70(1–2) pp. 1–20.
 50. Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(15) pp. 1638–49.
 51. Müller RH, Radtke M, Wissing SA. Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Adv Drug Deliv Rev.* 2002;54 pp. 131–55.
 52. Raza K, Singh B, Singal P, Wadhwa S, Katare OP. Systematically optimized biocompatible isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) for topical treatment of acne. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2013;105 pp. 67–74.
 53. Sonneville-Aubrun O, Simonnet JT, L’Alloret F. Nanoemulsions: A new vehicle for skincare products. *Adv Colloid Interface Sci.* 2004;108–109 pp. 145–149.
 54. Lin C-H, Fang Y-P, Al-Suwayeh SA, Yang S-Y, Fang J-Y. Percutaneous absorption and antibacterial activities of lipid nanocarriers loaded with dual drugs for acne treatment. *Biol Pharm Bull.* 2013;36(2) pp. 276–286.
 55. Jennings V, Gysler A, Schäfer-Korting M, Gohla SH. Vitamin A loaded solid lipid nanoparticles for topical use: occlusive properties and drug targeting to the upper skin. *Eur J Pharm Biopharm.* 2000;49(3) pp. 211–218.
 56. Pardeike J, Hommoss A, Müller RH. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *Int J Pharm.* 2009;366(1–2) pp. 170–184.
 57. Liong M, Lu J, Kovichich M, Xia T, Ruehm SG, E A, et al. Multifunctional inorganic nanoparticles for imaging, targeting, and drug delivery. *ACS Nano.*

- 2009;2(5) pp. 889–896.
58. Baroli B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: Fiction or reality? *J Pharm Sci.* 2009;99(1) pp. 21–50.
 59. Raza K, Singh B, Lohan S, Sharma G, Negi P, Yachha Y, et al. Nano-lipoidal carriers of tretinoin with enhanced percutaneous absorption, photostability, biocompatibility and anti-psoriatic activity. *Int J Pharm.* 2013;456 pp. 65–72.
 60. Shiva G, Somaye M, Reza JM. Improved photostability, reduced skin permeation and irritation of isotretinoin by solid lipid nanoparticles. *Acta Pharm.* 2012;62 pp. 547–62.
 61. Kumar V, Banga AK. Intradermal and follicular delivery of adapalene liposomes. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;42(6) pp. 871–879.
 62. Stecová J, Mehnert W, Blaschke T, Kleuser B, Sivaramakrishnan R, Zouboulis CC, et al. Cyproterone acetate loading to lipid nanoparticles for topical acne treatment: particle characterisation and skin uptake. *Pharm Res.* 2007;24(5) pp. 991–1000.
 63. Borges VR de A, Simon A, Sena ARC, Cabral LM, Sousa VP. Nanoemulsion containing dapsone for topical administration: a study of in vitro release and epidermal permeation. *Int J Nanomedicine.* 2013;8 pp. 535–544.
 64. Prasad S, Mukhopadhyay A, Kubavat A, Kelkar A, Modi A, Swarnkar B, et al. Efficacy and safety of a nano-emulsion gel formulation of adapalene 0.1% and clindamycin 1% combination in acne vulgaris: a randomized, open label, active-controlled, multicentric, phase IV clinical trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78(4) pp. 459–467.
 65. Canavan TN, Chen E, Elewski BE. Optimizing non-antibiotic treatments for patients with acne: a review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2016.
 66. Kelidari HR, Saedi M, Akbari J, Morteza-semnani K, Gill P, Valizadeh H, et al. Formulation optimization and in vitro skin penetration of spironolactone loaded solid lipid nanoparticles. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2015;128 pp. 473–479.
 67. Grange PA, Chéreau C, Raingeaud J, Nicco C, Weill B, Dupin N, et al. Production of superoxide anions by keratinocytes initiates P. acnes-induced inflammation of the skin. *PLoS Pathog.* 2009;5(7) pp. 1–14.
 68. Qin M, Landriscina A, Rosen J, Wei G, Kao S, Olcott W, et al. Nitric oxide releasing nanoparticles prevent Propionibacterium acnes induced inflammation by both clearing the organism and inhibiting microbial stimulation of the innate immune response. *J Invest Dermatol.* 2015;135(July) pp. 2723–2731.
 69. Friedman AJ, Phan J, Schairer DO, Champer J, Qin M, Pirouz A, et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activity of chitosan-alginate nanoparticles: A targeted therapy for cutaneous pathogens. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5) pp. 1231–1239.
 70. Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery. *J Control Release.* 2004;100(1) pp. 5–28.
 71. Ridolfi DM, Marcato PD, Justo GZ, Cordi L, Machado D, Durán N. Chitosan-solid lipid nanoparticles as carriers for topical delivery of tretinoin. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2012;93 pp. 36–40.
 72. Silva EL, Carneiro G, Araujo LA, Trindade M de JV, Yoshida MI, Orefice RL, et al. Solid lipid nanoparticles loaded with retinoic acid and lauric acid as an alternative for topical treatment of acne vulgaris. *J Nanosci Nanotechnol.* 2014;14 pp. 1–8.

73. Nakatsuji T, Kao MC, Fang J, Zouboulis CC, Gallo RL, Huang C. Antimicrobial property of lauric acid against propionibacterium acnes: its therapeutic potential for inflammatory acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 2009;129(10) pp. 2480–2488.
74. Domínguez-Delgado CL, Rodríguez-Cruz IM, Escobar-Chávez JJ, Calderón-Lojero IO, Quintanar-Guerrero D, Ganem A. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles intended to be used for the treatment of acne. *Eur J Pharm Biopharm.* 2011;79(1) pp. 102–107.
75. Pinón-Segundo E, Ganem-Quintanar A, Alonso-Pérez V, Quintanar-Guerrero D. Preparation and characterization of triclosan nanoparticles for periodontal treatment n o. *Int J Pharm.* 2005;294 pp. 217–232.
76. Vijayan V, Aafreen S, Sakthivel S, Reddy KR. Formulation and characterization of solid lipid nanoparticles loaded Neem oil for topical treatment of acne. *J Acute Dis. Hainan Medical College.* 2013;2 pp. 282–286.
77. Pan-In P, Wongsomboon A, Kokpol C, Chaichanawongsaroj N, Wanichwecharunguang S. Depositing α -mangostin nanoparticles to sebaceous gland area for acne treatment. *J Pharmacol Sci.* 2015;129(4) pp. 226–232.
78. Jee JP, Lim SJ, Park JS, Kim CK. Stabilization of all-trans retinol by loading lipophilic antioxidants in solid lipid nanoparticles. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006;63(2) pp. 134–139.
79. Jennings V, Schäfer-Korting M, Gohla S. Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *J Control Release.* 2000;66(2–3) pp. 115–126.
80. Shah KA, Date AA, Joshi MD, Patravale VB. Solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin: Potential in topical delivery. *Int J Pharm.* 2007;345 pp. 163–171.
81. Mandawgade SD, Patravale VB. Development of SLNs from natural lipids: application to topical delivery of tretinoin. *Int J Pharm.* 2008;363(1–2) pp. 132–138.
82. Shah KA, Joshi MD, Patravale VB. Biocompatible microemulsions for fabrication of glyceryl monostearate solid lipid nanoparticles (SLN) of tretinoin. *J Biomed Nanotechnol.* 2009;5 pp. 396–400.
83. Castro GA, Coelho ALLR, Oliveira CA, Mahecha GAB, Oréface RL, Ferreira LAM. Formation of ion pairing as an alternative to improve encapsulation and stability and to reduce skin irritation of retinoic acid loaded in solid lipid nanoparticles. *Int J Pharm.* 2009;381 pp. 77–83.
84. Münster U, Nakamura Nachname C, Haberland a., Jores K, Mehnert W, Rummel S, et al. RU 58841-myristate-prodrug development for topical treatment of acne and androgenetic alopecia. *Pharmazie.* 2005;60(1) pp. 8–12.
85. Reza Kelidari H, Saeedi M, Hajheydari Z, Akbari J. Spironolactone loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized , double-blind , prospective trial. *Colloids Surfaces B Biointerfaces.* 2016;146 pp. 47–53.
86. Bhavsar B, Choksi B, Sanmukhani J, Dogra A, Haq R, Mehta S. Clindamycin 1% nano-emulsion gel formulation for the treatment of acne vulgaris: Results of a randomized, active controlled, multicentre, phase IV clinical trial. *J Clin an Diagnostic Res.* 2014;8(8) pp. 5–9.
87. Honary S, Zahir F. Effect of Zeta Potential on the Properties of Nano - Drug Delivery Systems - A Review (Part 1). *Trop J Pharm al Res.* 2013;12(2) pp. 255–264.
88. Lapteva M, Moller M, Gurny R, Kalia YN, Möller M, Gurny R, et al. Self-

- assembled polymeric nanocarriers for the targeted delivery of retinoic acid to the hair follicle. *R Soc Chem*. 2015;7(44).
89. Kahraman E, Özhan G, Özsoy Y, Güngör S. Polymeric micellar nanocarriers of benzoyl peroxide as potential follicular targeting approach for acne treatment. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2016;146 pp. 692–699.
 90. Friedman AJ, Han G, Navati MS, Chacko M, Gunther L, Alfieri A, et al. Sustained release nitric oxide releasing nanoparticles: Characterization of a novel delivery platform based on nitrite containing hydrogel/glass composites. *Nitric Oxide - Biol Chem*. 2008;19(1) pp. 12–20.
 91. Paithankar D, Hwang BH, Munavalli G, Kauvar A, Lloyd J, Blomgren R, et al. Ultrasonic delivery of silica–gold nanoshells for photothermolysis of sebaceous glands in humans: nanotechnology from the bench to clinic. *J Control Release*. 2015 May 28;206 pp. 30–6.
 92. Pitt WG, Husseini GA, Staples BJ. Ultrasonic drug delivery - a general review. *Expert Opin Drug Deliv*. 2004;1(1) pp. 37–56.
 93. Sepper A, Danielov M, Danielov N. Nanotechnologically assembled new generation of biologically active nano-complexes in acne and post-acne treatment. *Crit Care Catastr Med*. 2012 pp. 91–103.
 94. BIONOVA - Nano Skin Tech [Internet]. Disponível em: <http://www.bionovalab.com/bionova/Custom/bionovaAndNanotechnology.ms> (acedido a 20/06/2016).