



*Artigo de Revisão*

# **SISTEMAS POLIMÉRICOS E NANOPARTICULADOS DE LIBERAÇÃO MODULADA PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS INFLAMATÓRIAS DA PELE ASSOCIADAS A DISTÚRBIOS NA MICROBIOTA**

**Modulated Release of Polymer Systems for the treatment of inflammatory skin diseases associated with disorders in the microbiota**

**\*Stephanie Monteiro de Sousa\*, Maria Victória Barros Costa, Gisele Cristina Valle Iulianelli**

\*Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ. CEP: 21941-598, Brasil.

Submetido em: 30.10.2024; Aceito em: 29.04.2025; Publicado em: 19.05.2025.

**\*Autor para correspondência:** [stmonteiro98@ima.ufrj.br](mailto:stmonteiro98@ima.ufrj.br)

**Resumo:** Afecções cutâneas como rosácea e acne vulgar envolvem alterações multifatoriais na pele, incluindo modificações na textura, cor, pH e níveis de hidratação, frequentemente associadas a desequilíbrios na microbiota local que comprometem a integridade do tecido epitelial e conjuntivo. Tais condições caracterizam-se por tratamentos prolongados, de eficácia limitada e, por vezes, efeitos adversos, o que impulsiona a busca por abordagens terapêuticas mais eficazes e seguras. Nesse cenário, os veículos poliméricos têm se destacado como plataformas inovadoras para a liberação controlada de fármacos, oferecendo vantagens como biocompatibilidade, proteção do ativo e liberação sustentada. Esta revisão da literatura enfoca os avanços no uso de microemulsões, nanopartículas e hidrogéis, cujos sistemas têm demonstrado maior retenção cutânea, melhor penetração no estrato córneo e otimização da biodisponibilidade dos ativos. Tais características contribuem para uma resposta terapêutica mais eficiente, com menor frequência de aplicação e redução de efeitos colaterais, tornando-os promissores no tratamento de dermatoses inflamatórias.

**Palavras-chave:** acne, rosácea, sistemas poliméricos, liberação controlada.

**Abstract:** Skin disorders, such as rosacea and acne vulgaris, encompass multifactorial alterations of the skin, including modifications in texture, pigmentation, pH, and hydration levels, frequently associated with dysbiosis of the local microbiota that compromises the structural and functional integrity of epithelial and connective tissues. These pathologies are marked by prolonged therapeutic regimens, limited clinical efficacy, and potential adverse effects, thereby fostering the pursuit of more effective and safer treatment strategies. Within this context, polymeric delivery systems have emerged as advanced platforms for the controlled administration of bioactive compounds, offering notable advantages such as biocompatibility, protection of labile agents, and



sustained release profiles. This literature review examines recent advancements in the application of microemulsions, nanoparticles, and hydrogels, which have demonstrated enhanced cutaneous retention, improved penetration through the stratum corneum, and increased bioavailability of therapeutic agents. These attributes contribute to optimized pharmacological outcomes, enabling reduced dosing frequency and minimized side effects, positioning such systems as promising alternatives in the management of inflammatory dermatoses.

**Keywords:** acne, rosacea; polymeric systems; drug delivery.

## INTRODUÇÃO

Afecções cutâneas, incluindo rosácea e acne vulgar, constituem um campo de crescente interesse na dermatologia, especialmente pela sua influência sobre a microbiota da pele e pela resposta a fatores exógenos, como poluição, clima e exposição a produtos químicos, bem como intrínsecos, como o pH e a suscetibilidade imunológica (XIAO *et al.*, 2023). Um dos desafios encontrados no manejo dessas condições é a aderência ao tratamento. A baixa adesão pode ser causada pela falta de orientação adequada sobre produtos complementares ao tratamento, o que compromete a eficácia dos cuidados diários (GOH *et al.*, 2023). Além disso, o uso prolongado de certas formulações comerciais pode provocar irritações e reações inflamatórias, reduzindo a tolerabilidade e aumentando as chances de abandono do tratamento (STACEY & MCELENEY, 2021).

Essas afecções se distinguem por sensibilizar a pele e desencadear sintomas clínicos como eritema, vermelhidão e a formação de pápulas e pústulas (MAHMOUD *et al.*, 2022). Ambas as condições estão associadas ao desequilíbrio da microbiota cutânea, onde o sistema imunológico cutâneo desempenha um papel central. A pele humana abriga uma série de bactérias comensais que atuam como barreiras naturais contra patógenos externos, produzindo peptídeos antimicrobianos que inibem a colonização por micro-organismos invasores (XIAO *et al.*, 2023). Quando a produção desses peptídeos é insuficiente, organismos invasores podem se proliferar, formar biofilmes resistentes e provocar uma resposta imune intensa, caracterizada pela liberação de citocinas inflamatórias como as interleucinas (ILs), além do recrutamento de linfócitos TCD4 e TCD8, que intensificam a inflamação e os sintomas (BUNICK *et al.*, 2021).

Essa complexidade e as limitações dos tratamentos convencionais despertaram o interesse científico no desenvolvimento de novas terapias com menor potencial inflamatório e maior eficácia. Os sistemas de liberação de fármacos à base de polímeros, como hidrogéis e microemulsões, têm ganhado destaque nesse contexto. Esses sistemas poliméricos permitem uma liberação mais precisa e controlada dos agentes terapêuticos, direcionando-os especificamente para as áreas afetadas, minimizando a exposição dos tecidos adjacentes e proporcionando uma liberação sustentada do fármaco (JAIN *et al.*, 2020). Além disso, eles têm mostrado melhorar a biodisponibilidade e reduzir a frequência de aplicação, o que pode aumentar a adesão ao tratamento e reduzir os efeitos adversos.



O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão da literatura atual sobre os efeitos de sistemas poliméricos no tratamento da rosácea e acne vulgar, com ênfase na modulação de liberação de fármacos. O foco deste trabalho é apresentar estudos que demonstram uma possível otimização do efeito terapêutico por meio de uma entrega mais eficiente ao alvo, reduzindo interações indesejadas com tecidos circundantes e possibilitando maior controle do tempo de liberação do ativo a partir do carreador. Esse enfoque pretende contribuir para o avanço das estratégias de tratamento de condições cutâneas, promovendo terapias mais eficazes e de maior aceitação para os pacientes.

### **Pele, microbiota cutânea e resposta imune**

A pele, nossa interface com o ambiente, protege o corpo contra invasores externos e desempenha funções essenciais como retenção de umidade, regulação térmica e interação com o sistema imunológico. Com uma área média de 2 m<sup>2</sup>, que se expande para aproximadamente 25 m<sup>2</sup> ao incluir folículos, ductos écrinos e glândulas sebáceas, a pele oferece um ambiente vasto e diverso para a proliferação microbiana.

Suas camadas estruturais e funcionais incluem componentes como o citoesqueleto, que garante firmeza e adesão celular, além de moléculas de adesão como caderinas e adesinas (HOSSEINI *et al.*, 2021). As células da derme, como fibroblastos, sintetizam colágeno e elastina, conferindo resistência mecânica e cicatrização, enquanto metaloproteinases realizam a remodelação tecidual (ANDEREGG *et al.*, 2021). A camada subcutânea, rica em tecido adiposo, é responsável pelo armazenamento energético e produção de colesterol, essencial para a síntese de hormônios (ABUMRAD *et al.*, 2021).

Organizada em epiderme, derme e hipoderme (AGARWAL & KRISHNAMURTHY, 2023), a pele inclui o estrato córneo da epiderme, crucial para evitar a perda de substâncias corporais e bloqueio de substâncias prejudiciais. Ele também contribui com nutrientes lipídicos e agentes antimicrobianos para a homeostase microbiana (GUAN *et al.*, 2023). Microrganismos produzem moléculas específicas, conhecidas como padrões moleculares associados a microrganismos (MAMPs), reconhecidos pelas camadas da pele (NAKATSUJI *et al.*, 2023). A perda da integridade na barreira lipídica da epiderme pode alterar o microbioma cutâneo, permitindo a penetração dos MAMPs em direção aos queratinócitos e leucócitos, o que pode desencadear distúrbios inflamatórios crônicos (KENGMO *et al.*, 2023; SINHA & FERENCZI, 2021; GALLO, 2017; CUI *et al.*, 2016).

A pele é exposta a fatores externos como poluição, temperatura, umidade e luz UV, os quais impactam sua microbiota, essencial para manter a integridade e a função da barreira cutânea (STEFANOVIC *et al.*, 2020). A microbiota cutânea é composta predominantemente por bactérias dos filos Actinobacteria e Firmicutes. Dentre as Actinobactérias, as *Cutibacterium* ocupam folículos e glândulas sebáceas, enquanto *Corynebacterium* predomina, sendo associada a lesões psoriáticas e úlceras em populações alteradas (BOIX-AMORÓS *et al.*, 2023). Já entre os Firmicutes, as espécies de *Staphylococcus* são comuns na pele, embora algumas cepas de *Staphylococcus aureus* sejam patogênicas, causando infecções como impetigo e foliculite (SEVERN & HORSWILL, 2022).



A pele também desempenha um papel vital no sistema imunológico, atuando como uma barreira física primária (SHIVANI *et al.*, 2021). Em resposta à invasão de antígenos, o sistema imune ativa células de defesa como neutrófilos, eosinófilos e linfócitos. A resposta inata é imediata, utilizando células do sistema complemento, enquanto a imunidade adaptativa envolve linfócitos T e B, cuja maturação ocorre no timo e baço, permitindo a produção de anticorpos e a eliminação de patógenos específicos (YANG *et al.*, 2023; MANTOVANI & GARLANDA, 2023). Os linfócitos TCD8, por exemplo, eliminam patógenos através de apoptose programada (WEN *et al.*, 2023).

A microbiota cutânea colabora com a resposta imune ao bloquear patógenos, liberando peptídeos antimicrobianos que auxiliam o hospedeiro na eliminação seletiva de organismos nocivos. Esse mecanismo é observado em *Staphylococcus* benignos, que inibem o crescimento de *S. aureus*. Esse exemplo ilustra como um desequilíbrio microbiano pode prejudicar a imunidade e promover condições inflamatórias (WILLIAMS *et al.*, 2020; NAKATSUJI *et al.*, 2023). Assim, a interação entre a microbiota e o sistema imunológico é crucial para a homeostase da pele e proteção contra infecções.

### **Doenças da pele ligadas a microbiota**

A rosácea e a acne vulgar destacam-se como doenças dermatológicas de alta prevalência, ambas com causas ligadas a desequilíbrios na microbiota cutânea e a fatores imunológicos.

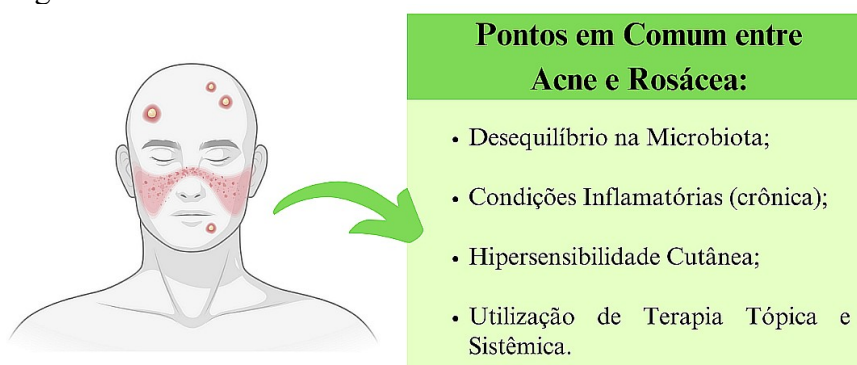
A rosácea, uma condição inflamatória crônica que afeta principalmente o rosto (especialmente testa, bochecha e queixo), é marcada por sinais como eritema persistente, telangiectasias (dilatações dos vasos capilares), pápulas e pústulas, além de sintomas oculares em alguns casos (GENG *et al.*, 2023). Embora a rosácea seja mais comum em indivíduos de pele clara e descendentes de populações do norte da Europa, também ocorre em pessoas com pele mais escura, indicando uma distribuição mais ampla do que anteriormente estimado (AL-DABAGH *et al.*, 2014).

Estudos sugerem que a presença do ácaro *Demodex*, um comensal da pele, é mais elevada em pacientes com rosácea. A remoção desse ácaro tem sido associada a uma diminuição dos sintomas, possivelmente pela redução de citocinas pró-inflamatórias (SATTLER *et al.*, 2015). As opções terapêuticas para rosácea variam desde cuidados diários de pele e agentes tópicos até terapias orais e técnicas como lasers e luz pulsada, visando melhorar tanto os sintomas de eritema como as lesões inflamatórias. Tratamentos comuns incluem  $\alpha$ -adrenérgicos e betabloqueadores para eritema transitório, brimonidina tópica para eritema persistente e terapias tópicas e sistêmicas, como doxiciclina e metronidazol, para lesões inflamatórias (ZHU *et al.*, 2023).

A acne vulgar é outra desordem cutânea prevalente, frequentemente manifestada como comedões (lesões não inflamatórias) e lesões inflamatórias como pápulas e pústulas, resultantes da inflamação nas unidades pilossebáceas (GLATZ *et al.*, 2018). Essa condição, crônica e multifatorial, está associada à superprodução de sebo e hiperqueratinização folicular, que facilitam a colonização pela bactéria *Cutibacterium acnes*. Este microrganismo agrava o quadro ao formar biofilmes resistentes que dificultam a resposta do sistema imunológico e exacerbam a inflamação cutânea (CONDRÓ *et al.*, 2022).

Diversos fatores contribuem para a acne, incluindo dietas ricas em carboidratos de alto índice glicêmico e laticínios, que podem aumentar a síntese de andrógenos, hormônios associados à produção sebácea (MELNIK, 2015; LU *et al.*, 2019). Em nível molecular, a colonização por *C. acnes* desencadeia ativação das vias de sinalização NF- $\kappa$ B e MAPK, que culminam em respostas inflamatórias. Isso leva à liberação de citocinas que estimulam células imunes, como macrófagos, aumentando a produção de mediadores inflamatórios como TNF- $\alpha$  e  $\beta$ -defensina, ambos contribuindo para a formação de lesões cutâneas (KUMAR, 2021; MCINTURFF, 2005).

O tratamento da acne vulgar geralmente é feito por meio de uma combinação de agentes tópicos e sistêmicos, com destaque para retinóides e peróxido de benzoíla. Os retinóides, derivados da vitamina A, são reconhecidos por sua função de regulação celular, enquanto o peróxido de benzoíla, padrão-ouro para tratamento tópico, age oxidando e formando radicais livres que reduzem a presença de *C. acnes*. Sua natureza lipofílica permite que se concentre nas glândulas sebáceas, potencializando o efeito anti-acne (BHAT *et al.*, 2017; LUBTIKULTHUM *et al.*, 2019). A eficácia desses tratamentos pode variar conforme a gravidade da condição, sendo frequentemente necessária uma abordagem personalizada e multifatorial para alcançar resultados sustentáveis (AGAMIA *et al.*, 2016; CONDRÓ *et al.*, 2022). A acne e rosácea apresentam fisiopatologias com pontos em comum, listados na Figura 1.



**Figura 1.** Relação entre Acne e Rosácea. Fonte: Elaborado pela autora com elementos do Biorender (2024).

Uma abordagem mais recente para o tratamento de diferentes afecções da pele e que tem mostrado crescente interesse é o uso de sistemas poliméricos que promovem uma entrega modulada do fármaco, garantindo uma concentração mais adequada no organismo, o que minimiza efeitos colaterais nos indivíduos acometidos por essas doenças. Sistemas poliméricos de liberação modulada para tratamento de rosácea e acne vulgar vêm sendo explorados como estratégias que otimizam tanto a entrega de ativos alvo específica quanto a eficácia e resposta terapêuticas.

Os veículos tópicos transferem a concentração necessária do fármaco ativo para a superfície da pele, permitindo que penetre na pele e se distribua uniformemente para alcançar o efeito terapêutico desejado (BARNES *et al.*, 2021). Para tratamentos tópicos que requerem penetração na pele, o principal desafio da entrega do fármaco é transportar moléculas bioativas através da camada córnea (SC), ao mesmo tempo em que mantém a estabilidade dos fármacos ativos (GREEN *et al.*, 2022).



Para que um tratamento tópico seja eficaz e tolerável, a concentração apropriada dos fármacos ativos deve permanecer no sítio de interesse por tempo suficiente para proporcionar um efeito terapêutico local e limitar a uma potencial toxicidade e efeito sistêmico, que leva a efeitos adversos (STEIN *et al.*, 2023). Além disso, um veículo deve ser calmante, com espalhabilidade uniforme e atributos estéticos desejáveis para promover a satisfação ao paciente e a adesão ao tratamento. Esses atributos essenciais de um veículo tópico dependem da seleção de componentes e excipientes adequados (STEIN *et al.*, 2023).

Sistemas de liberação poliméricos são designados como uma formulação que permite a entrada de um princípio ativo no organismo, de forma segura e eficaz, controlando a quantidade, taxa de liberação e o sítio alvo e os processos envolvidos são administração, liberação e transporte do medicamento até o local de ação (JAIN *et al.*, 2020).

Dentre os sistemas poliméricos de entrega modulada, serão abordados hidrogéis e nanopartículas, alguns associados a sistemas não poliméricos como emulsões e partículas lipídicas sólidas. As microemulsões são partículas com fase aquosa e lipídica, em escala nanométrica e por natureza imiscíveis. Ambas interagem através de um surfactante, cuja característica química permite se ligar a cada fase formando um sistema único (DHAVAL *et al.*, 2022). Os hidrogéis têm se destacado, representando uma grande parcela desses sistemas de tratamento. Os géis podem ser classificados como géis químicos ou géis supramoleculares, que são géis formados por meio de interações não covalentes entre moléculas, sendo os géis físicos supramoleculares mais adequados para aplicações biomédicas devido à sua natureza menos rígida, moldando-se melhor a pele (BISHT *et al.*, 2021). Alguns trabalhos recentemente publicados na literatura de sistemas poliméricos para entrega modulada de fármacos no tratamento da rosácea e da acne serão abordados neste tópico.

O estudo de Limón e colaboradores (2017) consistiu no desenvolvimento de hidrogéis supramoleculares catiônicos para ultrapassar a barreira cutânea na administração de medicamentos, especificamente para tratamento de rosácea. O estudo explorou o uso de hidrogéis termorreversíveis como nanocarreadores versáteis para a administração de medicamentos, especificamente para aplicações tópicas. Os autores escolheram o hidrogel como sistema polimérico, justificando sua boa capacidade de permeação e biocompatibilidade satisfatória. O sistema polimérico desenvolvido consistiu em um hidrogel supramolecular catiônico composto pela união de subunidades repetidas de 1,2 Br cujo nome é dibrometo de 1,3-bis [(3-octadecil-1-imidazólio) metil] benzeno. Como solventes, os autores usaram água e etanol e, como princípio ativo, foram utilizados três fármacos já utilizados comercialmente, porém com outros carreadores, mas nesse trabalho foram testados com 1.2 Br. Os produtos disponíveis no mercado são: tartarato de brimonidina, um agonista adrenérgico  $\alpha_2$  que é comercializado como o gel Mirvaso à base de carbopol para uso tópico no tratamento da rosácea. Os glicocorticóides, que são potentes antiinflamatórios que previnem a vasodilatação, que atuam diminuindo a expressão de citocinas inflamatórias e aumentando a expressão dos receptores  $\beta_2$ -adrenérgicos. O acetonido de triancinolona, que tem potência cinco vezes maior que a do cortisol e está disponível comercialmente em combinação com outros medicamentos, por exemplo, como o creme Positon; o 17-valerato de betametasona com ação prolongada e uma potência 25 a 40 vezes maior que a do cortisol, disponível como creme Celecrem, assim como outras marcas, para aplicação tópica em dermatoses inflamatórias e pruriginosas.



Os pesquisadores exploraram a capacidade do composto 1,2 Br de formar géis na presença de fármacos neutros ou catiônicos que poderiam ser usadas para tratar a rosácea. Entre os objetivos do artigo, pode-se enfatizar a avaliação da adequação desses hidrogéis como potenciais agentes tópicos de administração de medicamentos por meio de experimentos de permeação de fármacos na pele humana, explorando o desenvolvimento de hidrogéis supramoleculares catiônicos para superar a barreira cutânea na administração de medicamentos, para posteriormente ser comparado a modelos comerciais quanto a sua eficiência.

Entre as análises realizadas destacam-se a eficiência na permeação, retenção, cinética de liberação e eritema relativo. Em relação à estabilidade da formulação, destaca-se a medida reológica com varredura de frequência. O ensaio de varredura de frequências foi realizado para verificar a estabilidade do gel ao atravessar as camadas da pele, verificando se ele é capaz de manter sua integridade estrutural, resistindo à deformação e ao mesmo tempo, fluir para ter uma boa adesão e espalhabilidade, acessando os locais de ação e trazendo conforto à pele inflamada. O procedimento foi testado na frequência de 0.01 a 10 Hertz aplicando uma tensão de cisalhamento constante de 0,5 Pa para estar dentro da região viscoelástica. Independentemente do medicamento contido no gel e da frequência aplicada, o módulo de armazenamento foi maior do que o módulo de perda, classificando esses géis como géis “sólidos”. A adição de tartarato de brimonidina ou 17-valerato de betametasona produziu géis quase quatro vezes mais macios comparados a formulação comercial, tornando-os mais adequados para aplicação dérmica. O módulo elástico foi maior que o módulo de perda, implicando na baixa deformação e manutenção da morfologia, que apresenta boa estabilidade. Isso auxilia o fármaco a chegar intacto e manter as propriedades até alcançar o tecido alvo. Não foi observado valor de cruzamento entre  $G'$  e  $G''$ . Isso indica que o material que está sendo testado não apresenta o comportamento viscoelástico típico de um gel. Em vez disso, ele pode se comportar mais como um líquido ou sólido, dependendo das magnitudes relativas de  $G'$  e  $G''$ .

Os resultados obtidos nos ensaios de permeação, retenção e liberação de fármaco indicaram que o gel 1,2 Br promoveu uma permeação mais rápida dos medicamentos em comparação aos produtos comercializados, até quatro vezes mais rápida no caso da triancinolona e da betametasona, oposto ao gel de brimonidina. O gel de brimonidina desenvolvido nesse trabalho, mostrou uma permeação um pouco mais lenta do que o Mirvaso, sua versão comercial que utiliza carbopol, mas em uma concentração de 5 mg/mL, o fluxo tornou-se quase duas vezes maior. Foi visto que o gel 1,2 Br promoveu uma significativa retenção do fármaco dentro da pele, fornecendo 2 vezes mais fármaco no caso da betametasona, 3 vezes mais fármaco no caso da brimonidina e até 20 vezes mais fármaco no caso da triancinolona. Sabe-se que a capacidade do gel de promover a retenção de medicamentos é altamente benéfica para o tratamento da rosácea, pois os alvos terapêuticos desses medicamentos estão localizados na derme e na epiderme. Além disso, permite maior eficácia e atividade farmacológica sustentada, superando o problema de doses perdidas, e aumenta os intervalos de dosagem. Nesse sentido, o hidrogel supramolecular catiônico à base de 1,2 Br também promoveu a retenção do fármaco dentro da pele, o que é ideal para combater doenças de pele como a rosácea, em que a atividade sustentada do medicamento é necessária por um longo período de tempo, o que permite um aumento nos intervalos de dosagem e supera o problema de doses perdidas: maior concentração de fármaco e menor aplicação para a mesma eficácia terapêutica.



Os autores concluíram, pelo estudo reológico, que o hidrogel supramolecular catiônico mostrou uma estrutura de maior comportamento viscoso, o que o torna adequado para aplicação dérmica, permitindo que se espalhe facilmente na pele e penetre na barreira cutânea, o que é essencial para a administração eficaz do medicamento. Foi observada também uma liberação de fármacos e permeação mais rápida comparada aos produtos comerciais, o que significa que o medicamento pode chegar rapidamente ao local alvo e iniciar sua ação.

Um outro estudo que trata de sistemas poliméricos híbridos direcionados ao tratamento de rosácea e acne vulgar foi realizado por BISHT *et al.* (2021). A pesquisa dos autores foi motivada pela limitação como efeitos colaterais e resistência bacteriana em terapias tópicas convencionais para tratamento para acne leve a moderada, com retinóides (seborreguladores) e antibióticos. O trabalho consistiu no desenvolvimento de um composto de hidrogel de carbopol, um tipo de polímero sintético usado na indústria farmacêutica feito de ácido acrílico, à base de microemulsão (ME) contendo como princípio ativo o ácido azelaico (AzA) e o óleo de melaleuca (OE) e diferentes surfactantes: labrasol e tween 80 e cada um deles adicionados aos co-surfactantes PL-90G e transcutool P para melhorar a tensão interfacial óleo-água e atingir estabilidade coloidal. A concentração do ácido azelaico (AzA) e do óleo de melaleuca (OE) na formulação de microemulsão (ME) foi de 50 mg/mL cada. A eritromicina foi usada como controle positivo para *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis* na concentração de 1 mg/mL e para *Propionibacterium acnes* na concentração de 15 mg/mL. O gel compósito foi preparado usando uma solução aquosa de resina de carbopol a 10% (m/m). Éteres polialquenílicos e divinilglicol foram usados como agentes reticulantes do Carbopol 934 para auxiliar na formação de uma rede tridimensional, que irá proporcionar ao polímero propriedades diferenciadas. A formulação foi desenvolvida com o objetivo de se alcançar uma estratégia terapêutica para o tratamento tópico da acne vulgar, superando os desafios da administração do ácido azelaico (AzA) por meio de sua combinação com óleo de melaleuca (OE) em um composto de hidrogel, visando melhorar a solubilidade aquosa, a penetrabilidade na pele e reduzir os efeitos colaterais dependentes da dose do AzA, caracterizados pela irritabilidade por ser um ácido. O estudo também buscou otimizar a formulação ME de AzA e OE usando diagramas de fase pseudoternários a fim de verificar a interação desses componentes para a construção de uma formulação estrutural e funcional.

Para avaliar a eficiência do novo composto desenvolvido, o estudo comparou o composto de hidrogel ME com uma formulação comercial (Aziderm™) em termos de permeação, retenção e características de conformidade com a pele, bem como a eficácia antibacteriana e redução na densidade da pápula na acne.

A matriz composta de hidrogel fornece uma arquitetura semelhante ao microambiente da pele, pois tem semelhança estrutural com alguns componentes da matriz extracelular, que dão suporte e sustentam os tecidos, e também funções sinalizadoras. Isso cria uma matriz de hidrogel com estrutura semelhante à da pele, permitindo uma melhor absorção e penetração dos ingredientes ativos. As pequenas gotículas de óleo na microemulsão imitam o sebo produzido naturalmente pela pele, enquanto as fibras hidrofílicas poliméricas de carbopol, da mesma forma, mimetizam a matriz extracelular da pele.



Com relação aos resultados do teste de inibição bacteriana, foram testadas várias amostras quanto à sua capacidade de inibir o crescimento bacteriano frente às cepas *P. acnes*, *S. aureus* e *S. epidermidis*. As amostras testadas incluem: ácido azelaico (AzA), óleo de melaleuca (OE), AzA com EO, microemulsão (ME), compósito de hidrogel, eritromicina (controle positivo), etanol (controle negativo) e DMSO (controle negativo). A concentração de cada formulação usada foi de 50 mg/mL e o volume usado foi de 80 µL. AzA isolado mostrou uma atividade antibacteriana um pouco inferior em relação à eritromicina, mas eficaz para as três cepas *S. aureus*, *S. epidermidis* e *P. acnes*. Enquanto OE apenas desempenhou papel bactericida para *P. acnes*. AzA e OE carregados em ME mostraram a maior zona de inibição em relação a todas as outras formulações contra todos os organismos testados. A hipótese é que os compósitos interagiram com a parede celular bacteriana, aumentaram a permeabilidade celular e reduziram a hidrofobicidade da permeabilidade celular das células bacterianas e diminuindo sua viabilidade.

A formulação ME mostrou a maior atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *P. acne*, indicando seu potencial como tratamento para a acne vulgar causada por essas bactérias, devido a sua maior zona de inibição comparada a outras formulações. No geral, os resultados sugerem que a formulação ME e a formulação de compósito de hidrogel têm melhor eficácia antibacteriana contra as cepas bacterianas testadas em comparação com a formulação de AzA pura e a formulação AzA com EO.

Para verificar a estabilidade coloidal, foi feita a caracterização por espalhamento de luz dinâmico (DLS) para verificar o tamanho médio das partículas e o índice de polidispersão (PDI). O tamanho das gotículas em todas as formulações de ME variou entre 357 e 950 nm. Enquanto todos os valores de PDI foram menores que 1, indicando homogeneidade das dispersões coloidais. Dentre as diferentes formulações de ME, identificadas como MET-1 até MET-6, sendo ao todo seis, variando a proporção de surfactante e co-surfactante sendo: Smix (Labrasol: CS (Transcutol P: (PL-90G: Etanol (1:10)) e água em várias proporções de Smix: MET 1 - 1:1, MET 2 - 2:1, MET 3 - 3:1, MET 4 - 4:1, MET 5 - Smix (Labrasol), MET 6 - Smix (Labrasol:Transcutol (1:1).

Em relação ao surfactante tween 80, as formulações foram Smix (Tween 80: CS (Transcutol P: (PL-90G: Etanol (1:10)) e água em várias proporções de Smix: 1:1, 2:1, Smix (Tween 80:PL-90G:etanol) (1:10), Smix (Tween 80:Transcutol P) (1:1), Smix (Tween 80:Transcutol P) (2:1), Smix (Transcutol:PL-90G) (1:10). As formulações foram analisadas e selecionadas inicialmente com base na solubilidade dos componentes e do ativo, refletida em uma área apresentada em diagrama pseudoternário: quanto maior a área, maior solubilidade. Excluídas as formulações Smix (Labrasol:Transcutol (1:1) e Smix (Transcutol:PL-90G) (1:10), foi avaliada uma caracterização de tamanho de partícula para escolha da formulação. Foi selecionada em função do seu menor tamanho de partícula a formulação MET 4 (4:1) em comparação com as outras formulações (357 nm ± 5%). Um alto valor de transmitância (> 90%) foi observado, confirmando a clareza/transparência óptica da formulação, que é um pré-requisito para MEs. Esse valor também está associado à maior concentração de surfactante na formulação. A microscopia eletrônica de varredura (MET) corroborou para a escolha, revelando a topografia esférica sem agregação.



Quanto ao ensaio de permeação, que denota a capacidade da formulação penetrar na pele e chegar ao sítio de interesse, foi visto que a quantidade acumulada permeada após 24 horas da formulação comercial do gel Aziderm® 10% m/m foi de 102,49  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Esse valor foi menor que a do compósito de hidrogel de ME que por sua vez foi superior ao ME sem o hidrogel. Valores de permeação mais elevados podem ser atribuídos ao uso de fosfolípideo e Transcutol P na formulação, o que reduz a tensão superficial entre o ME e o estrato córneo (EC) e permite um melhor contato e penetração no EC devido aos surfactantes e ao fármaco. Como o tamanho do glóbulo da formulação de ME é menor, ele fornece uma área de superfície maior.

A avaliação da atividade anti-acneica investiga a diminuição da quantidade de acne induzida por testosterona. Foi visto que as reduções percentuais médias na densidade da pápula na presença do gel MKT foram menores em comparação à formulação de compósito de hidrogel ME, sendo este último mais eficaz para a redução desse efeito, mostrando a redução da atividade acneica.

Além disso, em teste *in vivo* com um grupo de camundongos que recebeu o compósito de hidrogel ME, não foi observada nenhuma evidência de descamação da pele, mostrando melhor tolerância cutânea e mínima toxicidade em relação à formulação de MKT. A liberação de AzA de forma sustentada com aumento da permeabilidade da pele e a atividade sinérgica com o OE podem ser as possíveis razões para melhorar a eficácia terapêutica e aumentar a tolerabilidade do composto hidrogel de ME *vis-à-vis* comparado ao gel comercial Aziderm, o que significa que o composto ME apresentou um efeito adverso muito menor que o Aziderm, que gerou manifestações cutâneas indesejadas na pele, como irritabilidade. Resumindo, o composto de hidrogel ME demonstrou uma melhor redução na densidade da pápula na acne em ratos induzida pela testosterona, em comparação com Aziderm™.

Os autores concluíram que a formulação composta de hidrogel ME protegeu a exposição direta do fármaco à pele, reduzindo os efeitos colaterais e melhorando as características de permeação e retenção da pele em relação à formulação comercializada. A eficácia antibacteriana “*in vitro*” dos sistemas compósitos de hidrogel de ME desenvolvidos revelou um maior halo de inibição e baixos valores de concentração inibitória mínima (CIM) contra *S. aureus*, *S. epidermidis* e *P. acne*. Os resultados encontrados neste estudo mostram considerável importância, tendo em vista os efeitos adversos dose-dependentes da AzA.

SULISTIAWATI *et al.* (2022) desenvolveram uma formulação de hidrogel com liberação sustentada de fármacos para o tratamento tópico da rosácea, usando micropartículas lipídicas sólidas (SLM) carregadas com metronidazol (MNZ) e o carbômero 940 como agente gelificante). O MNZ é um antibiótico indicado para o tratamento da rosácea devido à sua baixa resistência aos medicamentos e propriedades anti-inflamatórias. Esse fármaco tem baixa massa molar e perfil pouco lipofílico, limitando sua eficácia no tratamento tópico. O estudo teve como objetivo melhorar a entrega e retenção de MNZ na pele. O monoestearato de gliceril (GMS) foi usado como lipídio sólido na formulação SLM por fornecer alta dissolução do MNZ devido às suas propriedades levemente hidrofílicas, permitindo que eles formem ligações de hidrogênio entre si.

O SLM carregado com MNZ foi preparado usando um método chamado emulsificação dupla. O objetivo principal da emulsificação dupla é evitar a partição de fármacos hidrofílicos que são liberados da fase oleosa para a fase externa (água) durante o processo de emulsificação. Usando o método de dupla emulsificação, vários sistemas de emulsão, especificamente água em óleo em água (A/O) podem ser formados, o que proporciona melhor aprisionamento de drogas hidrofílicas.



Esse método garante que o fármaco hidrofílico, MNZ, esteja bem encapsulado na matriz lipídica do SLM, aumentando sua dissolução e prevenindo a degradação do medicamento. Além disso, o uso de um estabilizante como o poli(álcool vinílico) (PVA), ajuda a manter a estabilidade da emulsão dupla e o encapsulamento do fármaco hidrofílico.

Essas formulações foram denominadas como SLM 1, SLM 2, SLM 3 e SLM 4, classificados de acordo com a fase lipídica que corresponde à porcentagem de trietanolamina (m/m) de acordo com o Quadro 1.

| Composição (% m/m)    | Formulações |       |       |       |
|-----------------------|-------------|-------|-------|-------|
|                       | SLM 1       | SLM 2 | SLM 3 | SLM 3 |
| SLM carregado com MNZ | 1,28        | 1,28  | 1,28  | 1,28  |
| Carbômero 940         | 0,75        | 1     | 1,25  | 1,5   |
| Trietanolamina        | 1           | 1,5   | 1,75  | 2     |

**Quadro 1.** Formulações produzidas e composição básica. Fonte: Adaptada pela autora (2024).

A proporção de lipídios e fármacos na preparação da SLM foi considerada como principal fator que poderia influenciar a formação de um ótimo sistema lipídico sólido microestruturado, de acordo com Sulistiawati e colaboradores em 2022. Inicialmente foram determinados vários parâmetros característicos, como tamanho de partícula, índice de polidispersidade (PDI), eficiência de encapsulamento (EE) e carga de fármacos (DL).

Os resultados de DLS mostraram que quanto maior a concentração de lipídios, maior o tamanho de partícula. Enquanto isso, para PDI o índice de polidispersão, todas as composições de SLM estão na faixa de 0,102 – 0,119, atendendo ao padrão do parâmetro (menor que 0,3), com excelente homogeneidade. Em relação ao tamanho de partícula, de acordo com os autores, o ideal para aplicação tópica é de 1 – 3  $\mu\text{m}$ . Os resultados obtidos indicaram que o SLM 5 não atendeu à padronização de SLM ideal para sistemas de liberação tópica de fármacos (RAHIMPOUR, JAVADZADEH, HAMISHEHKAR, 2016). O primeiro valor da formulação de SLM1 foi o menor tamanho das partículas do SLM em micrômetros ( $\mu\text{m}$ ) e os maiores, foram SLM4 e SLM5, este último foi descartado pois ultrapassou o limite superior estabelecido para aplicação tópica. Quanto menor o tamanho de uma partícula, maior sua solubilidade, logo são mais facilmente absorvidas pelo organismo.

Foi observado um aumento da eficiência de encapsulamento (EE) do fármaco no sistema SLM com o aumento da concentração de lipídios. A análise estatística mostrou que a formulação SLM 4 apresentou um valor de EE superior a todas as outras formulações. Quanto maior o valor de EE, maior a quantidade de fármaco que é absorvida pelo sistema. Foi considerada a melhor formulação devido ao valor de EE apresentado, mesmo que o tamanho de partícula não tenha sido o menor, pois ainda estava numa faixa de tamanho adequada.

Além do valor do EE, a carga de fármacos (DL) também é um fator importante no preparo de SLM. Os valores de DL são importantes porque determinam a quantidade de medicamento que pode ser administrada no local alvo e a eficácia da formulação na entrega do medicamento. Valores mais altos de DL indicam uma maior quantidade de fármaco carregada no sistema transportador, o que pode potencialmente levar a uma melhor eficácia terapêutica. Os resultados da avaliação do DL mostraram resultados inversamente proporcionais ao valor de EE.



O perfil de liberação do MNZ puro e encapsulado por SLM também foi investigado para confirmar se o sistema era capaz de realizar uma liberação gradual e sustentada do fármaco. Foi testada a formulação escolhida como mais eficiente (SLM4). O MNZ mostrou uma liberação mais rápida antes do encapsulamento, o MNZ foi dissolvido na forma pura do fármaco por após 2 horas, considerado um intervalo de tempo baixo e insatisfatório. Essa alta taxa de dissolução pode ser atribuída à alta hidrofiliabilidade do MNZ puro, o que permite que ele seja liberado em um curto período de tempo. Enquanto isso, a taxa de liberação de MNZ encapsulado em SLM mostrou uma liberação mais prolongada, cessando apenas 24h depois, um intervalo de tempo considerado excelente.

O estudo de Malik e Kaur (2020), explorou o potencial dos transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) com ácido azelaico para o tratamento da acne vulgar. O ácido azelaico (AZA) tem demonstrado potencial no controle da acne devido às suas propriedades antimicrobianas, antiinflamatórias e anti-queratinizantes. No entanto, sua utilidade terapêutica é limitada pela baixa solubilidade aquosa e baixa penetrabilidade na pele. Deste modo, o estudo teve como objetivo explorar o uso de transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) para melhorar a solubilidade, penetrabilidade e entrega direcionada de AZA. Os NLCs são colóides biocompatíveis que podem acomodar altas cargas de medicamentos e fornecer liberação sustentada do medicamento no local alvo, minimizando os efeitos colaterais sistêmicos.

A metodologia deste estudo consistiu na caracterização de nanopreparação otimizada (suspensão de NLCs) e formulação nano (nanogel à base de *Aloe vera*) por retenção cutânea, compatibilidade cutânea, atividade antiinflamatória, citotoxicidade e potencial antimicrobiano.

Foi realizada aplicação tópica de várias formulações em orelhas de camundongos infectados com *P.acnes* para avaliar o potencial anti-acne em termos de inflamação, histologia e taxa de multiplicação microbiana. Teste adesivo de Draize em coelhos brancos da Nova Zelândia foram feitos para determinar o potencial de irritação de NLCs carregados de AZA. Técnica de microscopia confocal de varredura a laser (CLSM) foi realizada para analisar a distribuição do medicamento na pele.

Os NLCs foram preparados por emulsificação por fusão e ultra-sonicação, onde GMS (monoestearato de gliceril), OA (ácido oleico) e cremophor RH-40 foram empregados como lipídio sólido, lipídio líquido e surfactante, respectivamente. O gel de carbopol à base de *Aloe-vera* foi preparado misturando NLCs carregados com AZA na base do gel para atingir uma dose efetiva de 25 mg/g.

As formulações testadas foram: gel AZA NLCs, formulação em gel contendo transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) carregados com ácido azelaico; gel NLCs sem nenhum ingrediente ativo; medicamento suspenso em gel, formulação em gel contendo o medicamento ativo, mas sem os NLCs; creme comercializado, uma formulação de creme disponível comercialmente; controle positivo, uma solução contendo 10% p/v de laurilsulfato de sódio, que é conhecido por causar irritação na pele; e controle negativo, uma formulação conhecida por não causar irritação na pele.

Após quatro dias de teste, a formulação contendo gel de NLCs utilizando ácido azelaico demonstrou não desencadear processo inflamatório ou irritação, superando o resultado observado na formulação em gel sem as NLCs, que no quarto dia apresentou vermelhidão expressiva. Quantitativamente, tanto o gel NLCs vazio quanto o gel NLCs carregado com AZA não apresentaram irritação aparente. A preparação comercializada e o medicamento suspenso em gel mostraram eritema leve a moderado (vermelhidão da pele).



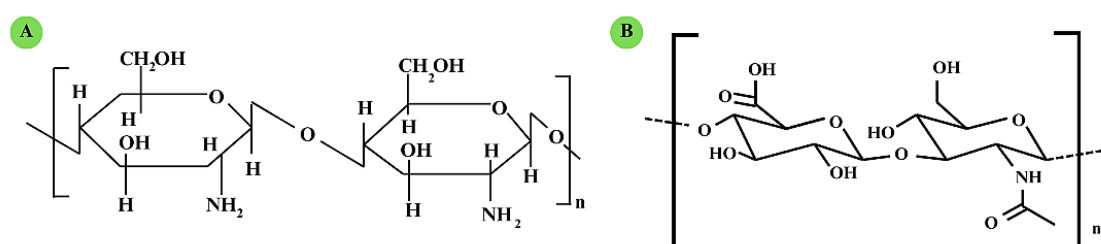
O controle positivo (laurilsulfato de sódio) mostrou um aumento periódico na pontuação de irritação, indicando eritema bem definido em toda a pele. Esses dados demonstram que as NLCs aumentaram a tolerabilidade da pele ao ácido.

Em outra análise, um modelo de orelha de camundongo foi empregado para avaliar o potencial anti-acne do nanogel. Foi injetada uma cultura da bactéria *P.acnes* na orelha dos camundongos, criando um ambiente anaeróbico que suporta o crescimento e a divisão da bactéria, sendo favorável para seu crescimento. As formulações, já mencionadas, foram aplicadas uma vez ao dia por quatro dias consecutivos e avaliadas quanto à sua capacidade de reduzir a inflamação e combater os micróbios. Observou-se a espessura das orelhas dos camundongos e quaisquer alterações na fisiologia das orelhas para determinar a atividade antiinflamatória e contado o número de micróbios presentes nas orelhas para avaliar a atividade antimicrobiana. O aumento da espessura do tecido é um indicador visível desse inchaço ou edema e os pesquisadores usaram um paquímetro digital para avaliar o aumento na espessura do tecido. Os estudos mostraram que os AZA NLCs (transportadores de lipídios nanoestruturados carregados com ácido azelaico) exibiram um maior efeito de supressão inflamatória de 31% em comparação com uma preparação comercializada, que teve um efeito de 23,9%. Isso indica que os AZA NLCs têm atividade terapêutica superior na redução da inflamação. Por outro lado, quando o medicamento foi suspenso em gel, ele exibiu apenas um efeito antiinflamatório de aproximadamente 10%. Essa eficácia reduzida da suspensão do medicamento foi atribuída à sua capacidade insuficiente de direcionamento e retenção na pele. Foi visto também, que o gel em branco de transportadores lipídicos nanoestruturados (NLCs) apresentou um leve efeito antiinflamatório, semelhante ao efeito observado com a suspensão do medicamento, o que pode ser devido às propriedades antibacterianas e antiinflamatórias do *aloe-vera* empregado como veículo secundário.

A análise do crescimento microbiano, revelou que os géis AZA NLCs reduziram significativamente a contagem microbiana em comparação com a preparação comercializada, indicando seu maior potencial antimicrobiano. Até mesmo o gel NLCs em branco foi capaz de suprimir o crescimento microbiano, embora em menor grau. Sua eficácia foi semelhante à do medicamento suspenso em gel. Este comportamento foi atribuído à atividade antiinflamatória e antimicrobiana do *Aloe vera*, que foi usado como componente do gel. Portanto, os géis NLCs apresentaram maior potencial antimicrobiano com menores cargas bioativas em comparação com a preparação comercializada, indicando sua melhor atividade terapêutica.

Como conclusões do trabalho de Malik e Kaur, o teste de Draize demonstrou que as NLCs aumentam a tolerabilidade da pele em relação ao Aza. Os resultados da análise de crescimento microbiano sugerem que os géis AZA NLCs têm uma maior capacidade de reduzir o crescimento da bactéria *P.acnes* em comparação com a preparação comercializada. Isso indica que os géis NLCs podem ser mais eficazes no tratamento da acne vulgar, pois a bactéria *P.acnes* é uma das principais causas dessa condição. A capacidade do gel NLCs puro de suprimir o crescimento microbiano sugere que a própria formulação tem propriedades antimicrobianas, o que poderia aumentar ainda mais a atividade terapêutica dos géis AZA NLCs.

O trabalho de Tolentino *et al.* (2021) consistiu no desenvolvimento de uma formulação para acne vulgar com o princípio ativo clindamicina, cujos veículos foram o ácido hialurônico e a quitosana. Entre os objetivos, destacaram-se: avaliar a influência da carga superficial das nanopartículas e da condição sebácea da pele na penetração e acúmulo do fármaco; investigar a deposição de clindamicina em estruturas pilossebáceas, usando nanopartículas de quitosana e ácido hialurônico e comparar com uma formulação comercial; e determinar o potencial de direcionamento das nanopartículas em diferentes condições de pele, principalmente em condições de oleosidade. A estrutura química dos polímeros carreadores citados pode ser vista na Figura 2.



**Figura 2.** Estrutura química da (a) quitosana; (b) ácido hialurônico. Fonte: Elaborado pela autora através do *Biorender*, 2024.

A clindamicina é um antibiótico que devido a sua hidrofilicidade necessita de um adjuvante para se depositar nas camadas da pele com membranas lipídicas. A utilização de sistemas poliméricos como veículo é justificada para melhorar o alcance e a efetividade do antibiótico, entregando-o de forma eficiente em seu alvo.

A carga superficial das nanopartículas desempenha um papel crucial em sua interação com a pele e na administração direcionada de medicamentos e pode afetar sua estabilidade, capacidade de penetrar na pele e afinidade com suas estruturas específicas. Foi determinado por potencial zeta que as nanopartículas de quitosana apresentaram uma carga superficial positiva de  $+27,7 \pm 0,9$  mV, enquanto as nanopartículas de ácido hialurônico apresentaram uma carga superficial negativa de  $-30,2 \pm 2,7$  mV. Por DLS, as nanopartículas apresentaram um volume hidrodinâmico médio de  $362 \pm 19$  nm (quitosana) e  $417 \pm 9$  nm (ácido hialurônico), com cargas de fármaco de 8,8% e 0,5%, respectivamente.

O ensaio de liberação do fármaco *in vitro* demonstrou que a formulação comercial (*adacne clin*) da clindamicina liberou uma alta porcentagem do fármaco, com 84%, sendo liberada na primeira hora do experimento. Essa liberação continuou aumentando, chegando a  $99 \pm 1\%$ , após 3 horas do experimento. Em contrapartida, as nanopartículas, tanto a quitosana como o ácido hialurônico, foram capazes de controlar significativamente a liberação de clindamicina em todos os momentos. Os perfis de liberação do fármaco das nanopartículas foram semelhantes entre si, com ambos liberando apenas aproximadamente 65% do fármaco após 24 horas. Essa característica de liberação controlada das nanopartículas sugere que elas são capazes de controlar a taxa de liberação, prolongando o efeito terapêutico. No teste de permeação cutânea, os fragmentos de pele intactos ou pré-tratados com clindamicina foram montados em células de difusão de Franz modificadas separando o compartimento doador do compartimento receptor. O compartimento receptor foi preenchido com 15 mL de tampão fosfato pH 7,4. O compartimento doador foi preenchido com 1 mL de cada formulação de nanopartículas ou com 0,1 g de gel comercial de clindamicina (*Adacne Clin*).



Ao final de cada série de experimentos, a solução receptora foi retirada das células e analisada quanto ao conteúdo de clindamicina. Em seguida, a pele foi colocada em uma superfície plana com o estrato córneo voltado para cima. O estrato córneo da pele foi removido com a aplicação de 15 fitas adesivas. Em seguida, uma gota de supercola de cianoacrilato foi aplicada na mesma área da pele e coberta com outra fita usando uma leve pressão. Após a polimerização total da cola ( $\pm 1$  min), a fita foi removida e a biópsia dos folículos pilosos foi obtida. Por fim, a pele restante foi perfurada com o auxílio de uma tesoura. Os fragmentos de cada camada da pele foram colocados em recipientes de vidro com 5 mL de metanol e deixados sem agitação por 24 h. As alíquotas resultantes foram filtradas com  $0,45 \mu\text{m}$ , e a quantidade de clindamicina recuperada de cada camada da pele foi quantificada após a HPLC, conforme descrito no trabalho original (TOLENTINO *et al.*, 2021). Da mesma forma, foi quantificada a clindamicina nas unidades pilosebáceas seladas artificialmente para simular o entupimento da glândula que é característico da pele acnéica.

Nenhuma das formulações contendo nanopartículas, nem a formulação comercial *Adacne Clin* (controle) estimulou a permeação de clindamicina através da pele em quantidades quantificáveis no meio receptor das células de difusão. Isso é bastante desejável quando um efeito tópico localizado é necessário para o produto da droga porque, em última análise, significa nenhuma exposição sistêmica, indicando que o antibiótico foi retido no sítio de interesse para uma ação direcionada e local. Em relação à deposição folicular de fármacos, as nanopartículas de quitosana proporcionaram uma redução de 4 vezes em relação a uma formulação comercial, enquanto as nanopartículas de ácido hialurônico demonstraram uma penetração de clindamicina semelhante às unidades pilosebáceas da pele, assim como a formulação comercial.

Quanto à influência da produção de sebo, observou-se que a penetração do fármaco nas unidades pilosebáceas foi semelhante entre as nanopartículas de ácido hialurônico e a formulação comercial e foi aumentada para as nanopartículas de quitosana. Quando os pesquisadores usaram a formulação comercial da clindamicina, descobriram que a quantidade do fármaco que chegava às unidades pilosebáceas foi reduzida pela metade em comparação com as nanopartículas. Como menos nanopartículas interagiram com a camada mais externa da pele, mais nanopartículas se acumularam nas estruturas do apêndice, que incluem as unidades pilosebáceas.

Os pesquisadores descobriram que ambas as nanopartículas reduziram significativamente a penetração da clindamicina no estrato córneo e na pele restante em comparação com o grupo controle. A redução na penetração foi de 127 vezes no estrato córneo para nanopartículas de quitosana e de 6 vezes para nanopartículas de ácido hialurônico. Pode-se inferir que, as nanopartículas restringem muito a penetração do fármaco em camadas que não são de interesse para o tratamento, representadas pelo estrato córneo e a pele remanescente, e exibem grandes quantidades do fármaco nas estruturas pilosebáceas da pele.

Em resumo, os pesquisadores concluíram que os polímeros aniônicos como a quitosana são mais eficazes na administração de medicamentos nos folículos pilosos ou na pele em comparação com os polímeros catiônicos como o ácido hialurônico e que as formulações com nanopartículas foram mais assertivas na entrega do fármaco ao local de ação em comparação ao *adacne clin*.



## CONCLUSÃO

A análise da literatura recente revela que os sistemas poliméricos aplicados ao tratamento de afecções cutâneas, como rosácea e acne vulgar, apresentam significativa vantagem terapêutica em relação aos métodos convencionais. Esses sistemas permitiram uma liberação sustentada dos princípios ativos, com efeitos adversos desprezíveis, promovendo um perfil de segurança elevado e uma melhor adesão ao tratamento.

Além disso, os sistemas poliméricos além de promover uma liberação prolongada e controlada dos ativos, otimizam a permeação como mostra o trabalho de Limón. Estudos também relataram uma redução significativa na resposta inflamatória dos pacientes, minimizando os sintomas característicos das afecções e potencializando o efeito anti-inflamatório dos tratamentos, conforme comprovado pelo grupo de Sulistiawati e o teste de Draize realizado por Malik e Kaur em artigo de 2021. Além de promover um aumento de deposição do fármaco e permeação otimizadas, os carreadores poliméricos potencializaram o efeito do ativo nas glândulas sebáceas artificialmente seladas, mimetizando o microambiente da pele acneica que dificulta a entrega de ativos. Por último e não menos importante, carreadores biopoliméricos apresentam biocompatibilidade favorecida pela conformação estrutural com alta semelhança à composição da matriz extracelular presente nos tecidos, nas quais as células da derme estão imersas. Essa ação direcionada e prolongada reduz a necessidade de aplicações frequentes, assim como risco de irritação e outras reações de rejeição ao tratamento, desencadeadas pelo sistema imune, fatores que, comumente, contribuem para a baixa adesão dos pacientes aos tratamentos tópicos.

Portanto, a modulação da liberação de fármacos mediada por sistemas poliméricos configura-se como uma alternativa promissora e eficiente para o tratamento de afecções cutâneas complexas. O desenvolvimento de hidrogéis e outros sistemas baseados em polímeros representa um avanço considerável na dermatologia clínica, destacando-se como uma abordagem inovadora que possibilita maior controle da dosagem e do tempo de liberação dos fármacos, otimizando o efeito terapêutico e promovendo uma experiência de tratamento mais segura e eficaz para os pacientes acometidos.

## AGRADECIMENTOS

Ao Instituto de Macromoléculas Professora Eloisa Mano (IMA/UFRJ), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Laboratório de Pesquisa em Nanotecnologia e Nanomateriais (LNANO).

## REFERÊNCIAS

- ABUMRAD, NA; CABODEVILLA, AG; SAMOVSKI, D; PIETSKA, T; BASU, D; GOLDBERG, IJ. Endothelial cell receptors in tissue lipid uptake and metabolism. **Circulation Research** 128(3), 433–450, 2021.
- AGAMIA, NF; ABDALLAH, DM; SOROUR, O; MOURAD, B; YOUNAN, DN. Skin expression of mammalian target of rapamycin and forkhead box transcription factor O1, and serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne vulgaris and their relationship with diet. **British Journal of Dermatology** 174, 1299–1307, 2016.
- AL-DABAGH A; DAVIS, AS; MCMICHAEL, AJ; FELDMAN, SR. Rosacea in skin of color: not a rare diagnosis. **Dermatology Online Journal** 20(10),13030/qt1mv9r0ss, 2014.
- AGARWAL, S; KRISHNAMURTHY, K. Histology, Skin. *In*: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

- ANDEREGG L, HALFTER W, NORBERT S, SCHNABELRAUCH M, HINTZE H. Collagen/glycosaminoglycan-based matrices for controlling skin cell responses. **Biological Chemistry** 402(11):1325–1335, 2021.
- BHAT, YJ; LATIEF, I; HASSAN, I. Update on etiopathogenesis and treatment of acne. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology** 83, 298–306, 2017.
- BARNES, TM; MIJALJICA, D; TOWNLEY, JP. Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: review and comparison. **Pharmaceutics** 13(12), 2021, 2021.
- BISHT A, HEMRAJANI C, RATHORE C. *et al.* Hydrogel composite containing azelaic acid and tea tree oil as a therapeutic strategy for Propionibacterium and testosterone-induced acne. **Drug Delivery and Translational Research** 12, 2501–2517, 2022.
- BOIX-AMORÓS, A; BADRI, T; MANASSON, J; BLANK, R; HABERMAN, R; NEIMANN, A; GIRIJA, P. Alterations in the cutaneous microbiome of patients with psoriasis and psoriatic arthritis reveal similarities between non-lesional and lesional skin. **Annals of the Rheumatic Diseases** 82(4), 507–514, 2023.
- BUNICK, CG; KERI, J; TANAKA, SK; FUREY, N; DAMIANI, G; JOHNSON, JL. Antibacterial mechanisms and efficacy of sarecycline in animal models of infection and inflammation. **Antibiotics** 10(4), 439, 2021.
- CONDRÓ, G. Acne vulgaris, atopic dermatitis and rosacea: the role of the skin microbiota – a review. **Biomedicines** 10(10), 2022.
- CUI, L; JIA, Y; CHENG, ZW. Advancements in the maintenance of skin barrier/skin lipid composition and the involvement of metabolic enzymes. **Journal of Cosmetic Dermatology** 15, 549–558, 2016.
- DHAVAL, M; VAGHELA, P; PATEL, K; SOJITRA, K; PATEL, M; PATEL, S; DUDHAT, K; SHAH, S; MANEK, R; PARMAR, R. Lipid-based emulsion drug delivery systems – a comprehensive review. **Drug Delivery and Translational Research** 12(7), 1616–1639, 2022.
- EICHENFIELD DZ, SPRAGUE J, EICHENFIELD LF. Management of *acne vulgaris*: a review. **JAMA** 326(20), 2021.
- GALLO, RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes. **Journal of Investigative Dermatology** 137, 1213–1214, 2023.
- GENG, R; BOURKAS, NA; SIBBALD, RG. Rosacea: Clinical aspects and treatments. **Advances in Skin & Wound Care** 36(12), 626–634, 2023.
- GOH, CL; WU, Y; WELSH, B; ABAD, MF; TSENG, CJ; SHARAD, J; JUNG, S; ROJANAMATIN, J; SITOANG, IBS; CHAN, HNK. Expert consensus on holistic skin care routine: focus on acne, rosacea, atopic dermatitis, and sensitive skin syndrome. **Journal of Cosmetic Dermatology** 22(1), 45–54, 2023.
- GLATZ, M; JO, JH; KENNEDY, EA; POLLEY, EC; SEGRE, JA; SIMPSON, EL; KONG, HH. Emollient use alters skin barrier and microbes in infants at risk for developing atopic dermatitis. **PLoS One** 3(2), e0192443, 2018.
- JAIN, KK. An overview of drug delivery systems. **Methods in Molecular Biology** 2059, 1–54, 2020.
- LIMÓN, D; JIMÉNEZ NC; RODRIGUES, M; GONZÁLEZ, CA; AMABILINO, DB; CALPENA, AC; PÉREZ-GARCÍA, L. Cationic supramolecular hydrogels for overcoming the skin barrier in drug delivery. **Chemistry Open** 6(4), 585–598, 2017.
- LUBTIKULTHUM, P; KAMANAMOOL, N; UDOMPATAIKUL, M. A comparative study on the effectiveness of herbal extracts vs 2.5% benzoyl peroxide in the treatment of mild to moderate acne vulgaris. **Journal of Cosmetic Dermatology** 18(6), 1767–1775, 2019.
- MAHMUD, MR; AKTER, S; TAMANNA, SK; MAZUMDER, L; ESTI, IZ; BANERJEE, S; AKTER, S; HASAN, MR; ACHARJEE, M; HOSSAIN, MS; PIRTILÄ, AM. Impact of gut microbiome on skin health: gut-skin axis observed through the lenses of therapeutics and skin diseases. **Gut Microbes** 14(1), 2096995, 2022.
- MALIK, DS; KAUR, G. Exploring therapeutic potential of azelaic acid loaded NLCs for the treatment of acne vulgaris. **Journal of Drug Delivery Science and Technology** 55, 101418, 2020.
- MANTOVANI, A; GARLANDO, C. Humoral innate immunity and acute-phase proteins. **New England Journal of Medicine** 388(5), 439–452, 2023.
- MCINTURFF, JE; KIM, J. The role of toll-like receptors in the pathophysiology of acne. **Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery** 24(2), 73–78, 2005.
- MELNIK, BC. Linking diet to acne metabolomics, inflammation, and comedogenesis: an update. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology** 8, 371–388, 2015.
- NAIK, S. One size does not fit all: diversifying immune function in the skin. **Journal of Immunology** 208(2), 227–234, 2022.
- NAKATSUJI, T; CHEN, TH; NARALA, S; CHUN, KA; TWO, AM; YUN, T. Antimicrobials from human skin commensal bacteria protect against Staphylococcus aureus and are deficient in atopic dermatitis. **Science Translational Medicine** 9(378), eaah4680, 2017.

- RAHIMPOUR, Y; JAVADZADEH, Y; HAMISHEHKAR, H. Solid lipid microparticles for enhanced dermal delivery of tetracycline HCl. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces** **145**, 14–20, 2016.
- HOSSEINI, M; KOEHLER, KR; SHAFIEE, A. Biofabrication of human skin with its appendages. **Advanced Healthcare Materials** **11**(22), e2201626, 2022.
- SATTLER, EC; HOFFMANN, VS; RUZICKA, T; BRAUNMÜHL, TV; BERKING, C. Reflectance confocal microscopy for monitoring the density of *Demodex mites* in patients with rosacea before and after treatment. **British Journal of Dermatology** **173**(1), 69–75, 2015.
- SINHA, S; LIN G; FERENCZI, K. The skin microbiome and the gut-skin axis. **Clinics in Dermatology** **39**(5), 829–839, 2021.
- SEVERN, MM; HORSWILL, AR. *Staphylococcus epidermidis* and its dual lifestyle in skin health and infection. **Nature Reviews Microbiology** **21**(2), 97–111, 2023.
- STACEY, SK; MCELENEY, M. Topical corticosteroids: choice and application. **American Family Physician** **103**(6), 337–343, 2021.
- STEFANOVIC N, FLOHR C, IRVINE AD. The exposome in atopic dermatitis. **Allergy** **75**(1), 63–74, 2020.
- STEIN G, L; KWONG, P; DRAELOS, Z; AREKAPUDI, KL; LEVY, HO; ERLICH, M. Impact of topical vehicles and cutaneous delivery technologies on patient adherence and treatment outcomes in acne and rosacea. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology** **16**(5), 26–34, 2023.
- SULISTIAWATI, S; DWIPAYANTI, KS; AZHAR, M; RAHMAN, L; PAKKI, E; HIMAWAN, A. Enhanced skin localization of metronidazole using solid lipid microparticles incorporated into polymeric hydrogels for potential improved treatment of rosacea: an ex vivo proof of concept investigation. **International Journal of Pharmaceutics** **628**, 122327, 2022.
- TOLENTINO S; PEREIRA MN; CUNHA FM; GRATIERI T; GELFUSO GM. Targeted clindamycin delivery to pilosebaceous units by chitosan or hyaluronic acid nanoparticles for improved topical treatment of acne vulgaris. **Carbohydrate Polymers** **253**, 117295, 2021.
- WEN L, ZHANG B, WU X, LIU R, FAN H, HAN L. Toll-like receptors 7 and 9 regulate the proliferation and differentiation of B cells in systemic lupus erythematosus. **Frontiers in Immunology** **14**, 1093208, 2018.
- WILLIAMS, MR; CAU L; WANG, Y; KAUL, D; SANFORD, JÁ; ZARAMELA, LS. *et al.* Interplay of staphylococcal and host proteases promotes skin barrier disruption in Netherton syndrome. **Cell Reports** **30**, 2923–2933, 2020.
- XIAO T. TRPV1: a promising therapeutic target for skin aging and inflammatory skin diseases. **Frontiers in Pharmacology** **14**, 1037925, 2023.
- YANG X. Facile repurposing of peptide-MHC-restricted antibodies for cancer immunotherapy. **Nature Biotechnology** **41**(7), 932–943, 2023.
- ZHU W; HAMBLIN MR; WEN X. Role of the skin microbiota and intestinal microbiome in rosacea. **Frontiers in Microbiology** **14**, 1108661, 2023.