

## Revolução nano: como os sistemas nanométricos estão transformando a liberação cutânea de fármacos

Maria Bernadete Riemma Pierre<sup>1</sup>

**Resumo:** A nanotecnologia tem sido amplamente explorada no desenvolvimento de formulações tópicas para melhorar a penetração de fármacos na pele. Diversos sistemas nanoestruturados orgânicos como nanocápsulas, nanoesferas, nanoemulsões, microemulsões e lipossomas têm sido utilizados para encapsular substâncias ativas. Esses sistemas apresentam vantagens, como melhorar a disponibilidade e a estabilidade dos ativos e proteger ativos sensíveis. Além disso, eles são capazes de promover penetração mais eficiente dos fármacos na pele, comparados aos fármacos livres, por meio da modificação dos parâmetros de liberação e difusão da substância. Esses sistemas nanoestruturados também oferecem benefícios relevantes ao tratamento tópico, como veiculação de princípios ativos lipofílicos, proteção contra degradação, liberação controlada e direcionamento do ativo a locais específicos na pele. No entanto, a penetração das substâncias na pele depende de vários fatores e compreendê-los é essencial para otimizar o uso da nanotecnologia em formulações tópicas e promover avanços significativos na área. Este artigo resume os principais benefícios da utilização dos nanossistemas na administração cutânea de fármacos que tem revolucionado esta área, bem como as implicações quanto aos aspectos regulatórios e de segurança.

**Palavras-chave:** nanotecnologia, penetração cutânea, formulações tópicas

### Nano revolution: how nanoscale systems are transforming cutaneous drug delivery

**Abstract:** Nanotechnology has been widely explored in the development of topical formulations to enhance drug penetration into the skin. Various organic nanostructured systems such as nanocapsules, nanospheres, nanoemulsions, microemulsions, and liposomes have been used to encapsulate active substances. These systems offer advantages such as improving the availability and stability of active ingredients, as well as protecting sensitive actives. Additionally, they can promote more efficient drug penetration into the skin compared to free drugs by modifying the release and diffusion parameters of the substance. These nanostructured systems also provide relevant benefits to topical treatment, such as delivering lipophilic active principles, protection against degradation, controlled release, and targeting of the active ingredient to specific locations on the skin. However, the penetration of substances into the skin depends on various factors and understanding them is essential to optimize the use of nanotechnology in topical formulations and promote significant advancements in the field. This article summarizes the key benefits of using nanosystems in cutaneous drug administration, which have revolutionized this area, as well as the implications regarding regulatory and safety aspects.

**Keywords:** Nanotechnology, cutaneous penetration, topical formulations.

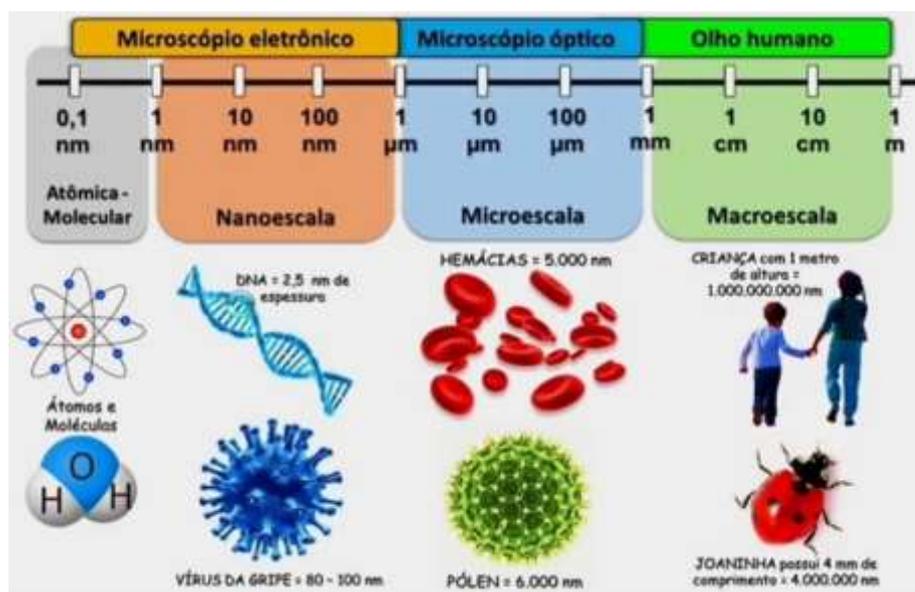
---

<sup>1</sup> Professora associada da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutora em Fármacos e Medicamentos pela Universidade de São Paulo. E-mail: [bernadete.pierre@gmail.com](mailto:bernadete.pierre@gmail.com)

## Introdução

Os sistemas nanométricos para aplicação cutânea têm revolucionado os cuidados e os tratamentos de doenças da pele. Ao longo dos anos, avanços significativos têm sido alcançados na área da nanotecnologia, possibilitando a criação de partículas minúsculas com propriedades únicas. Esses sistemas nanométricos oferecem uma promessa extraordinária na entrega de substâncias ativas de maneira eficiente e direcionada, abrindo novas fronteiras no campo da dermatologia e estética (Baveloni et al., 2021, p. 3216).

A nanotecnologia farmacêutica é um campo de estudo que envolve a manipulação e o uso de materiais em escala nanométrica na área da saúde. Para entender melhor esse conceito, é importante ter em mente que a nanotecnologia se baseia em trabalhar com materiais e estruturas extremamente pequenas, na ordem de bilionésimos de metros, conhecidos como nanômetros (Figura 1).



**Figura 1:** Macro, micro e Nano escala.

Fonte: Giuseppe Felice Marques da Cunha em [http://allchemistry.iq.usp.br/oqsp/OQSP-2020-2-Nanoquimica-Giuseppe\\_Cunha](http://allchemistry.iq.usp.br/oqsp/OQSP-2020-2-Nanoquimica-Giuseppe_Cunha)

Os princípios fundamentais da nanotecnologia farmacêutica estão ligados às propriedades especiais que surgem quando os materiais são reduzidos a essa escala nanométrica. Mas, o que isso significa? O que ocorre é que, em níveis tão pequenos, as substâncias podem exibir características diferentes daquelas encontradas em escala macroscópica, o que oferece oportunidades únicas na área da saúde.

A aplicação da nanotecnologia na medicina tem como objetivos principais melhorar a eficácia dos tratamentos, reduzir os efeitos colaterais e desenvolver novas estratégias terapêuticas. Por exemplo, ao utilizar nanomateriais (nanocarreadores, no caso da área médica e farmacêutica) é possível criar sistemas de liberação controlada de medicamentos, onde os fármacos são encapsulados em estruturas nanométricas e liberados de maneira gradual e direcionada no organismo. (Figueiras *et al.*, 2014, p.15).

Os nanocarreadores melhoram a eficiência dos medicamentos, direcionando-os aos locais específicos do corpo. Essa tecnologia é relevante no tratamento de doenças como o câncer e no diagnóstico avançado de patologias. (Jin *et al.*, 2020, p 2965).

Mas, em relação a aplicação tópica, como esses nanocarreadores atuam na pele e quais seus benefícios potenciais? Para compreender essa tecnologia revolucionária e como ela está moldando o futuro dos cuidados com a pele, devemos primeiro diferenciar ação tópica da transdérmica e entender as limitações naturais da pele, as quais podem ser superadas com o uso da nanotecnologia.

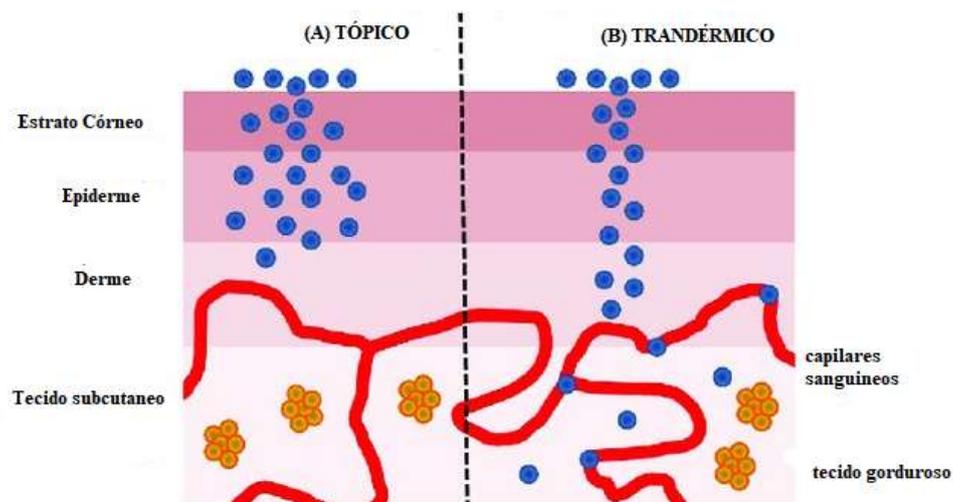
### **Ação tópica e transdérmica de fármacos**

A ação tópica (**Figura 2A**) se refere à ação na superfície da pele ou em suas camadas mais externas. O ativo age localmente na área de aplicação, proporcionando efeitos na região específica em que é aplicado. Ao ser aplicado topicamente, o ativo pode interagir com as células da epiderme (a camada mais externa da pele) e, em alguns casos, com as camadas mais superficiais da derme.

A ação tópica é mais comum em produtos cosméticos, cuidados com a pele e produtos de higiene pessoal. Esses produtos geralmente contêm ativos que são formulados para permanecerem nas camadas superficiais da pele, sem penetrar nas camadas mais profundas ou serem absorvidos pela corrente sanguínea em quantidades significativas. Ou seja, a absorção sistêmica desses produtos é geralmente baixa, o que pode ser benéfico para minimizar os efeitos colaterais sistêmicos.

Por outro lado, quando um ativo tem *ação transdérmica* (**Figura 2B**) significa que ele foi formulado para atravessar as camadas da pele e ser absorvido pela corrente sanguínea, alcançando efeitos sistêmicos no corpo. O ativo é aplicado na superfície da pele, mas sua formulação e tecnologia permitem a penetração através das camadas da pele e a sua absorção para a corrente sanguínea. A ação transdérmica é comumente encontrada em adesivos transdérmicos ou até mesmo em géis e cremes com características especiais. Esses produtos são projetados para liberar o ativo de forma controlada ao longo do tempo, permitindo sua absorção sistêmica. Para tal, o ativo atravessa as camadas da pele (epiderme e derme) e sendo absorvidos pelos capilares

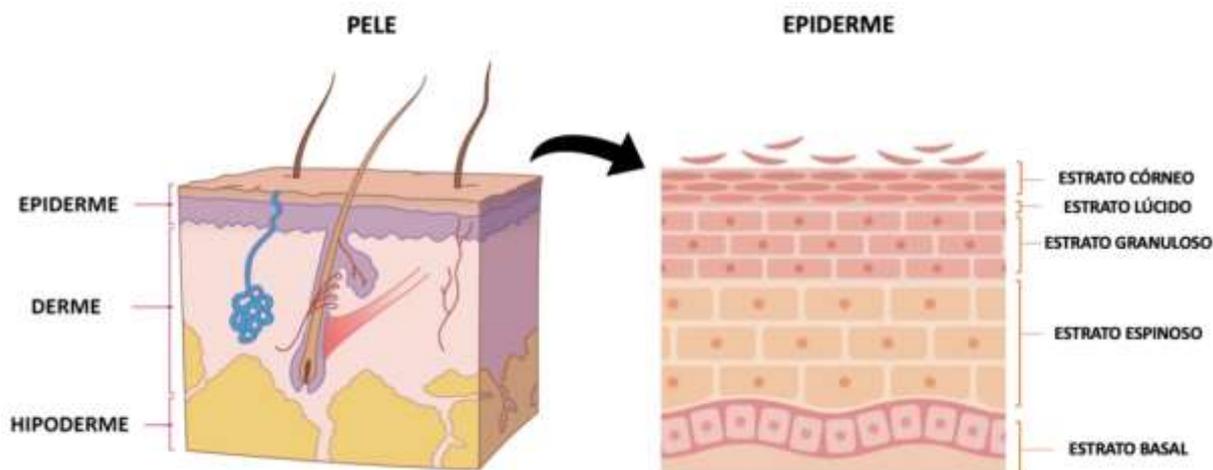
sanguíneos presentes na derme, atingem a corrente sanguínea e são distribuídos para outras partes do corpo (ação sistêmica). Isso evita a necessidade de administração oral frequente e possibilita uma entrega contínua do ativo, garantindo sua concentração terapêutica no organismo. A ação transdérmica é particularmente útil para substâncias que podem ser degradadas no trato gastrointestinal (Sabbagh et al., 2022 p. 134).



**Figura 2:** Representação da ação tópica (A) e transdérmica (B).  
Fonte: adaptado de Muzzalupo & Tavano (2015, p. 26).

### Limitações da penetração de fármacos na pele

A camada córnea da pele (**Figura 3**), é a camada mais superficial da epiderme, composta de corneócitos e matriz lipídica e constitui uma barreira eficaz contra as agressões do ambiente externo, sendo responsável pela impermeabilidade da pele. Esta camada desempenha um papel crucial na proteção do corpo contra a perda de água e a entrada de substâncias nocivas do ambiente (Rajkumar et al., 2023, p. 4). A composição e a estrutura do estrato córneo podem ser comparadas a uma parede de tijolos (Menon *et al.*, 2012, p.4) onde as células de queratina (queratinócitos mortos, denominados corneócitos) seriam aos tijolos, conferindo resistência e proteção contra agressões externas. Entre os corneócitos, a matriz lipídica (composta principalmente por ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres) se compara ao cimento da parede, unindo os corneócitos. Esses lipídios são essenciais para a função de barreira do estrato córneo, evitando a perda excessiva de água (evaporação transepidérmica) e a entrada de substâncias estranhas (Van Smeden *et al.*, 2014, p.295).



**Figura 3:** À esquerda mostra a estrutura da pele humana com as principais camadas: Epiderme, Derme e Hipoderme. À direita, a Epiderme em destaque, com as camadas que a compõe, sendo o estrato córneo a mais superficial.

Fonte: <https://catiavilasboas.com/a-importancia-do-estrato-corneo-no-acne-e-outros-problemas-de-pele/>

Esta eficiente barreira constitui um dos maiores problemas da administração cutânea, uma vez que as doses de fármaco que podem ser diariamente liberadas através da pele são limitadas. Deste modo, em indivíduos com a pele íntegra, a presença da camada córnea dificulta a administração cutânea de fármacos. Nos últimos anos, diversas estratégias têm sido desenvolvidas no sentido de ultrapassar este problema, sem alterar a função de barreira da pele conferida pela camada córnea. (Silva *et al.*, 2010, p.126).

Para o fármaco exercer eficazmente a sua ação medicamentosa sobre a superfície cutânea, este primeiro deve libertar-se do veículo e ligar-se à superfície da camada córnea, ou seja, deve apresentar um coeficiente de partilha ( $K$ ) alto entre a pele e o veículo ( $K_{p/v}$ ). Isto significa que deve partilhar-se mais para a pele que para o veículo, e esta maior afinidade para a pele é crucial para sua penetração (Karadzovska *et al.*, 2013, p.270). Assim, o sucesso da terapêutica tópica depende do sistema *pele-fármaco-veículo* – e não apenas de cada um destes fatores em separado. Outros fatores também afetam a penetração de fármacos na pele, como as condições de aplicação, das condições da pele, e do metabolismo cutâneo (Pierre, 2022, p.5952). Desse modo, a nanotecnologia tem mostrado superar as limitações naturais da *pele* bem como aquelas inerentes ao *fármaco* como alta lipofilia ou alta hidrofilia, alto peso molecular, e daquelas oriundas de *veículos* tradicionais (cremes, géis, pomadas).

## Importância do tamanho nanométrico

O tamanho nanométrico de partículas pode ter um impacto significativo em suas propriedades, especialmente quando se trata de aplicações cutâneas. Quando um material é reduzido para a escala nanométrica, várias mudanças ocorrem, o que pode alterar suas características físicas, químicas e biológicas. Desse modo, o tamanho nanométrico pode influenciar as propriedades dos ativos e por consequência, trazer benefícios para aplicação cutânea como:

1. *Penetração na barreira cutânea:* O principal efeito da nanoencapsulação de ativos é o aumento da área de superfície do material em relação ao seu volume. Nanopartículas com menos de 10 nm de diâmetro são improváveis de penetrar através do estrato córneo em pele humana viável, mas podem se acumular nas aberturas dos folículos capilares, especialmente após massagem (Prow *et al.*, 2011, p. 470).

2. *Modulação da liberação de substâncias ativas:* O tamanho nanométrico permite uma liberação gradual ao longo do tempo, sendo relevante em aplicações cutâneas para um efeito prolongado e direcionamento preciso para áreas específicas da pele, aumentando a eficácia (Vogt *et al.*, 2016, p.3).

3. *Melhoria da estabilidade e solubilidade:* Algumas substâncias ativas podem ter baixa estabilidade (por ex. ativos sensíveis a degradação ou oxidação) ou solubilidade, mas podem ser melhorados quando reduzidos para o tamanho nanométrico. A diminuição do tamanho das partículas pode aumentar a solubilidade e a estabilidade de certos compostos, já que partículas menores têm menos probabilidade de se aglomerar ou sedimentar. Desse modo, podem melhorar a estabilidade e vida útil do fármaco ou substância ativa encapsulada (Cheredy, *et al.*, 2014, p. 141).

4. *Propriedades ópticas:* O tamanho nanométrico também pode conferir propriedades ópticas interessantes aos materiais. Por exemplo, certos materiais nanoparticulados podem exibir propriedades de absorção ou dispersão de luz específicas. Essas propriedades ópticas podem ser exploradas em produtos cosméticos ou medicamentos tópicos para proporcionar efeitos visuais ou terapêuticos (Khan *et al.*, 2019, p. 921). Por exemplo, os filtros solares em forma nanométrica apresentam propriedades ópticas e físicas diferentes das partículas maiores. Eles são transparentes ou semitransparentes na faixa visível do espectro de luz, o que significa que não deixam um filme branco ou pegajoso na pele após a aplicação, conferindo textura mais agradável. Adicionalmente,

produzem cobertura mais homogênea na pele, se espalhando de forma mais uniforme e consequentemente maior proteção contra os raios UV (Wright, 2016, p 370).

5. *Maior segurança:* Partículas nanométricas podem ser menos irritantes para a pele do que partículas maiores, pois elas têm menos probabilidade de causar abrasão ou inflamação.

6. *Maior versatilidade:* Formulações com partículas nanométricas podem ser usadas para uma ampla variedade de aplicações, incluindo cosméticos, medicamentos e produtos de cuidados pessoais.

### **Nanotecnologia para administração cutânea de ativos**

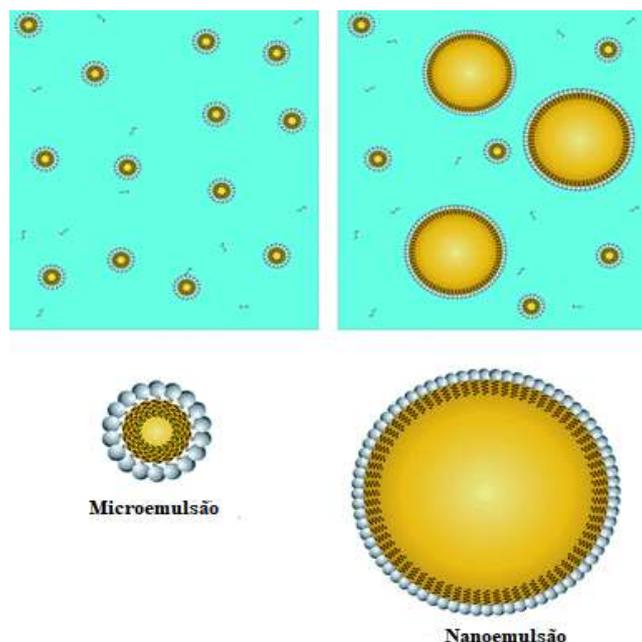
Diversos tipos de nanocarreadores estão sendo estudados para a administração tópica de fármacos e substâncias ativas na indústria cosmética e farmacêutica. Entre esses nanocarreadores, destacam-se os lipídicos como micro/nanoemulsão e lipossomos os poliméricos como as nanopartículas poliméricas (Zoabi *et al.*, 2021, p.7).

No geral, eles têm se destacado na melhoria da penetração de fármacos na pele e permeação através pele devido às suas propriedades de solubilização, tamanho reduzido das gotículas e capacidade de desorganizar os lipídeos da pele (Golubovic-Liakopoulos *et al.*, 2011, p. 177).

### **Micro e Nanoemulsões**

As microemulsões e nanoemulsões são sistemas coloidais que consistem em pequenas gotículas dispersas em um meio aquoso, geralmente estabilizadas por tensoativos. As micro/nanoemulsões são sistemas coloidais compostos por uma mistura de água, óleo e emulsificante. (Souto *et al.*, 2022, p. 6)

As microemulsões são transparentes ou translúcidas, opticamente isotrópicas e termodinamicamente estáveis, requerem quantidades consideradas altas de tensoativos, mas são formadas espontaneamente e apresentam tamanho de gota pequeno (geralmente até 150 nm). Já as nanoemulsões requerem quantidades menores de tensoativos, mas alta energia para sua formação, não são estáveis termodinamicamente e apresentam tamanho de gota até 250 nm (Anton & Vandame, 2011, p.982). Ambas as dispersões são frequentemente utilizadas na indústria farmacêutica para melhorar a solubilidade, estabilidade e absorção de fármacos (McClements, *et al.*, 2012, p. 1719).



**Figura 4:** Representação de Micro e Nanoemulsão.  
 Fonte: adaptado de McClements & Julian, 2012, p. 1721).

A literatura científica tem voltado a atenção para as micro e nanoemulsões para encapsulamento de fármacos e ativos cosméticos devido a várias vantagens como sistemas de liberação, especialmente para aplicação cutânea (Lopes, 2014, p.55; Nastiti *et al.*, 2017, p.1; Benson *et al.*, 2019, p.447; Souto *et al.*, 2022, p.9). Vários mecanismos têm sido propostos para o aumento da penetração de fármacos na pele ou sua permeação através da pele, os quais estão resumidos a seguir:

1. *Tamanho de partícula reduzido:* As micro e nanoemulsões têm partículas muito pequenas, o que aumenta a área de contato com a pele. Isso facilita a interação entre os fármacos e a bicamada lipídica da pele, melhorando a absorção.
2. *Aumento da solubilidade:* As micro e nanoemulsões são compostas por fases oleosas e aquosas, o que permite a solubilização de fármacos hidrofóbicos e hidrofílicos. Essa capacidade de solubilização melhora a disponibilidade dos fármacos para penetração na pele.
3. *Efeito de emoliência:* A presença de óleos na formulação das micro e nanoemulsões confere um efeito de emoliência, tornando a pele mais permeável e flexível. Isso facilita a passagem dos fármacos através das camadas da pele.
4. *Modificação da barreira cutânea:* As micro e nanoemulsões podem interagir com a camada lipídica do estrato córneo, promovendo mudanças na sua estrutura e na função da barreira

cutânea. Isso pode resultar na abertura de caminhos para a penetração dos fármacos, o que pode resultar em aumento da permeabilidade da pele e facilitar a penetração de fármacos.

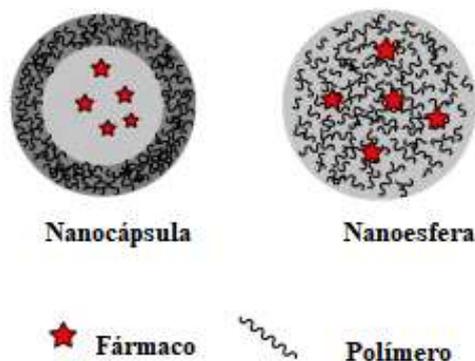
5. *Potencialização da absorção passiva*: A presença de tensoativos nas micro e nanoemulsões pode alterar a estrutura das membranas celulares da pele, aumentando a permeabilidade das camadas celulares e facilitando a absorção passiva dos fármacos. O alto conteúdo de tensoativo das micro e nanoemulsões desorganiza os lipídeos da pele e assim aumenta a penetração de substâncias (Silva *et al.*, 2010, p. 128; Nastiti *et al.*, 2017, p.8).

Um recente estudo (Leite *et al.*, 2023, p.1) mostrou que microemulsões podem melhorar a liberação tópica (aumento retenção na pele) da protoporfirina IX (PpIX) uma substância fotossensibilizante para o tratamento do câncer de pele associado a Terapia Fotodinâmica. Os autores atribuíram o resultado ao efeito da alta concentração tanto de fase oleosa (20-30% ácido oleico) como de tensoativo associado a co-tensoativo (60%) como o principal fator para aumentar a penetração cutânea da PpIX na pele. Tais fatores podem perturbar a estrutura lipídica organizada do SC, rompendo a barreira da pele ou aumentando a solubilidade do princípio ativo na pele (aumento da pele/ coeficiente de partição do veículo).

Por outro lado, o efeito transdermico de fármacos encapsulados em microemulsões como sistemas de liberação podem ser encontrados em artigo de revisão (Lopes *et al.*, 2014, p.58).

### **Nanopartículas poliméricas**

Nanopartículas poliméricas são nanoestruturas esféricas com pelo menos uma dimensão na escala nanométrica, geralmente inferior a 100 nm. Os polímeros mais comuns para sua produção são policaprolactona (PCL), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA) e seu copolímero poli- láctico-co-glicólico (PLGA). Estes são conhecidos principalmente pela biocompatibilidade e biodegradabilidade através de vias metabólicas clássica, além de serem aprovados pelo FDA. (Zhang *et al.*, 2013, p.8).



**Figura 5:** Representação de nanopartícula polimérica tipo Nanocápsula e Nanoesfera.  
Fonte: adaptado de Crucho et al., 2017, p 775).

As nanopartículas poliméricas são amplamente utilizadas para incorporar princípios ativos lipofílicos e podem ser produzidas por diferentes métodos. As nanopartículas poliméricas têm propriedades únicas, como alta estabilidade, grande área superficial e alta atividade química e biológica, o que as torna promissoras para diversas aplicações em áreas como a farmacêutica, cosmética e biomédica (Anselmo & Mitragotri, 2019, p.3)

As nanopartículas poliméricas podem ser subdivididas em nanocápsulas e nanoesferas e podem ser utilizadas como sistemas de liberação cutânea de fármacos pois apresentam boa estabilidade física, aumentam a estabilidade de agentes ativos que sofrem hidrólise, oxidação e decomposição fotoquímica. A nanocápsula é caracterizada por ter um núcleo central que contém o fármaco, geralmente dissolvido em uma substância oleosa. Esse núcleo é envolto por uma camada externa, o revestimento polimérico, com função de proteger e encapsular o núcleo, garantindo sua estabilidade e proteção contra degradação. A nanoesfera, por outro lado, é uma estrutura sólida e homogênea que consiste em uma matriz de polímeros. Ao contrário da nanocápsula, a nanoesfera não possui um núcleo interno distintivo. Em vez disso, o fármaco ou a substância ativa é dispersa uniformemente na matriz da nanoesfera. A distribuição homogênea da substância ativa na matriz permite uma liberação mais controlada e previsível ao longo do tempo (Guterres, *et al.*, 2007, p.149).

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar o aumento da penetração cutânea de fármacos ou ativos cosméticos encapsulados em nanopartículas poliméricas. Dentre estes, se destacam (i) o *pequeno tamanho* da partícula que confere um contato íntimo com o estrato córneo promovendo maior tempo de permanência do ativo na pele. (ii) a penetração na pele é facilitada principalmente, devido a um *aumento de sua hidratação*, o que é ocasionada pela formação de

uma película oclusiva na superfície da pele. No geral, estes sistemas alteram as características dos fármacos encapsulados e concentrando-os nos locais desejados, aumentando a eficácia do tratamento tópico (Filon *et al.*, 2015, p. 311) (iii) interação com os lipídios da pele para mediar o transporte de substâncias através da barreira cutânea, bem como permitir a criação de depósitos de medicamentos na pele para uma liberação sustentada ou induzida por estímulos. Além disso, os nanocarregadores podem ser projetados para direcionar estruturas específicas da pele, como folículos capilares, para melhorar a eficácia do medicamento (Vogt *et al.*, 2016, p.5).

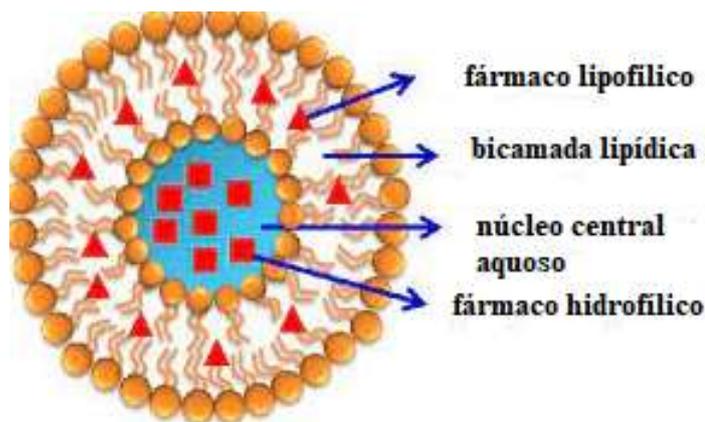
Por exemplo, filtros solares encapsulados em nanopartículas possuem maior aderência no estrato córneo, redução da toxicidade e maior intervalo de aplicação, tendo como uma das características principais a formação de uma película fina e protetora contra a radiação ultravioleta, o que confere ao produto redução nas aplicações e eficácia elevada (Santos *et al.*, 2022, p. 100709).

Outra aplicação promissora é para o encapsulamento de substâncias anticancerígenas associadas ou não a Terapia Fotodinâmica para o tratamento de câncer de pele. A barreira epidérmica ainda representa uma limitação à penetração de tais substâncias. Tais carreadores são capazes de promover a penetração de fármacos hidrofílicos e lipofílicos de forma eficaz, (os quais possuem limitada penetração na epiderme e derme) modificando os parâmetros de liberação e difusão do fármaco, comparado ao fármaco livre. Isto implica maior penetração do ativo na pele, porém baixa permeação através da pele, o que evita os efeitos sistêmicos e aumenta o efeito local ou tópico (Da Silva *et al.*, 2013; p. 1176; Da Silva *et al.*, 2021, p.102317).

Outras aplicações das nanopartículas poliméricas em doenças dermatológicas como acne, dermatite de contato, infecções fúngicas e bacterianas, e antissépticos tópicos podem ser obtidas em artigo recente de revisão (Pierre, 2022, p.5954).

## **Lipossomos**

Os lipossomos são vesículas esféricas compostas por uma bicamada lipídica que envolve uma fase aquosa interna, e esta estrutura pode encapsular fármacos hidrofílicos (no núcleo aquoso) e hidrofóbicos (na bicamada). A bicamada lipídica dos lipossomos é semelhante à membrana celular, o que lhes confere alta biocompatibilidade.



**Figura 5:** Representação da estrutura de lipossomo com fármacos lipofílico e hidrofílico encapsulados.

Fonte: adaptado de: Din *et al.*, 2017.

O principal mecanismo de como os lipossomos podem superar a barreira da pele está relacionado à sua similaridade estrutural com a bicamada lipídica do estrato córneo, de modo que os lipossomos conseguem se fundir com a camada lipídica do estrato córneo, permitindo que o fármaco encapsulado seja liberado nesta camada. Esse processo de fusão e liberação dos lipossomos na camada lipídica do estrato córneo resulta em uma maior penetração do fármaco encapsulado na pele (Pierre & dos Santos, 2011, p.609).

Estudos têm demonstrado que os lipossomos podem melhorar a penetração cutânea de diversos fármacos, incluindo anti-inflamatórios, antibióticos, antifúngicos e antivirais e de fármacos para o tratamento do câncer de pele (Da Silva *et al.*, 2022, p.6).

Assim, os lipossomos são uma opção promissora para melhorar a penetração cutânea de fármacos e podem trazer benefícios significativos para o tratamento de diversas doenças.

Para ação transdérmica de ativos encapsulados em lipossomos, um tipo especial pode ser formulado, o qual é capaz de atravessar todas as camadas da pele e atingir a circulação sistêmica. Estes são denominados *transferssomos*, estruturas flexíveis e elásticas, estruturalmente semelhante aos lipossomos convencionais, mas com uma membrana mais fluida e maleável. Isso permite que eles se adaptem e deformem facilmente ao entrar em contato com a pele. Devido à sua alta deformabilidade, os *transferssomos* podem se espalhar e penetrar nas camadas mais profundas da pele, ultrapassando as barreiras cutâneas de forma mais eficiente do que os lipossomos convencionais. Essa capacidade de deformação facilita a passagem dos *transferssomos* pelos espaços intercelulares do estrato córneo, permitindo uma maior penetração e a absorção transcutânea dos fármacos encapsulados, para serem absorvidos para a circulação sistêmica, gerando efeito transdérmico. Tal deformabilidade dos *transferssomos* é alcançada por meio da

escolha adequada de componentes lipídicos em sua formulação, como fosfolipídios de cadeia longa ou adição de tensoativos especiais (Garg *et al.*, 2017, p. 613).

### **Toxicidade associada aos sistemas nanométricos**

As nanopartículas são amplamente divididas em várias categorias, dependendo de sua morfologia, tamanho e propriedades químicas. Algumas das classes bem conhecidas de nanopartículas com base em características físicas e químicas são as *nanopartículas orgânicas* e *inorgânicas* que despertam maior interesse quando se trata de aplicações dérmicas. As nanopartículas orgânicas compreendem as poliméricas e as lipídicas, sendo consideradas materiais não tóxicos. Até o momento, as nanopartículas orgânicas têm sido amplamente utilizadas para essa finalidade no campo farmacêutico, embora sua presença no cotidiano seja menos comum em comparação às nanopartículas inorgânicas. Estas últimas são compostas por *metais e óxidos metálicos* (como alumínio, titânio, ouro, ferro, prata, zinco, cobre) sem a presença de carbono e demonstram alta estabilidade, hidrofiliabilidade e biocompatibilidade, além de serem geralmente não tóxicas. No entanto, as *nanopartículas inorgânicas* têm sido amplamente empregadas na incorporação de filtros solares. Estudos mostraram absorção cutânea de nanopartículas inorgânicas e sua capacidade de penetrar na barreira da pele, podendo ter efeitos toxicológicos, como inflamação, estresse oxidativo, danos ao DNA, alterações na expressão gênica e morte celular. No entanto, a toxicidade das nanopartículas inorgânicas depende de vários fatores, como tamanho, forma, composição química e concentração, e que mais pesquisas são necessárias para entender completamente os efeitos toxicológicos dessas partículas na pele (Saweres-Argüelles, *et al.*, 2022, p.128).

Deste modo, é fundamental considerar os desafios e as questões relacionadas à segurança e regulamentação dos nanomateriais utilizados na nanotecnologia farmacêutica. O desenvolvimento de diretrizes regulatórias e a avaliação dos possíveis efeitos tóxicos desses materiais são áreas de pesquisa e preocupação constantes. A toxicidade dos sistemas nanométricos para uso tópico é uma preocupação importante devido à possibilidade de interação dessas partículas com a pele e o potencial de absorção sistêmica. A exposição dérmica/cutânea a nanopartículas pode ocorrer no ambiente de trabalho ou por meio do consumo de produtos. Embora a absorção além da pele seja improvável, algumas partículas podem penetrar e alterar as camadas lipídicas da epiderme. As nanopartículas podem funcionar como depósito de compostos ativos e sua remoção ser dificultada. Se a barreira da pele estiver comprometida, a penetração das partículas pode ser maior. Portanto, é importante considerar os efeitos indesejáveis dependendo do tamanho das partículas e da exposição à pele (de Oliveira *et al.*, 2017, p.109).

A seguir, são discutidos alguns dos problemas relacionados à toxicidade e possíveis soluções:

1. *Potencial de absorção através da pele:* Ao aplicar sobre a pele, as partículas nanométricas têm maior capacidade de penetrar nas camadas mais profundas da pele (derme) e alcançar os seus vasos sanguíneos, o que facilitaria sua absorção sistêmica. Quando não desejada, se torna um problema que pode levar a efeitos tóxicos no organismo. Deste modo, é necessário realizar estudos de permeação cutânea *in vitro* e avaliar o risco de toxicidade sistêmica. Os sistemas de liberação nanométricos de uso tópico devem ser formulados de modo que minimizem a absorção do ativo através da pele, o que provocaria ação sistêmica (Hashempour, *et al.*, 2019, p.385). Como consequência, as partículas nanométricas podem se acumular em órgãos internos após a absorção sistêmica, o que pode levar a efeitos tóxicos. Para mitigar esse risco, é importante considerar a seleção adequada de materiais e projetar as partículas de forma que sejam facilmente eliminadas pelo organismo (biocompatíveis e biodegradáveis). Além disso, é fundamental realizar estudos de biodistribuição para compreender o destino das partículas no corpo.

2. *Reatividade química:* Algumas partículas nanométricas podem apresentar maior reatividade química devido ao aumento da relação superfície/volume. Isso pode resultar na liberação de substâncias tóxicas ou reações indesejadas com a pele. Para abordar essa questão, é necessário selecionar materiais não tóxicos e realizar estudos de estabilidade química para garantir que as partículas permaneçam intactas durante o uso tópico (Khan *et al.*, 2019, p. 927).

3. *Efeitos inflamatórios e imunológicos:* As partículas nanométricas podem desencadear respostas inflamatórias ou imunológicas indesejadas na pele, incluindo a ativação de células imunes, a secreção de citocinas e biomarcadores pró-inflamatórios. A ciclooxigenase-2 (COX-2) é um importante mediador da resposta imune induzida por nanopartículas. Isso significa que a exposição a nanopartículas pode aumentar a expressão de COX-2 em células da pele, o que pode levar a uma resposta inflamatória (Zaiter *et al.*, 2022, p.149). É essencial avaliar o potencial de toxicidade imunológica dos sistemas de liberação nanométricos por meio de estudos *in vitro* e *in vivo*. Além disso, a escolha adequada de materiais e revestimentos pode ajudar a minimizar as respostas

4. *Avaliação de segurança:* As nanopartículas podem induzir genotoxicidade na pele, o que pode levar a danos no DNA e, potencialmente, a mutações celulares. Para garantir a segurança dos sistemas de liberação nanométricos para uso tópico, é necessário realizar estudos de toxicidade aguda e crônica, bem como avaliação da genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade. Os regulamentos e diretrizes governamentais específicos para nanomateriais

devem ser seguidos, e os métodos de avaliação de segurança devem ser atualizados para abordar as características únicas das partículas nanométricas (Pal *et al.*, 2016, p.15).

É importante destacar que a toxicidade dos sistemas nanométricos para uso tópico pode ser mitigada por meio de uma abordagem abrangente, envolvendo a seleção cuidadosa de materiais, a realização de estudos de segurança adequados e a conformidade com as regulamentações pertinentes. Algumas abordagens para resolver os problemas de toxicidade dos sistemas nanométricos para uso tópico incluem:

5. *Seleção cuidadosa de materiais:* Optar por materiais nanométricos não tóxicos e biocompatíveis é fundamental. A escolha de materiais seguros e estáveis minimiza o risco de toxicidade e reações indesejadas. Os pesquisadores devem considerar fatores como biocompatibilidade, não toxicidade, renovabilidade, estabilidade, facilidade de síntese e direcionamento ao selecionar materiais para produzir nanomateriais não tóxicos e biocompatíveis na área de saúde (Kucuk *et al.*, 2023, p. 1-10).

6. *Modificação de superfície:* A modificação da superfície das partículas nanométricas pode ajudar a reduzir a toxicidade (Liu *et al.*, 2023, p.1527). Desse modo, revestimentos adequados podem melhorar a biocompatibilidade e minimizar a interação indesejada entre as partículas e a pele.

7. *Avaliação de segurança abrangente:* como já mencionado, realizar estudos de toxicidade abrangentes, incluindo avaliação da genotoxicidade, mutagenicidade e carcinogenicidade e testes *in vitro* e *in vivo* para avaliar a resposta imunológica e inflamatória dos sistemas de liberação nanométricos. (Da Silva *et al.*, 2014, p. 26-27).

8. *Otimização do tamanho e concentração:* Controlar cuidadosamente o tamanho e a concentração das partículas nanométricas nos sistemas de liberação. O tamanho e a concentração adequados podem minimizar a absorção cutânea indesejada (através da pele) e reduzir os efeitos tóxicos (Raszewska-Famielec *et al.*, 2022, p.6-8).

9. *Monitoramento pós-comercialização:* Após a comercialização de produtos contendo sistemas de liberação nanométricos, é importante monitorar continuamente sua segurança e eficácia por meio de estudos de acompanhamento e relatórios de eventos adversos. Isso permite uma avaliação contínua e a implementação de medidas corretivas, se necessário (Batista *et al.*, 2014, p. 2109).

## Perspectivas

Os sistemas de liberação nanométricos para uso tópico têm sido objeto de grande interesse e pesquisa, pelas suas vantagens na liberação de substâncias ativas à pele. O desenvolvimento constante desses sistemas pode levar ao aprimoramento da eficácia terapêutica, ou seja, podem permitir uma entrega mais eficiente de medicamentos e substâncias ativas à pele. Com o progresso contínuo na área da nanotecnologia e ciências dos materiais, é possível que os sistemas de liberação nanométricos para uso tópico sejam desenvolvidos para permitir a personalização dos tratamentos (Tiwari *et al.*, 2022, p. 23).

Os sistemas de liberação nanométricos podem ser projetados para ter propriedades multifuncionais, combinando características como liberação controlada, propriedades de proteção da pele, propriedades antibacterianas, capacidade de penetração ou propriedades de estímulo-resposta. Essa abordagem permitiria o desenvolvimento de produtos tópicos que abordam simultaneamente várias necessidades e desafios na saúde e cuidados da pele. (Xi *et al.*, 2020, p. 2913).

A sustentabilidade é um aspecto importante para o futuro dos sistemas de liberação nanométricos. Espera-se que haja uma maior ênfase no desenvolvimento de formulações com menor impacto ambiental, como o uso de materiais biodegradáveis, métodos de fabricação mais eficientes e a redução do uso de substâncias tóxicas (Paschoalino *et al.*, 2010, p. 428) .

Essas perspectivas futuras mostram o potencial promissor dos sistemas de liberação nanométricos para liberação cutânea na melhoria da eficácia dos tratamentos, personalização dos cuidados da pele e contribuição para a sustentabilidade.

## Conclusão

A utilização da nanotecnologia em formulações tópicas tem se mostrado uma abordagem promissora para melhorar a penetração de fármacos na pele. Os sistemas nanoestruturados oferecem inúmeros benefícios. Dentre os diversos sistemas nanoestruturados disponíveis, as nanopartículas (nanocápsulas, nanoesferas), micro/ nanoemulsões e lipossomas têm sido amplamente explorados. No geral, eles atuam promovendo a penetração dos fármacos na pele ou através da pele por mecanismos diversos. Esses sistemas nanoestruturados alteram os parâmetros de liberação e difusão dos fármacos, e no geral, permitem penetração cutânea mais eficiente e reduzindo a toxicidade e os efeitos sistêmicos. O risco do contato dérmico está na possibilidade de as nanopartículas atingirem a corrente sanguínea e se distribuírem no corpo. Alguns estudos

indicam que certos nanomateriais em cosméticos podem penetrar a camada externa da pele, mas não ultrapassam a parte viva (Paschoalino *et. al.*, 2010, p. 424).

No entanto, é importante ressaltar que ainda há desafios técnicos, regulatórios e de segurança a serem superados para garantir a viabilidade desses sistemas no mercado.

## Referências

ANSELMO, Aaron C.; MITRAGOTRI, Samir. Nanoparticles in the clinic: An update. **Bioengineering & translational medicine**, v. 4, n. 3, p. e10143, 2019.

ANTON, Nicolas; VANDAMME, Thierry F. Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences. **Pharmaceutical research**, v. 28, p. 978-985, 2011.

BARUA, Sutapa; MITRAGOTRI, Samir. Challenges associated with penetration of nanoparticles across cell and tissue barriers: a review of current status and future prospects. **Nano today**, v. 9, n. 2, p. 223-243, 2014.

BATISTA, Ariane de Jesus Sousa; PEPE, Vera Lúcia Edais. Os desafios da nanotecnologia para a vigilância sanitária de medicamentos. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 2105-2114, 2014.

BAVELONI, F. G., Riccio, B. V., Di Filippo, L. D., Fernandes, M. A., Meneguim, A. B., & Chorilli, M. Nanotechnology-based drug delivery systems as potential for skin application: a review. **Current Medicinal Chemistry**, v. 28, n. 16, p. 3216-3248, 2021.

BENSON, H. A., Grice, J. E., Mohammed, Y., Namjoshi, S., & Roberts, M. S. Topical and transdermal drug delivery: from simple potions to smart technologies. **Current drug delivery**, v. 16, n. 5, p. 444-460, 2019.

CHEREDDY, K. K., Her, C. H., Comune, M., Moia, C., Lopes, A., Porporato, P. E., ... & Prétat, V. PLGA nanoparticles loaded with host defense peptide LL37 promote wound healing. **Journal of Controlled Release**, v. 194, p. 138-147, 2014.

CRUCHO, Carina IC; BARROS, Maria Teresa. Polymeric nanoparticles: A study on the preparation variables and characterization methods. **Materials Science and Engineering: C**, v. 80, p. 771-784, 2017.

DA SILVA, C. L., Del Ciampo, J. O., Rossetti, F. C., Bentley, M. V., & Pierre, M. B. Improved *in vitro* and *in vivo* cutaneous delivery of protoporphyrin IX from PLGA-based nanoparticles. **Photochemistry and photobiology**, v. 89, n. 5, p. 1176-1184, 2013.

DA SILVA, L.H., Viana, A. R., Baldissera, M. D., Nascimento, K., Sagrillo, M. R., & Luchese, C. Revisão bibliográfica sobre relações entre nanomateriais, toxicidade e avaliação de riscos: a emergência da nanotoxicologia. **Disciplinarum Scientia Saúde**, v. 15, n. 1, p. 19-30, 2014.

DA SILVA, D. B., da Silva, C. L., Davanzo, N. N., da Silva Souza, R., Correa, R. J., Tedesco, A. C., & Pierre, M. B. R. Protoporphyrin IX (PpIX) loaded PLGA nanoparticles for topical Photodynamic Therapy of melanoma cells. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, v. 35, p. 102317, 2021.

DA SILVA MENDES, Ana Victória *et al.* Utilização de lipossomas no diagnóstico e tratamento do câncer de pele não melanoma: uma revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 10, p. e435111032984-e435111032984, 2022.

DE OLIVEIRA, André Luiz Meira; NUNES, Leandro Berti; DE ROLT, Carlos Roberto. Nanosseguença na Prática. Um guia para análise da segurança de empresas, laboratórios e consumidores que utilizam a nanotecnologia. Editora Fundação CERTI. <http://www.redemtnanoagro.com.br/wp-content/uploads/2018/08/livro-nanosseguranca-2017.pdf>. Acesso em 12/06/2023.

Din, F. U., Aman, W., Ullah, I., Qureshi, O. S., Mustapha, O., Shafique, S., & Zeb, A. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. **International journal of nanomedicine**, p. 7291-7309, 2017.

FIGUEIRAS, Ana Rita Ramalho; COIMBRA, André Brito; VEIGA, Francisco José Baptista. Nanotecnologia na saúde: aplicações e perspectivas. **Boletim Informativo Geum**, v. 5, n. 2, p. 14, 2014.

FILON, F. L., Mauro, M., Adami, G., Bovenzi, M., & Crosera, M Nanoparticles skin absorption: New aspects for a safety profile evaluation. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 72, n. 2, p. 310-322, 2015.

GARG, V., Singh, H., Bimbrawh, S., Kumar Singh, S., Gulati, M., Vaidya, Y., & Kaur, P. Ethosomes and transfersomes: Principles, perspectives and practices. **Current drug delivery**, v. 14, n. 5, p. 613-633, 2017.

GOLUBOVIC-LIAKOPOULOS, Nevenka; SIMON, Sanford R.; SHAH, Bhavdeep. Nanotechnology use with cosmeceuticals. In: **Seminars in cutaneous medicine and surgery**. WB Saunders, 2011. p. 176-180.

GUTERRES, Sílvia S.; ALVES, Marta P.; POHLMANN, Adriana R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug target insights**, v. 2, p.117739280700200002, 2007.

HASHEMPOUR, S., Ghanbarzadeh, S., Maibach, H. I., Ghorbani, M., & Hamishehkar, H. Skin toxicity of topically applied nanoparticles. **Therapeutic Delivery**, v. 10, n. 6, p. 383-396, 2019.

JIN, C., Wang, K., Oppong-Gyebi, A., & Hu, J. Application of nanotechnology in cancer diagnosis and therapy-a mini-review. **International Journal of Medical Sciences**, v. 17, n. 18, p. 2964, 2020.

KARADZOVSKA, D., Brooks, J. D., Monteiro-Riviere, N. A., & Riviere, J. E Predicting skin permeability from complex vehicles. **Advanced drug delivery reviews**, v. 65, n. 2, p. 265-277, 2013.

KHAN, Ibrahim; SAEED, Khalid; KHAN, Idrees. Nanoparticles: Properties, applications and toxicities. **Arabian journal of chemistry**, v. 12, n. 7, p. 908-931, 2019.

KUČUK, N., Primožič, M., Knez, Ž., & Leitgeb, M. Sustainable Biodegradable Biopolymer Based Nanoparticles for Healthcare Applications. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 4, p. 3188, 2023.

LEE, C. K., Uchida, T., Kitagawa, K., Yagi, A., Kim, N. S., & Goto, S. Skin permeability of various drugs with different lipophilicity. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 83, n. 4, p. 562-565, 1994.

LEITE, Paula Ângela de Souza Marinho; MIGUEL, Nadia Campos de Oliveira; PIERRE, Maria Bernadete Riemma. Microemulsions Improve Topical Protoporphyrin IX (PpIX) Delivery for Photodynamic Therapy of Skin Cancer. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 59, p. e21920, 2023.

LIU, L., Zhao, W., Ma, Q., Gao, Y., Wang, W., Zhang, X., & Sun, Y. Functional nano-systems for transdermal drug delivery and skin therapy. **Nanoscale Advances**, v. 5, n. 6, p. 1527-1558, 2023.

LOPES, Luciana B. Overcoming the cutaneous barrier with microemulsions. **Pharmaceutics**, v. 6, n. 1, p. 52-77, 2014.

MCCLEMENTS, David Julian. Nanoemulsions versus microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft matter**, v. 8, n. 6, p. 1719-1729, 2012.

MENON, Gopinathan K.; CLEARY, Gary W.; LANE, Majella E. The structure and function of the stratum corneum. **International journal of pharmaceutics**, v. 435, n. 1, p. 3-9, 2012.

MUZZALUPO, Rita; TAVANO, Lorena. Niosomal drug delivery for transdermal targeting: recent advances. **Research and reports in transdermal drug delivery**, p. 23-33, 2015.

NASTITI, C. M., Ponto, T., Abd, E., Grice, J. E., Benson, H. A., & Roberts, M. S Topical nano and microemulsions for skin delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 37, 2017.

OLIVEIRA, Andressa Mendes Bittencourt; DE SOUZA LIMA, Bruna Soares. NANOMEDICINA: APLICACAOES NO DIAGNOSTICO E TRATAMENTO DO CANCER. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 12, n. 1, p. 84-101, 2021.

PAL, A., Alam, S., Mittal, S., Arjaria, N., Shankar, J., Kumar, M., & Ansari, K. M .UVB irradiation-enhanced zinc oxide nanoparticles-induced DNA damage and cell death in mouse skin. **Mutation Research/Genetic Toxicology And Environmental Mutagenesis**, v. 807, p. 15-24, 2016.

PASCHOALINO, Matheus P.; MARCONE, Glauciene PS; JARDIM, Wilson F. Os nanomateriais e a questão ambiental. **Química Nova**, v. 33, p. 421-430, 2010.

PIERRE, M. B. R. Current Applications and Benefits of Polymeric Nanocarriers for the Management of Skin Disorders. **Current Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 38, p. 5949-5964, 2022.

PIERRE, M. B. R; DOS SANTOS MIRANDA COSTA, Irina. Liposomal systems as drug delivery vehicles for dermal and transdermal applications. **Archives of dermatological research**, v. 303, p. 607-621, 2011.

PROW, T. W., Grice, J. E., Lin, L. L., Faye, R., Butler, M., Becker, W., & Roberts, M. S Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 63, n. 6, p. 470-491, 2011.

RAJKUMAR, J., Chandan, N., Lio, P., & Shi, V The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair. **Skin Pharmacology and Physiology**, 2023.

RASZEWSKA-FAMIELEC, Magdalena; FLIEGER, Jolanta. Nanoparticles for Topical Application in the Treatment of Skin Dysfunctions—An Overview of Dermo-Cosmetic and Dermatological Products. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 24, p. 15980, 2022.

SABBAGH, Farzaneh; KIM, Beom Soo. Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. **Journal of controlled release**, v. 341, p. 132-146, 2022.

SANTOS, A. C., Marto, J., Cha-Cha, R., Martins, A. M., Pereira-Silva, M., Ribeiro, H. M., & Veiga, F. Nanotechnology-based sunscreens—a review. **Materials Today Chemistry**, v. 23, p. 100709, 2022.

SAWERES-ARGÜELLES, C., Ramirez-Novillo, I., Vergara-Barberan, M., Carrasco-Correa, E. J., Lerma-García, M. J., & Simó-Alfonso, E. F Skin absorption of inorganic nanoparticles and their toxicity: a review. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, 2022.

SILVA, J. A. D., Apolinário, A. C., Souza, M. S. R., Damasceno, B. D. L., & Medeiros, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas básica e aplicada**, v. 31, n. 3, 2010.

SOUTO, E. B., Cano, A., Martins-Gomes, C., Coutinho, T. E., Zielińska, A., & Silva, A. M. Microemulsions and nanoemulsions in skin drug delivery. **Bioengineering**, v. 9, n. 4, p. 158, 2022.

TIWARI, N., Osorio-Blanco, E. R., Sonzogni, A., Esporrín-Ubieto, D., Wang, H., & Calderón, M. Nanocarriers for skin applications: where do we stand?. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 61, n. 3, p. e202107960, 2022.

VAN SMEDEN, J., Janssens, M., Gooris, G. S., & Bouwstra, J The important role of stratum corneum lipids for the cutaneous barrier function. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids**, v. 1841, n. 3, p. 295-313, 2014.

VOGT, A., Wischke, C., Neffe, A. T., Ma, N., Alexiev, U., & Lendlein, A. Nanocarriers for drug delivery into and through the skin—do existing technologies match clinical challenges? **Journal of Controlled Release**, v. 242, p. 3-15, 2016.

XI, Y., Ge, J., Wang, M., Chen, M., Niu, W., Cheng, W., & Lei, B. Bioactive anti-inflammatory, antibacterial, antioxidative silicon-based nanofibrous dressing enables cutaneous tumor photothermo-chemo therapy and infection-induced wound healing. **Acs Nano**, v. 14, n. 3, p. 2904-2916, 2020.

WRIGHT, Paul FA. Potential risks and benefits of nanotechnology: perceptions of risk in sunscreens. **The Medical Journal of Australia**, v. 204, n. 10, p. 369-370, 2016.

ZAITER, T., Cornu, R., El Basset, W., Martin, H., Diab, M., & Béduneau, A. Toxicity assessment of nanoparticles in contact with the skin. **Journal of Nanoparticle Research**, v. 24, n. 7, p. 149, 2022.

ZHANG, Z., Tsai, P. C., Ramezanli, T., & Michniak-Kohn, B. B Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases. Wiley **Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology**, v. 5, n. 3, p. 205-218, 2013.

ZOABI, Amani; TOUITOU, Elka; MARGULIS, Katherine. Recent advances in nanomaterials for dermal and transdermal applications. **Colloids and Interfaces**, v. 5, n. 1, p. 18, 2021.

Recebido em 19/06/2023 – Aprovado em 20/10/2023