

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60





Universidade de Brasília

**Reitora
Vice-Reitor**

Márcia Abrahão Moura
Enrique Huelva

EDITORA



UnB

Diretora


Germana Henriques Pereira

Conselho editorial

Germana Henriques Pereira (Presidente)
Fernando César Lima Leite
Ana Flávia Magalhães Pinto
Andrey Rosenthal Schlee
César Lignelli
Gabriela Neves Delgado
Guilherme Sales Soares de Azevedo Melo
Liliane de Almeida Maia
Mônica Celeida Rabelo Nogueira
Roberto Brandão Cavalcanti
Sely Maria de Souza Costa

GRAZIELLA ANSELMO JOANITTI
PAULO CÉSAR DE MORAIS E
RICARDO BENTES DE AZEVEDO (ORG.)

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

EDITORA
UnB 60 

Coordenação de produção editorial

Preparação e revisão

Diagramação

Equipe editorial

Marília Carolina de Moraes Florindo

Gabriela Artemis

Bruno Ribeiro Soares

© 2022 Editora Universidade de Brasília

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília

Centro de Vivência, Bloco A - 2ª etapa, 1ª andar

Campus Darcy Ribeiro, Asa Norte, Brasília/DF

CEP: 70910-900

Site: www.editora.unb.br

E-mail: contato.editora@unb.br

Todos os direitos reservados.

Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito da Editora.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Biblioteca Central da Universidade de Brasília - BCE/UNB)

N186 Nanotecnologia : considerações em materiais, saúde e meio ambiente / Graziella Anselmo Joanitti, Paulo César de Moraes e Ricardo Bentes de Azevedo (organizadores). – Brasília : Editora Universidade de Brasília, 2022.
517 p.

ISBN 978-65-5846-109-8 .

1. Nanomedicina. 2. Nanotecnologia. 3. Nanociência. 4. Materiais nanoestruturados. I. Joanitti, Graziella Anselmo (org.). II. Moraes, Paulo César de (org.). III. Azevedo, Ricardo Bentes de (org.).

CDU 57:61

Rhuama Barbosa do Carmo - CRB 1/3060



Associação Brasileira
das Editoras Universitárias

Sumário

Introdução	7
-------------------------	----------

PARTE I

MATERIAIS - SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DE NANOESTRUTURAS

Capítulo 1	11
-------------------------	-----------

Nanopartículas de ouro: métodos clássicos de obtenção e caracterização

Claire N. Lunardi, Fellipy S. Rocha e Anderson J. Gomes
Universidade de Brasília

Capítulo 2	45
-------------------------	-----------

Nanoemulsões: preparação, características e estabilidade

Lucas C. Silva, Leonardo O. B. Silva e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 3	77
-------------------------	-----------

Lipossomas e suas aplicações

Jaqueline R. Da Silva, Jaqueline V. Oliveira e Victor Hugo S Araujo
Universidade de Brasília

Capítulo 4	101
-------------------------	------------

Síntese verde de nanomateriais

Luciano P. Silva, Beatriz S. Carvalho, Cíntia C. Bonatto, Júlia M. Pupe,
Tatiane M. Pereira e Thalita F. Araujo
EMBRAPA, Universidade de Brasília e Tecsinapse

Capítulo 5	174
-------------------------	------------

Microscopia eletrônica de transmissão e de varredura como ferramentas de caracterização de nanossistemas

Tatiane Oliveira dos Santos e Renata Montenegro Igo
Universidade Federal de Goiás e Universidade Positivo

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

Capítulo 6	220
-------------------------	------------

Aplicações da nanotecnologia em câncer

Marcela G. Landim, Alicia S. Ombredane e Graziella A. Joanitti
Universidade de Brasília

Capítulo 7	266
Magneto-hipertermia aplicada ao tratamento do câncer	
Ailton Sousa-Junior, Harley Rodrigues, Marcus Carrião, Elisângela Silveira-Lacerda e Andris Bakuzis	
<i>Universidade Federal de Goiás e Instituto Federal de Goiás</i>	
Capítulo 8	308
Aplicações da nanotecnologia em tratamentos antivirais	
Andréia C. Pinheiro, Beatriz C. A. O. Faria, Patrícia L. Costa, Marília F. Calmon e Graziella A. Joanitti	
<i>Universidade de Brasília e Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”</i>	
Capítulo 9	356
Nanotecnologia aplicada para tratamentos de cicatrização e regeneração tecidual	
Marcella L. B. Carneiro, Glécia V. S. Luz, Christian R. Q. Quijia, Thamís F. Santana, Luna A. N. de Carvalho e Lourdes M. Brasil	
<i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 10	402
Aplicação oftalmológica da nanotecnologia	
Maíra N. Pereira, Marcílio Cunha-Filho, Tais Gratieri e Guilherme M. Gelfuso	
<i>Universidade de Brasília</i>	
Capítulo 11	436
Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas	
Patrícia Mazureki Campos, Fabíola Silva Garcia Praça e Marcelo Henrique Kravicz	
<i>Universidade Estadual de Ponta Grossa, Universidade de São Paulo e Universidade de Milano-Bicocca</i>	
<hr/>	
PARTE III	
MEIO AMBIENTE	
Capítulo 12	479
Nanotecnologias para descontaminação de águas	
Alex Fabiano Cortez Campos	
<i>Universidade de Brasília</i>	
Conclusão	513
Sobre os Organizadores	516

PARTE II

APLICAÇÕES EM SAÚDE

CAPÍTULO 11

Aplicações da nanotecnologia em desordens e patologias cutâneas

Patrícia Mazureki Campos^{1,*}; Fabíola Silva Garcia Praça²; Marcelo Henrique Kravicz^{2,3}

Introdução

A via tópica é uma rota alternativa para veiculação de substâncias pela pele e produção de efeitos local e sistêmico com diminuição dos efeitos colaterais relacionados às outras vias de administração. Dessa forma, desperta grande interesse para tratamento de doenças cutâneas, o que, por meio dos nanocarreadores (NCs), têm sido alcançados resultados satisfatórios e promissores, principalmente, relacionados à sobreposição da barreira cutânea¹. A aplicação da nanotecnologia comparada com as formulações convencionais oferece vantagens de aumento de solubilidade, proteção contra degradação, aumento da difusão e retenção cutâneas das substâncias carreadas, sendo que podem ser veiculadas substâncias de baixa massa molecular ou macromoléculas de naturezas hidrofílica ou lipofílica².

1. Faculdade de Farmácia, Universidade Estadual de Ponta Grossa, Brasil.

2. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil.

3. Escola de Medicina e Cirurgia, Universidade de Milano-Bicocca, 20854 Monza, Italia.

*E-mail: patimazureki@hotmail.com

A característica de transporte aumentado de substâncias através/na pele pode ser atribuída ao tamanho nanométrico e ao acúmulo de NCs em estruturas cutâneas, como depressões/reentrâncias do estrato córneo, folículos pilosos e aberturas das glândulas sudoríparas écrinas, bem como é atribuída à interação dos NCs com tais estruturas, criando um sistema reservatório, o que favorece saturação localizada da substância carreada com liberação sustentada na pele^{3,4}. Pode ser afirmado que micelas, lipossomas, microemulsão, nanoemulsão e nanocarreadores lipídicos provocam aumento de penetração cutânea e se desintegram, enquanto que nanocarreadores poliméricos permanecem intactos por um tempo mais prolongado, e, em função da composição química, promovem diferentes cinéticas de liberação na pele^{2,5}.

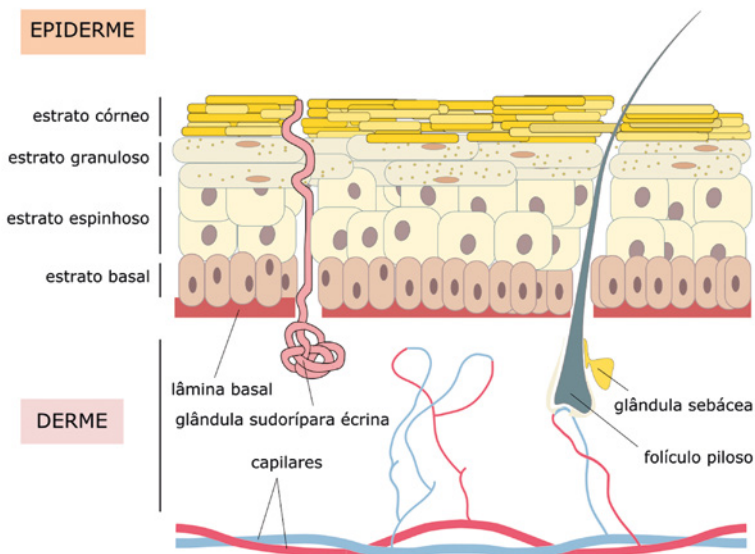
Os NCs têm sido extensamente aplicados em diversas áreas, como: terapêutica, diagnóstica, profilática e cosmética. Eles podem ser direcionados para: tratamento superficial, atingir locais específicos na pele, imunização, promotores de penetração cutânea ou associados com métodos físicos; sendo considerados seguros e eficazes por meio de um desenvolvimento racional. Diversos estudos exemplificam as suas aplicações *in vitro* e *in vivo* relacionadas com as desordens cutâneas, como câncer de pele, psoríase, infecções e inflamações cutâneas, dentre outras^{4,6}.

Dessa forma, abordamos, neste capítulo, os principais aspectos da pele e a interação/relação dos NCs com a barreira cutânea. E, ainda, trazemos a atenção para a aplicação e estudos reportados na literatura que utilizaram tais NCs para tratamento ou intervenção nas desordens e patologias da pele com veiculação por vias de administração tópica e transdérmica.

2. A pele como barreira à penetração de moléculas

A pele humana, também chamada de tecido cutâneo, é o maior órgão do corpo humano e tem papel de barreira essencial entre o organismo e o ambiente externo, atuando na proteção do corpo contra a perda de água e íons, a penetração de micro-organismo e outras moléculas, além de auxiliar no controle de temperatura e na função de reparo⁷. Cobrindo cerca de 2 m² e compreendendo 10% da massa corporal total, o tecido cutâneo é composto por camadas distintas com diferentes composições e propriedades, como ilustrado na **Figura 1**.

Figura 1: Esquema ilustrativo da pele humana



Fonte: elaborado pelos autores.

A epiderme (EP) é a camada mais externa da pele, composta por diferentes estratos de queratinócitos em diversos graus de diferenciação, melanócitos (produção de melanina), células de Merkel (percepção

sensorial) e células de Langerhans (função imunológica). A EP está subdividida em estratos: córneo, translúcido, granuloso e basal⁸. Além disso, é um tecido dinâmico, autorrenovável, no qual a perda das células da superfície do estrato córneo (descamação) é equilibrada pelo crescimento celular na EP inferior (estrato basal). O estrato córneo é a camada mais superficial da EP e mede, aproximadamente, de 10 a 20 micrômetros de espessura. Geralmente, o estrato córneo é constituído de 15 a 30 camadas de células mortas anucleadas, achatadas e ricas em queratina (corneócitos) dispostas em uma matriz lipídica⁹. É uma camada seca e morta que ajuda a evitar a penetração de micro-organismos e a desidratação dos tecidos subjacentes, além de fornecer uma proteção mecânica contra a abrasão para as camadas subjacentes mais delicadas. Os corneócitos nessa camada são descartados periodicamente e são substituídos pelas células advindas do estrato granuloso que são empurradas para cima⁹.

O estrato translúcido é caracterizado como o estrato mais liso e translúcido da EP, composto por células ricas em proteínas lipídicas, as quais fornecem a essas células a aparência translúcida. Esse estrato é exclusivo das regiões das mãos e dos pés. Localizada entre o estrato granuloso e o estrato córneo, os queratinócitos que compõem esse estrato estão mortos e achatados¹⁰. O estrato granuloso é constituído por aproximadamente 3 a 5 camadas de células mais planas, que possuem grande quantidade de proteína acumulada em grânulos lamelares no interior das células, fornecendo um aspecto mais denso para essa camada celular de aparência granulosa devido a novas alterações nos queratinócitos, que foram empurrados do estrato espinhoso¹¹.

O estrato espinhoso é constituído de 8 a 10 camadas de queratinócitos oriundos da divisão celular no estrato basal. Células de Langerhans, que podem fagocitar bactérias, partículas estranhas e células danificadas, são encontradas entre os queratinócitos dessa camada. Os queratinócitos no estrato espinhoso iniciam a síntese de queratina e liberam um glicolípido repelente à água que ajuda a prevenir a perda de água do corpo, tornando a pele relativamente impermeável. À medi-

da que novos queratinócitos são produzidos no topo do estrato basal, os queratinócitos do estrato espinhoso são empurrados para o estrato granuloso¹⁰.

O estrato basal é a camada mais profunda da EP que repousa sobre a lâmina basal, acima da derme. Também chamado de estrato germinativo de geração dos queratinócitos. É nessa camada que os melanócitos produzem a melanina e as células de Merkel atuam como receptores responsáveis por estimular os nervos sensoriais. Ainda, a maioria das desordens cutâneas é originada nessa camada epitelial¹². O estrato basal é composto por camada única de queratinócitos, que estão constantemente em mitose para produzir novas células. À medida que novas células são formadas, as células existentes são empurradas para a superfície ao longo de todo o estrato basal. Logo abaixo do estrato basal está localizada a derme⁹. A derme está inserida entre a EP e o tecido subcutâneo, sendo essa a camada mais profunda da pele, mas também a mais espessa, medindo de 1 a 4 mm. A derme tem a função de sustentar e fortalecer a EP por meio da sua composição, formada por colágeno, proteínas fibrosas de elastina e um gel interfibrilar de glicosaminoglicanos com sais. Além disso, contém vasos sanguíneos e linfáticos, nervos, glândulas sudoríparas e folículos pilosos¹¹. O tecido subcutâneo atua como isolante térmico, amortecedor e depósito de nutrientes e calor para as duas camadas superiores, a derme e a EP.

A função de proteção da pele ocorre devido às suas propriedades físico-químicas (pH, descamação) e à presença de: células imunes (células de Langerhans); melanócitos (proteção contra a radiação ultravioleta); folículos pilosos; glândulas sebáceas (produção de ácidos graxos e lisozima), dentre outras. Entretanto, apesar dessa intrincada e complexa constituição, a pele é atrativa para a administração de fármacos para tratamento de várias patologias cutâneas, as quais são difíceis de tratar por medicamentos administrados pelas vias oral ou parenteral em casos mais graves; sendo elas, acne, dermatite atópica, eczema, psoríase, infecções fúngicas, bacterianas e virais¹¹.

Para que a pele seja utilizada como uma atraente e funcional via de administração de moléculas no combate às patologias cutâneas, se faz necessário que a formulação que contém a substância seja capaz de interromper temporariamente a função barreira da pele, e assim libertar a molécula dentro do tecido cutâneo, e, em seguida, ser eliminada do organismo sem provocar efeitos adversos⁶.

Com efeito, a permeabilidade e a função barreira da pele podem ser modificadas por meio de diferentes influências externas e internas, por exemplo, influências climáticas e físicas, presença de desordens cutâneas e uso de sistemas de liberação de fármacos baseados na nanotecnologia^{13,14}.

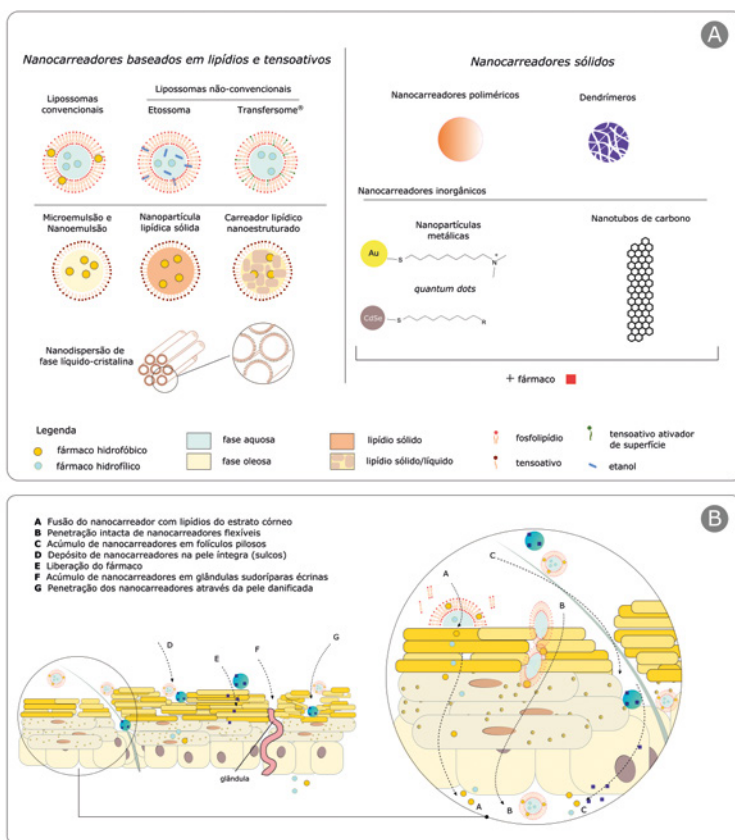
Os avanços tecnológicos nessa área do conhecimento têm estimulado com sucesso o desenvolvimento de sistemas de liberação de fármacos em nanoescala, os nanocarreadores (NCs), para aplicação na prevenção, diagnóstico e tratamento de desordens e patologia cutâneas, principalmente no que se refere ao câncer de pele, modulação e administração de vacinas, medicamentos antimicrobianos e cicatrização de feridas⁶. Em comparação com as outras vias de administração de medicamentos, a pele apresenta várias vantagens, sendo elas: entregar o fármaco diretamente no local da doença, nas células e no tecido-alvo; possibilitar quantidades menores de fármacos para produzir efeito terapêutico; aumentar a biodisponibilidade devido à eliminação do metabolismo hepático de primeira passagem, além de apresentar melhor conforto ao paciente, eliminando as administrações frequentes¹⁵.

3. Nanocarreadores X interação com a barreira cutânea

Os nanocarreadores (NCs) são partículas, em escala nanométrica, definidos como sistemas de liberação de fármacos. Em sua maioria, os NCs são à base de polímeros ou lipídios (sintéticos, semissintéticos ou naturais) com natureza biodegradável e biocompatível. Eles permitem que o fármaco atinja o tecido-alvo com maior eficácia, protegem o fármaco de degradação físico-química e/ou enzimática e, ao mesmo tempo, diminuem os efeitos adversos relacionados ao fármaco veiculado¹⁶. É suposto que os mecanismos mais prováveis de penetração sejam por meio de vias distintas: (i) a via intercelular, na qual os NCs penetraram pelos canais lipídicos entre os corneócitos até as camadas mais profundas da pele, (ii) a via intracelular, pelos corneócitos e/ou (iii) pela via dos apêndices cutâneos (folículos pilosos, glândulas sudoríparas)¹⁷.

Menciona-se que NCs compostos por lipídios e tensoativos podem liberar seu conteúdo na superfície do EC após fusão, desintegração e/ou interação dos NCs com os constituintes do EC. NCs flexíveis penetram através das vias de penetração, de forma intacta, e NCs sólidos como poliméricos, metálicos e quantum dots acumulam-se nas reentrâncias do EC, aberturas dos anexos cutâneos e folículos pilosos, liberando localmente o conteúdo veiculado. A penetração dos NCs é aumentada e com menor impedimento para as condições patológicas que provocam dano à pele e à barreira cutânea, e, por consequência, os NCs penetram livremente e intactos⁴. Um esquema ilustrativo das formas de interação dos NCs com a barreira cutânea está apresentado na **Figura 2**.

Figura 2: Esquema ilustrativo das formas de interação dos diferentes tipos de nanocarreadores (NCs) com a barreira cutânea. O esquema apresenta dois grupos de nanocarreadores, aqui denominados *nanocarreadores baseados em lipídios e tensoativos* e *nanocarreadores sólidos* (A), e tipos de interação dos dois tipos de carreadores com a pele (B)



Fonte: elaborado pelos autores.

O tamanho dos NCs também tem relação direta com a sua penetração através da pele. Como regra geral, os NCs com tamanhos ≥ 600 nm não são capazes de entregar o fármaco nas camadas mais profundas da EP. Essas nanoestruturas tendem a permanecer sobre o estrato córneo. Os NCs com tamanho ≤ 300 nm são capazes de distribuir o fármaco até

certo ponto nas camadas mais profundas da pele; no entanto, aqueles com um tamanho ≤ 70 nm mostraram deposição máxima de conteúdo em ambas as camadas epidérmicas e dérmicas com preferencial acúmulo nos apêndices cutâneos¹⁸.

Outro fator crítico no controle da taxa de penetração dos NCs é a sua composição. Dessa forma, os fatores determinantes relacionados aos NCs para a entrega de substâncias por meio deles são: i) tamanho: maior tamanho, menor penetração; ii) presença de agregação gera menor penetração; iii) forma; iv) potencial zeta; v) recobrimento de superfície ou funcionalização; vi) deformabilidade da vesícula; vii) veículo carreador dos NCs⁴. Assim sendo, NCs contendo diferentes composições químicas e em variadas concentrações estão sendo desenvolvidos com o objetivo de transpor a barreira cutânea e alguns desses exemplos serão discutidos abaixo.

3.1. Nanocarreadores lipídicos

Os NCs lipídicos que compreendem os lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS), carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN), dentre outros, são caracterizados por serem constituídos por material lipídico biodegradável, biocompatível, versátil, que são capazes de encapsular tanto substâncias solúveis em água quanto as lipofílicas¹⁹.

Os lipossomas são considerados a primeira geração de novos sistemas de liberação de fármacos e, por essa razão, têm sido amplamente estudados. Eles são estruturas vesiculares dispostas em uma ou mais bicamadas lipídicas separadas por compartimentos aquosos. Eles possuem a vantagem de possuírem composição lipídica (fosfolipídios e colesterol) semelhante à epiderme, o que lhes permite penetrar na barreira epidérmica com maior facilidade em comparação com outros sistemas de liberação. A maioria dos lipossomas convencionais administrados topicamente na pele forma um reservatório nas camadas superiores do EC, proporcionando ação superficial e localizada¹⁸. Nas últimas décadas, novos lipossomas com flexibilidade aprimorada e com promotores de penetração cutânea, devido à presença de tensoativos

e etanol em sua composição, foram desenvolvidos para aumentar a penetração cutânea dos lipossomas convencionais, dando origem a novas classes de lipossomas, ditos niossomas, transfersomas, etosomas, e outras variações²⁰.

A introdução de tensoativos biocompatíveis na composição dos lipossomas melhora as propriedades da camada córnea, reduzindo a perda de água transepidérmica, o que torna essa camada mais solta e mais permeável²¹. Por outro lado, a presença do etanol reduz o tamanho das vesículas, proporciona carga líquida de superfície negativa e maior estabilidade ao longo do tempo, com aumento de penetração nas camadas da pele^{11,22}. Assim sendo, a associação de tensoativos e etanol na composição desses lipossomas flexíveis aumenta a elasticidade e a deformabilidade das vesículas, e é capaz de modificar o EC, dando origem a uma estrutura lipídica intercelular menos compactada com consequente aumento da partição de fármaco na pele¹¹.

O mecanismo de penetração de NLS e CLN é diferente daqueles observados pelos lipossomas, de modo geral, sua aplicação tópica forma um filme lipídico sobre a pele, devido à composição com materiais de propriedades adesivas. Esse filme formado sobre a pele promove um efeito oclusivo devido à sua hidrofobicidade, assim, a perda de água da pele causada pela evaporação natural é evitada, o que leva a uma redução do empacotamento de corneócitos e a um aumento das lacunas entre os corneócitos. Portanto, o aumento da penetração do fármaco não é resultante da penetração dos NCs nas camadas mais profundas da pele, mas sim do efeito oclusivo provocado pelos NCs²³.

3.2. Nanocarreadores poliméricos

São NCs compostos por polímeros, também chamados de nanopartículas poliméricas, que foram desenvolvidos com sucesso para aplicação tópica. Em sua maioria, são formados por polímeros biodegradáveis sintéticos, como o polímero de ácido láctico (PLA), o polímero de ácido glicólico (PLG) e o seu copolímero ácido poliláctico-glicólico (PLGA) ou ainda, por polímeros naturais, como a quitosana e a gelatina¹⁵. A grande

vantagem desses polímeros na composição dos NCs é a flexibilidade estrutural, que permite alterar as propriedades físico-químicas do sistema de liberação. Por outro lado, a maior preocupação no uso desses NCs está relacionada à toxicidade elevada de polímeros catiônicos e à não biodegradabilidade²⁴.

A penetração cutânea dos NCs poliméricos até as camadas mais profundas da pele também parece ter uma relação direta com o tamanho e a composição das nanopartículas produzidas^{25–27}. Investigações recentes comprovaram, por técnica de microscopia confocal e análise de distribuição cutânea das nanopartículas compostas por agente fluorescente, que aproximadamente 50% das nanopartículas poliméricas de PLA ou PLGA com diâmetro de 200 nm acumularam nos folículos pilosos, sugerindo que, quando as nanopartículas estão em contato com a superfície da pele, elas sofrem desestabilização com liberação significativa de agente fluorescente incorporado²⁷. Além disso, foi observado que a cinética de liberação do agente fluorescente depende da sua lipofilicidade e, por isso, pode ser facilmente modulada incorporando componentes com diferentes graus de lipofilia²⁸. Esses resultados demonstram ainda que a via dos apêndices cutâneos representa uma poderosa e atrativa rota de penetração não invasiva das nanopartículas poliméricas para possíveis tratamentos de patologias cutâneas, tratamentos transdérmicos e desenvolvimento de novas vacinas²⁷. Enquanto que as nanopartículas poliméricas com tamanho de 13 nm foram capazes de penetrar livremente pelos corneócitos e se acumularem nas camadas mais profundas da pele em poucas horas após a aplicação sobre a pele¹⁵.

3.3. Microemulsões e Nanoemulsões

Dispersões de fases oleosa e aquosa estabilizadas por tensoativos são conhecidas como microemulsões e nanoemulsões, as quais são sistemas transparentes, monofásicos, opticamente isotrópicos e com estabilidade termodinâmica e cinética, respectivamente²⁹. São geralmente produzidas pela técnica de emulsificação usando recursos de alta ou baixa energia³⁰. Apesar da diferente terminologia, ambas apresentam tamanho das partículas em nanoescala de 20 nm a 200 nm. As microemulsões e as nanoemulsões são geralmente compostas por óleo, água, tensoativos e cotensoativos, sendo que a diferença está na proporção dos constituintes, em que para as microemulsões a quantidade de tensoativo é bem superior comparado com as nanoemulsões^{31,32}. O baixo teor de tensoativos das nanoemulsões oferece reduzida irritação cutânea, entretanto, ambas proporcionam grande área de superfície de contato e distribuição uniforme sobre a pele, além de boa oclusão, formação de um filme lipídico e interação dos tensoativos com constituintes cutâneos, o que favorece permeabilidade através da pele até as camadas mais profundas da EP e consequente diminuição do efeito barreira⁴. Além disso, a presença de sebo nos folículos pilosos favorece a afinidade com os componentes das nanoemulsões, facilitando a penetração/interação cutânea dessas partículas pela via transfolicular³¹.

3.4. Nanodispersões de fase líquido-cristalinas

Nanodispersões de fase líquido-cristalinas obtidas por uma mistura de monoglicerídeo, tensoativos e excesso de água são capazes de interagir com a pele e entregar o fármaco nas camadas mais profundas da EP, alcançando assim o foco das doenças cutâneas, pois associam tamanho nanométrico com a composição química que interage ativamente com a constituição cutânea. Durante as últimas décadas, nanodispersões de fase líquido-cristalinas hexagonais e cúbicas com diâmetros na faixa de 200 nm foram testadas para tratamento de câncer de pele com agente fotossensibilizante na terapia fotodinâmica³³, para tratamento da psoríase utilizando a terapia de silenciamento gênico³⁴ e outras doenças cutâneas inflamatórias na presença de ácido

lipóico³⁵, obtendo resultados promissores. Presença do fármaco nas camadas mais profundas da EP usando nanodispersão de fase hexagonal foi evidenciada quando comparada à nanodispersão de fase cúbica. Esses resultados são justificados a partir da composição no sistema obtido, uma vez que a fase hexagonal foi obtida na presença de tensoativos, ácido oleico, conhecido promotor de permeação cutânea, e diferentes quantidades de monoglicerídeo³³. Assim sendo, a taxa de permeação cutânea das nanodispersões pode ser modulada conforme sua composição química.

3.5. Nanocarreadores inorgânicos

Os diferentes NCs inorgânicos podem ser classificados como nanopartículas metálicas (de prata ou de ouro), nanopartículas baseadas em sílica e nanopartículas de óxido de ferro, dentre outras formas. Eles apresentam as características de penetração cutânea relacionadas com os diâmetros das partículas. Nanopartículas metálicas são excelentes carreadores que penetraram pela via intracelular, uma vez que são facilmente adaptadas para um tamanho desejável de 1 nm a 200 nm³⁶. A penetração dessas nanopartículas metálicas com diferentes escalas nanométricas, na ordem de aproximadamente 15, 100 e 200 nm, foi investigada e as menores nanopartículas penetraram mais profundamente no tecido cutâneo quando comparado com as de maiores diâmetros, as quais foram, principalmente, acumuladas nas camadas mais superficiais da EP³⁷. As nanopartículas de prata são bem conhecidas por seus efeitos antimicrobianos e vêm sendo amplamente utilizadas no tratamento de cicatrização de feridas cutâneas e queimaduras³⁸. No entanto, um alto grau de toxicidade foi observado para as nanopartículas de prata com presença de irritação e corrosão dérmica aguda, principalmente, quando utilizadas em tamanho muito reduzido (10 nm a 30 nm de diâmetro), sugerindo que a exposição dérmica para tamanhos de nanopartículas de prata menores pode ser mais desastrosa do que para tamanhos de nanopartículas maiores³⁹. Por outro lado, quando essas nanopartículas foram revestidas com um polímero biodegradável, o efeito citotóxico foi significativamente reduzido, podendo, assim, ser uma alternativa para o uso mais seguro das

nanopartículas de prata⁴⁰. Quando aplicado topicamente em paciente com 30% de queimaduras de profundidade mista, a toxicidade foi confirmada como reversível. Após uma semana de tratamento, foram observados efeitos de hepatotoxicidade e descoloração acinzentada do rosto do paciente. Os níveis de prata no plasma foram elevados, assim como as enzimas do fígado. Apesar disso, com o final do tratamento, tanto os sintomas clínicos como as enzimas hepáticas retornaram aos valores normais^{41,42}. As vantagens das nanopartículas metálicas estão relacionadas à sua multifuncionalidade, uma vez que estas possuem comportamento de extinção da luz visível, possibilitando o rastreamento das trajetórias das nanopartículas dentro das células cutâneas, portanto, uma excelente ferramenta de diagnóstico³⁶. Além disso, atuam como agentes de hipertermia para destruir as células cancerígenas pela sensibilidade a campos magnéticos e à radiação eletromagnética. Essa propriedade induz a hipertermia para tratamento do câncer com aplicação conjunta em imunoenensaio magnético e também como contraste de ressonância magnética⁴³.

3.6.Dendrímeros

Os dendrímeros são estruturas poliméricas sintéticas, altamente ramificadas e bem definidas, ou seja, oferecem controle sobre o grau e a geração de ramificação em sua estrutura, e, conseqüentemente, nanopartículas poliméricas com baixa polidispersão, o que é uma vantagem significativa sobre outros polímeros⁴⁴. Além disso, geram partículas em tamanho extremamente reduzido. Por exemplo, o diâmetro dos dendrímeros de poli (amido amina) (PAMAM) varia de 1 nm a 10 nm e sua penetração passiva no tecido cutâneo foi confirmada nas camadas mais profundas da pele⁴⁵. Isso pode ser atribuído ao pequeno tamanho do PAMAM e também devido a interações dos dendrímeros catiônicos e os domínios intercelulares da EP carregados negativamente. No entanto, o exato mecanismo de penetração dos dendrímeros ainda não foi totalmente estabelecido. Entende-se que os dendrímeros, por possuírem tamanho reduzido, favorecem a penetração de fármacos pela pele e, como conseqüência, possuem maior coeficiente de difusão⁴⁴.

3.7. Nanotubos de carbono

Os nanotubos de carbono são nanopartículas de carbono estáveis com potente capacidade antioxidante e efeito citoprotetor. Eles são capazes de penetrar na pele através de um mecanismo semelhante à difusão. As características hidrofóbicas dos nanotubos de carbono facilitam sua afinidade com os lipídios da pele e a penetração cutânea de macromoléculas⁴⁶. Nanotubos de carbono contendo fluoreleno nem sempre apresentam penetração cutânea de forma passiva, no entanto, com aplicação de estresse mecânico na pele, como a fricção durante um tempo predeterminado, essas nanopartículas são capazes de penetrar na EP, de forma satisfatória, para exercer seu efeito local, isso se dá devido à propriedade de condutividade do carbono⁴⁷. A grande vantagem dos nanotubos de carbono é a condutividade, o que os torna um sensor altamente sensível para biomarcadores, sendo possível o diagnóstico de infecções crônicas da pele e malignidades em um estágio inicial para posterior tratamento, portanto, considerado um agente eficaz tanto de tratamento como de diagnóstico³⁶.

4. Aplicações das nanotecnologias nas desordens e patologias cutâneas

4.1. Inflamações cutâneas

A inflamação na pele é uma das condições mais frequentes e envolve vermelhidão, inchaço, dor e calor local. Esses sintomas estão presentes em diversas afecções cutâneas que desenvolvem inflamação, como dermatites leve a mais severa, até doenças sistêmicas ou infecções generalizadas. Ainda, há inflamação cutânea em acne, psoríase, queimadura cutânea e em pele exposta à radiação ultravioleta⁴⁸. As mudanças estruturais e fisiológicas da pele inflamada podem direcionar e facilitar a aplicação de NCs, em que a integridade da função barreira e o EC estão prejudicados. O tamanho nanométrico e a grande superfície de contato dos NCs permitem maior exposição às substâncias carregadas, além de direcionamento para local específico pela aplicação

tópica e/ou em casos de funcionalização dos NCs, facilitando o acesso deles na pele para o tratamento da inflamação^{49,50}.

As aplicações tópica ou transdérmica de anti-inflamatórios geram efeitos local ou sistêmico em função do sistema de liberação empregado. A associação de diclofenaco dietilamina com curcumina foi veiculada em NCs transdérmicos em gel, baseados em polímero hidrofílico, fosfolipídio e tensoativo que propiciaram a formação de vesículas flexíveis chamadas transfersomas. Esse carreador, de forma rápida, proporcionou maior biodisponibilidade, com concentrações dos fármacos para exercer efeito anti-inflamatório superior ao produto comercializado em modelo de edema de pata. Tal efeito foi duas vezes maior, sem causar irritação cutânea⁵¹.

A penetração aumentada de moléculas anti-inflamatórias foi conseguida com a veiculação destas por meio de nanoemulsão⁵²⁻⁵⁴. A nanoemulsão contendo eugenol, substância anti-inflamatória proveniente do cravo-da-índia, exibiu potente ação do fármaco após 1 hora e meia da aplicação tópica, isso devido à característica promotora de penetração cutânea da nanoemulsão⁵⁵.

NLS contendo corticosteroides foram aplicadas topicamente com o intuito de prevenir atrofia local. Os NCs promoveram penetração aumentada em EP e derme com liberação sustentada dos corticosteroides. A natureza lipídica e o tamanho dos NCs foram decisivos para o direcionamento na pele, pela interação com os lipídios cutâneos e maior internalização cutânea dos corticosteroides carregados, revelando ser interessante para tratamento da pele inflamada⁵⁶. Ademais, a habilidade de prevenir perda de água transepidérmica, principalmente em pele inflamada, pode ser controlada pelo efeito oclusivo das NLS, que promove melhor hidratação cutânea local⁴⁹.

NCs poliméricos peguילים também foram capazes de aumentar a penetração cutânea de flurbiprofeno, e estes sem peguilação aumen-

taram a retenção cutânea após 24 horas da aplicação tópica do fármaco em pele humana, devido ao efeito reservatório. Em ensaios *in vivo*, os NCs poliméricos exerceram pronunciada ação anti-inflamatória quando comparada com a solução contendo flurbiprofeno, além de não provocarem irritação local no teste de Draize. Fica, portanto, evidenciada a habilidade de acúmulo e contato prolongado dos NCs poliméricos sobre a pele⁵⁷.

A funcionalização de superfície de NCs com peptídeos de penetração celular vem sendo explorada. CLN contendo corticosteroide e funcionalizado com poliarginina, de diferentes massas moleculares, foi aplicado na pele para tratamento de desordens inflamatórias. Foi verificado um aumento significativo na permeação cutânea do fármaco em camadas profundas da pele, com alcance em EP e derme, além de significativamente maior atividade anti-inflamatória⁵⁸.

4.2. Alopecia, Psoríase, Vitiligo

A alopecia é uma desordem capilar que afeta homens e mulheres de todas as idades em todo o mundo e pode levar à perda permanente de cabelo, o que traz estresse psicológico para as pessoas acometidas. A alopecia relacionada com inflamação é de difícil tratamento, pela inflamação se localizar profundamente ao redor da raiz do cabelo ou próximo da região do infundíbulo e região superior do folículo piloso. Dessa maneira, a aplicação de glicocorticoides por meio de NCs possibilita maior contato no local a ser tratado, diminuindo a frequência de aplicação tópica capilar, bem como os efeitos colaterais relacionados à atrofia cutânea⁵⁹. Um exemplo de veiculação de fármacos em NCs poliméricos demonstrou o acúmulo destes em folículos pilosos, o que direcionou as substâncias nesses anexos cutâneos. Assim, pela persistência e interação das substâncias acumuladas nos folículos pilosos, ocorre o sistema reservatório com atividade termodinâmica maximizada da substância e oportuniza entrada rápida para as camadas mais profundas da pele para o tratamento da alopecia^{59,60}.

A psoríase é uma condição crônica de natureza inflamatória autoimune, mediada pelas células T, com patogênese complexa. Manifesta-se como inflamação cutânea superficial com vermelhidão e coceira, proliferação exacerbada dos queratinócitos da EP, queratinização anômala e angiogênese. A psoríase acomete aproximadamente 5% da população mundial e se apresenta de diversas formas⁶¹. Os NCs oferecem vantagens para tratar a psoríase por melhorar a eficácia e a segurança da farmacoterapia. Muitos trabalhos têm utilizado estratégias passiva e ativa para a entrega localizada dos fármacos, envolvendo, por exemplo, lipossomas, NCs poliméricos e lipídicos, micelas poliméricas, microesferas, dentre outros. As estratégias ativas direcionam os NCs para as principais vias bioquímicas envolvidas na patogênese da psoríase, como para as citocinas e células imunológicas, com intuito de diminuir a inflamação local e suprimir o sistema imune de forma eficaz e direcionada⁶¹.

Considerando o controle da produção de citocinas envolvidas no processo inflamatório da psoríase, nanodispersões de fase líquido-cristalina, contendo siRNA (*small interfering RNA*) específico para IL-6, foram capazes de diminuir os níveis extracelulares dessa interleucina após aplicação única em modelo de epiderme reconstruída de psoríase⁶². O sinergismo de tacrolimus, imunossupressor, e curcumina, anti-inflamatório, em lipossomas diminuíram inconvenientes de baixa solubilidade e limitada penetração cutânea desses fármacos, e resultaram em melhora das características fenotípicas da pele psoriática com redução de citocinas inflamatórias (TNF-alfa, IL-17 e IL-22), quando comparado com imiquimode em modelo animal de psoríase⁶³.

Para a supressão da inflamação e hiperproliferação epidérmica, foi feita uma associação de propionato de clobetasol e calcipotriol em uma nanoemulsão, que foi capaz de penetrar em placas psoriáticas sem causar irritação cutânea⁶⁴. NCs poliméricos contendo tacrolimus, eficientemente, promoveram a entrega do imunossupressor na pele de animais com psoríase, resultando em diminuição pronunciada das características histopatológicas locais e efeito terapêutico superior,

quando comparado com a formulação comercial de tacrolimus, Protopic^{®65}.

A funcionalização de NCs foi empregada como opção de tratamento da psoríase com nanopartículas metálicas. Nanopartículas de ouro foram recobertas com uma camada hidrofílica baseada em tensoativo e metotrexato, constituindo um veículo sem toxicidade, capaz de ser internalizado pelas células e entregar o fármaco na EP e derme acometidas pela psoríase⁶⁶.

O vitiligo é uma desordem cutânea caracterizada por máculas brancas na pele com ausência de melanócitos. Afeta aproximadamente 1% da população mundial e aparece com mais frequência na face, pescoço e couro cabeludo⁶⁷. A etiologia é desconhecida, entretanto, o fator autoimune e a sensibilidade aumentada ao estresse oxidativo foram identificados⁶⁸. O tratamento está baseado em abordar a melanogênese ou o sistema imune com: substâncias clareadoras, fototerapia com psoralenos, moduladores de cálcio, inibidores de calcineurina e corticosteroides ou, ainda, terapias adjuntas com aplicação de fotoprotetores ou maquiagem para “camuflar” as áreas afetadas⁶⁷. Considerando a teoria autoimune, a produção de anticorpos voltados para a proteína transmembrana do melanócito chamada proteína relacionada à tirosinase-1 (TRP-1) e, com subsequente destruição dessa célula, foi modulada pela terapia gênica contendo siRNA-TRP-1 veiculado em nanodispersão de fase líquido-cristalina voltada para aplicação tópica, a qual diminuiu de forma significativa a expressão de TRP-1 em melanócitos⁶⁹. Ainda, tal sistema de liberação é considerado promotor de penetração cutânea por suas características intrínsecas^{70,71}.

A aplicação tópica para o tratamento do vitiligo é preferível e deve conseguir entregar as substâncias terapêuticas na pele em concentração adequada no local específico. Mais uma vez, os NCs oferecem tais vantagens e são úteis para tratar o vitiligo⁷². Uma microemulsão contendo propionato de clobetasol reteve mais fármaco nas camadas da pele devido à modificação estrutural local e ao aumento da

penetração do propionato de clobetasol, cumprindo o papel necessário para formulações de tratamento do vitiligo, bem como opção para repigmentação dessas regiões⁶⁸.

4.3. Dermatite atópica

Dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória cutânea crônica, que influencia negativamente a qualidade de vida, além de onerar o sistema de saúde em muitas dimensões⁷³. Dentre as doenças inflamatórias, a DA é a mais comum, sendo caracterizada por um intenso prurido e pele seca⁷⁴. Pacientes com DA são predispostos a doenças infecciosas cutâneas e sistêmicas⁷³, visto que ocorre uma disfunção da barreira cutânea causando ressecamento, irritação e aumento da permeabilidade a agentes irritantes, alérgenos e patógenos⁷⁵. Ainda, estão associadas comorbidades à DA como asma, rinite alérgica, alergia a alimentos, doenças cardiovasculares e desordens psiquiátricas⁷³, como ansiedade e depressão⁷⁶.

Estratégias para o tratamento da DA incluem amenizar a doença com hidratação e restauração da barreira cutânea com o uso de emolientes, bem como utilizar anti-inflamatórios por meio de administrações tópica ou sistêmica⁷⁴.

Autores relatam em seu estudo com nanopartículas de sílica em modelo de DA provocada pelo alérgeno *Dermatophagoides pteronyssi* que estas podem penetrar na barreira cutânea e induzir vários efeitos biológicos, incluindo modulação da resposta imune. Dessa forma, tais nanomateriais são estudados, especialmente, pelas relações existentes entre a estrutura, as propriedades físico-químicas e a atividade biológica, o que possibilita o delineamento de materiais seguros para serem aplicados no tratamento de DA⁷⁷. Por outro lado, foi utilizado o polímero biodegradável policaprolactona (PCL) em estudos com NCs poliméricos para liberação controlada de hidrocortisona e redução dos efeitos colaterais no tratamento da DA, pois a PCL é um excelente candidato para sistemas de liberação de longa duração por possuir alta estabilidade e degradação lenta⁷⁸.

Estruturas ramificadas de poliglicerol utilizadas em NCs poliméricos representam uma classe de nanopartículas que promovem aumento de internalização de fármacos na pele, devido ao reduzido tamanho das nanopartículas obtidas, como apresentado nos estudos reportados na literatura^{79,80}. Além disso, para estudos de penetração *in vivo* com NCs poliméricos de PLA em uma formulação tópica, um marcador foi encapsulado e foi avaliada a sua permeação em modelo animal com e sem DA. A permeação do marcador diminuiu quando as nanopartículas estavam nas formulações semissólidas, enquanto que a penetração dessas não teve mudança significativa quando estava veiculada em uma suspensão e/ou em formulação semissólida contendo as nanopartículas. Além disso, as nanopartículas não promoveram irritação veiculadas em suspensão e em formulações semissólidas⁸¹.

A utilização de nanopartículas de fulereno (C60) é uma alternativa para o tratamento de doenças inflamatórias, sendo uma ferramenta para o controle de processos inflamatórios dependentes de espécies reativas de oxigênio (EROs)⁸². Foi demonstrado por meio de modelo animal que dispersões aquosas de nanopartículas de fulereno restauraram a função da barreira cutânea, inibindo a produção de IgE, imunoglobulina específica da DA.

Os NCs inorgânicos de óxidos de titânio são utilizados amplamente em vários produtos, como no tratamento de doenças não relacionadas à pele, mas também nos casos de acne, condiloma, hiperpigmentação e na DA⁸³. Porém, tais NCs inorgânicos podem desempenhar um papel na progressão de doenças de pele e, especificamente, nos seus estudos, exacerbando os sintomas da DA⁸⁴. O tamanho das nanopartículas também deve ser levado em consideração, como observado em estudos com nanopartículas de poliestireno, no qual as nanopartículas causaram maior expressão de quimiocinas, mesmo na ausência de alérgenos, de forma proporcional aos seus tamanhos⁸⁵. Esses resultados podem estar relacionados à não biodegradabilidade dos NCs.

Relacionado às NLS, foi obtido aumento da biodisponibilidade de fármacos, bem como maior estabilidade físico-química para essas moléculas⁸⁶, como nos estudos de NLS para o encapsulamento de resveratrol voltado para o tratamento da dermatite de contato irritante⁸⁷, uma desordem gerada por contato repetitivo da pele com agentes externos⁸⁸.

Sistemas de liberação contendo nanoestruturas híbridas formadas, por exemplo, pela associação de lipídios e PCL, encapsularam o clobetasol⁸⁹. Isso resultou em uma melhor taxa de encapsulação do fármaco para liberação controlada e sustentada, além de propiciar maior eficácia *in vivo*. Outro exemplo de sistema híbrido foi proposto com CLN e prata para a obtenção de uma loção, pois a prata é considerada um ótimo agente antibacteriano, o que provocou diminuição do risco de infecções, como no caso da DA⁹⁰.

4.4. Doenças infecciosas

NCs têm sido estudados na prevenção de doenças infecciosas na pele, principalmente aquelas relacionadas à queimadura e a processos de regeneração, por demonstrarem atividade antimicrobiana contra os microrganismos resistentes dos locais de infecção. Por exemplo, nanopartículas poliméricas, nanoemulsões, lipossomas, NLS, nanopartículas magnéticas⁹¹, bem como nanocompósitos⁹².

Além disso, problemas de resistência microbiana associada ao uso de antibióticos podem ser evitados com a utilização de sistemas poliméricos nanoestruturados⁹³, pois microrganismos podem rapidamente incorporar os NCs contendo o fármaco, e subsequentemente, ocorrer a liberação no citoplasma, de forma controlada, o que aumenta a efetividade do fármaco internalizado através dos NCs⁹³.

A administração tópica de metronidazol, por meio de nanodispersões de fase líquido-cristalina associada com polietilenoimina, foi utilizada para a modulação da permeação e da atividade do fármaco frente ao *Staphylococcus aureus*, patógeno frequentemente encontrado na pele,

que pode causar infecções e até morte. Esse NC permitiu maior retenção cutânea do fármaco e, conseqüentemente, contato prolongado com a bactéria gram positiva possibilitando o tratamento de infecções cutâneas⁹⁴.

No caso do tratamento de acne, patologia oriunda de superprodução de sebo, concentração aumentada de corneócitos nos folículos pilosebáceos e contaminação por bactérias, um fármaco de escolha é a isotretinoína, que é insolúvel em água. A isotretinoína pode ser veiculada em CLN para melhorar a sua solubilidade e protegê-la da degradação pela luz, além de permitir atividade prolongada e diminuir seus efeitos irritativos sobre a pele acneica tratada⁹⁵.

O adapaleno, retinoide de segunda geração, é efetivo no tratamento e desordens cutâneas como a *acne vulgaris*. Tal retinoide foi encapsulado em NLS para aplicação tópica, o qual se acumulou na EP com redução de penetração sistêmica, conforme estudos *in vivo*⁹⁶. Em outro estudo, o mesmo fármaco foi encapsulado em NCs poliméricos, aumentando a sua solubilidade aquosa com diminuição da cristalinidade e, por meio de estudos *in vitro*, verificaram menores índices de irritação em células HaCat e pele humana reconstituída⁹⁷.

A utilização de NLS para redução de efeitos sistêmicos decorrentes da administração oral foi obtida pela encapsulação da espironolactona nesses NCs. O fármaco antiandrogênico veiculado em NLS foi utilizado no tratamento da acne para administração tópica. Em estudo clínico, foi comparada a veiculação da espironolactona em gel alcoólico e em NLS de administração tópica. Ambos os grupos tratados obtiveram melhora para as acnes leve a moderada, apesar de melhor efeito terapêutico demonstrado para as NLS. Tal efeito foi atribuído ao acúmulo das NLS em folículo pilosebáceo, com absorção aumentada e localizada da espironolactona. Além disso, o grupo tratado com as NLS obteve maiores índices de hidratação cutânea pela maior interação das NLS com as estruturas da pele e, também, devido ao efeito oclusivo⁹⁸.

Ainda devido ao acúmulo de NCs em apêndices cutâneos, sistemas micelares compostos por Pluronic® foram preparados com peróxido de benzoíla para melhorar a habilidade da formulação em penetrar em folículos pilosos. O resultado foi aumentada liberação do fármaco nesses locais, constituindo efetiva estratégia para o tratamento da acne⁹⁹.

Com o intuito de penetração cutânea superior, lipossomas deformáveis foram utilizadas para o tratamento de infecções da derme. Foi demonstrada uma penetração cinco vezes maior de compostos hidrofílicos em camadas mais profundas da pele, por meio desses NCs deformáveis, em comparação com a penetração proporcionada por lipossomas convencionais de composição lipídica semelhante¹⁰⁰.

No caso das infecções por fungos, NLS foram desenvolvidas para melhoria de atividade antifúngica da anfotericina B em *Trichophyton rubrum*. Anfotericina B teve permeação cutânea duas vezes maior quando comparada ao fármaco em dispersão, além de estabilidade aumentada a 2, 8 e 25°C por três meses. Em estudo *in vitro* de atividade antifúngica, houve zonas de inibição para as NLS que veicularam o fármaco. Estudos *in vivo* de irritação cutânea não demonstraram nenhum indício de irritação ou eritema na pele, que é característico para esse fármaco antifúngico¹⁰¹.

A griseofulvina foi estudada para aplicação tópica na forma de NLS obtidas por homogeneização de alta pressão. Foi demonstrado tempo de retenção do fármaco quatro vezes maior na epiderme quando comparada com a derme, por meio de estudos em pele de porco. Em estudos *in vitro*, o fármaco demonstrou atividade contra *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* com concentrações efetivas da ordem de microgramas¹⁰².

Em sistemas emulsionados, uma microemulsão contendo itraconazol foi estudada. Foi apresentada retenção aumentada para o itraconazol na pele após seis horas da aplicação tópica quando comparado com cremes e óleos contendo o fármaco. Por meio de estudos *in vivo* em

modelos de *Tinea pedis*, foi conseguida remissão rápida da infecção fúngica, de efeito terapêutico maior, quando comparado com as formulações comerciais contendo o itraconazol. Além de estabilidade por doze meses, sob refrigeração e em temperatura ambiente, para o fármaco em sistema microemulsionado, portanto, sendo alternativa promissora para o tratamento de infecções fúngicas superficiais¹⁰³.

4.5. Doenças parasitárias

NCs também têm sido aplicados em doenças parasitárias com intuito de diagnóstico, tratamento e vacinação. Nanopartículas de ouro funcionalizadas com anticorpo específico para *Plasmodium falciparum* provaram ser bastante sensíveis para a detecção do antígeno da malária, e a mesma sensibilidade de detecção foi alcançada com nanopartículas de poliestireno conjugadas com anticorpo IgG. Nanopartículas conjugadas com biomarcadores específicos foram utilizadas para o diagnóstico da toxoplasmose, criptosporidiose, amebíase e leishmaniose. Com o intuito de vacinação, diversos NCs foram desenvolvidos para proteção contra a degradação do material genético veiculado nas formulações das vacinas, como os poliméricos e os dendrímeros de PAMAM. Para o tratamento de doenças parasitárias, NCs poliméricos de quitosana e inorgânicos de prata foram considerados potentes terapias para a giardíase e a toxoplasmose, respectivamente, além de lipossomas para o encapsulamento de fármacos antiparasitários¹⁰⁴.

A filariose é uma doença de importância social com grande impacto econômico. É causada por um endoparasita que faz simbiose com bactérias do gênero *Wolbachia* para fertilidade e desenvolvimento dos vermes filarioides. Dessa forma, NCs biodegradáveis baseados em polianidrido veicularam doxiciclina e ivermectina para redução da carga de microfilária e extermínio dos vermes com o intuito de aumentar a adesão terapêutica e reduzir os custos de tratamento¹⁰⁵.

Na leishmaniose cutânea, é necessário efetivo tratamento para curar a infecção e as lesões com presença persistente de resposta imune e inflamatória sem deixar cicatrizes. NCs baseadas em lecitina e quitosa-

na voltadas para a derme encapsularam a β -lapachona para alcançar os macrófagos infectados. Tais NCs permitiram maior penetração cutânea e acúmulo na derme da quinona com diminuição de mediadores inflamatórios e infiltrado de neutrófilos, impedindo a progressão da lesão, apesar de nenhuma redução nas lesões contendo *Leishmania major*¹⁰⁶. Por outro lado, pela via subcutânea, NCs poliméricos de PLGA contendo doxorrubicina foram administrados para alcançar os vasos linfáticos profundos, o que provocou redução intensa da atividade filarioide¹⁰⁷.

Dessa forma, doenças negligenciadas que afetam a pele podem ser beneficiadas de terapias tópicas contendo nanotecnologia por atingirem diretamente o local da lesão com dose diminuída e menores efeitos adversos sistêmicos¹⁰⁸.

4.6. Câncer melanoma e não melanoma

Os cânceres de pele são tumores de crescimento desordenado de células anormais na pele. A maioria dos especialistas concorda que a principal causa do câncer de pele é a exposição excessiva à luz solar. Contudo, exposição repetida aos raios X e a certas substâncias químicas, bem como histórico familiar de câncer de pele, pode aumentar o risco de câncer de pele¹⁰⁹. Diferentes tipos de câncer de pele são denominados conforme seu comportamento clínico e, de um modo geral, podem ser classificados como melanoma cutâneo maligno (MCM), os quais são os mais invasivos e com característica de metástase, além do tipo não melanoma, que são os mais comuns e menos perigosos.

Os cânceres de pele do tipo não melanoma são classificados em carcinoma basocelular (CBC) e carcinoma espinocelular (CEC)¹¹⁰. Eles se encontram nas camadas da EP onde o CBC se origina, na camada mais profunda da EP, enquanto que o CEC tem origem na camada média do EP. Já o câncer de pele MCM se origina nos melanócitos, que são as células produtoras de melanina, com alto poder de disseminação¹¹¹.

Nas últimas décadas, tratamentos de cânceres de pele, tanto não melanoma como melanoma, vêm sendo propostos com sucesso devido à aplicação da nanotecnologia¹¹². Lipossomas, NLS e nanopartículas poliméricas carreando fármacos, por exemplo, doxorrubicina, cisplatina, oxaliplatina, camptotecina, dacarbazina e 5-fluorouracil, assim como porfirinas e ftalocianinas usadas na terapia fotodinâmica, demonstraram alta citotoxicidade para células tumorais e diminuídos efeitos colaterais ao paciente devido à entrega direcionada dos agentes quimioterápicos em células-alvo^{111,113,114}. Com lipossomas flexíveis, foi possível entregar maior quantidade de fármaco nas células cancerígenas quando comparado com os lipossomas convencionais e com o fármaco livre, com consequente melhoria do tratamento^{111,115}.

Os imunolipossomas, lipossomas revestidos por anticorpo específico para células cutâneas cancerígenas, também demonstraram alta eficiência de tratamento quando aplicados ao CEC³⁴. Outra alternativa eficaz para o direcionamento de lipossomas e nanopartículas poliméricas para as células cutâneas tumorais é a funcionalização de superfície com peptídeos de membrana ou transferrina¹¹⁶. Essas moléculas da funcionalização têm a capacidade de direcionar os NCs para as células tumorais, uma vez que essas células estão em constante crescimento e possuem quantidades aumentadas de marcadores celulares, funcionando, portanto, como alvo em potencial para os NCs¹¹⁷. Essa estratégia demonstrou aumento significativo na entrega de doxorrubicina e paclitaxel em ensaios *in vitro* e *in vivo*, com isso, inibindo a proliferação desordenada das células cancerígenas e o crescimento do tumor⁴³.

Outros avanços envolvem o uso dos NCs para a entrega cutânea de siRNA no tratamento do câncer de pele¹¹⁸. A terapia de silenciamento gênico atua por meio da introdução de um siRNA específico nas células tumorais, promovendo alterações na função do RNA mensageiro e, conseqüentemente, inibição da proliferação celular com diminuição do tumor¹¹⁹. Para isso, diferentes tipos de NCs estão sendo aplicados com sucesso na entrega de siRNA específicos para o câncer de pele, com diminuição do volume tumoral e número de células cancerígenas^{120,121}.

Há, ainda, os NCs mais complexos utilizados no câncer de pele, aqueles com características simultâneas de tratamento e diagnóstico, chamados teranósticos, os quais vêm sendo aplicados com nanotubos de carbono e nanopartículas metálicas na terapia de hipertermia tumoral⁴³.

5. Conclusão

Os NCs têm propiciado muitos avanços e alternativas de veiculação de moléculas terapêuticas na pele com o intuito de trazer benefícios clínicos no tratamento e diagnóstico de desordens e patologias cutâneas. A utilização dos NCs representa excelente ferramenta na evolução das formulações de aplicações tópica e transdérmica com diminuídos efeitos adversos e maior efetividade terapêutica, por propiciar maior penetração cutânea e altas concentrações das substâncias nas camadas da pele, devido à interação dos NCs com as estruturas da pele. Portanto, contribuem para maior absorção nos locais onde as patologias se localizam ou maior veiculação sistêmica, dependendo do NC empregado. Assim, futuros tratamentos e práticas diagnósticas permitirão maior precisão e menor desconforto para pacientes portadores de patologias ou desordens cutâneas aliadas aos aspectos de segurança das formulações dermatológicas contendo NCs.

6.Referências

1. WU, X.; GUY, R. H. Applications of nanoparticles in topical drug delivery and in cosmetics. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 19, n. 6, p. 371–384, 1 jan. 2009.
2. VOGT, A. et al. 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.
3. PATEL, D. et al. **Lipid Nanoparticle a Novel Carrier for Cosmetics and Topical Preparation: A Review**. *Inventi Impact: Cosmetics*, v.4, p. 141–146 , 2015.
4. ROBERTS, M. et al. Topical and cutaneous delivery using nanosystems. **Journal of Controlled Release**, v. 247, p. 86–105, 10 fev. 2017.
5. NEUBERT, R. H. H. Potentials of new nanocarriers for dermal and transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 1, p. 1–2, 2011.
6. DELOUISE, L. A. Applications of Nanotechnology in Dermatology. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 132, n. 3, p. 964–975, mar. 2012.
7. BAROLI, B. Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: Fiction or reality? **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 99, n. 1, p. 21–50, jan. 2010.
8. DEPIERI, L. V. et al. Advances in the bioanalytical study of drug delivery across the skin. **Therapeutic Delivery**, v. 6, n. 5, p. 571–594, 22 maio 2015.
9. BOLZINGER, M.-A. et al. Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, n. 3, p. 156–165, jun. 2012.

10. GOMES, A. P. A. **Nanotecnologia Aplicada ao Tratamento da Acne**. 2013. 61 f. Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias. 2013.
11. SALA, M. et al. Lipid nanocarriers as skin drug delivery systems: Properties, mechanisms of skin interactions and medical applications. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 535, n. 1–2, p. 1–17, 15 jan. 2018.
12. HUTCHESON, A. C. S.; FISHER, A. H.; LANG, P. G. Basal cell carcinomas with unusual histologic patterns. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 53, n. 5, p. 833–837, nov. 2005.
13. BOUWSTRA, J. A.; PONEC, M. The skin barrier in healthy and diseased state. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1758, n. 12, p. 2080–2095, dez. 2006.
14. NAIK, A.; KALIA, Y. N.; GUY, R. H. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. **Pharmaceutical Science & Technology Today**, v. 3, n. 9, p. 318–326, set. 2000.
15. ZHANG, Z. et al. 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, maio 2013.
16. FATTAL, E.; VAUTHIER, C. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. Vol. 2; Eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, M. Dekker, Inc. New York 1988, 494 p. v. 2, p. 671–1434, 2007.
17. ALVAREZ-ROMÁN, R. et al. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. **Journal of Controlled Release**, v. 99, n. 1, p. 53–62, set. 2004.
18. HUA, S. Lipid-based nano-delivery systems for skin delivery of drugs and bioactives. **Frontiers in Pharmacology**, v. 6, n. SEP, p. 2011–2015, 30 set. 2015.
19. BOZZUTO, G.; MOLINARI, A. Liposomes as nanomedical devices. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 975, fev. 2015.

20. AMOABEDINY, G. et al. Overview of preparation methods of polymeric and lipid-based (niosome, solid lipid, liposome) nanoparticles: A comprehensive review. **International Journal of Polymer Materials and Polymeric Biomaterials**, v. 67, n. 6, p. 383–400, 13 abr. 2018.
21. GEUSENS, B. et al. Flexible Nanosomes (SECosomes) Enable Efficient siRNA Delivery in Cultured Primary Skin Cells and in the Viable Epidermis of Ex Vivo Human Skin. **Advanced Functional Materials**, v. 20, n. 23, p. 4077–4090, 8 dez. 2010.
22. ASCENSO, A. et al. Development, characterization, and skin delivery studies of related ultradeformable vesicles: Transfersomes, ethosomes, and transethosomes. **International Journal of Nanomedicine**, v. 10, p. 5837–5851, set. 2015.
23. ZHAI, Y.; ZHAI, G. Advances in lipid-based colloid systems as drug carrier for topic delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 193, p. 90–99, nov. 2014.
24. VARKOUHI, A. K. et al. Gene silencing activity of siRNA polyplexes based on biodegradable polymers. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 77, n. 3, p. 450–457, abr. 2011.
25. ZHANG, Y.; CHAN, H. F.; LEONG, K. W. Advanced materials and processing for drug delivery: The past and the future. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 1, p. 104–120, 2013.
26. SCHNEIDER, M. et al. Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier. **Dermato-Endocrinology**, v. 1, n. 4, p. 197–206, 27 jul. 2009.
27. BAHAMONDE-NORAMBUENA, D. et al. Polymeric Nanoparticles in Dermocosmetic. **International Journal of Morphology**, v. 33, n. 4, p. 1563–1568, dez. 2015.
28. RANCAN, F. et al. Stability of polylactic acid particles and release of fluorochromes upon topical application on human skin explants. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 80, n. 1, p. 76–84, jan. 2012.

29. SHAKEEL, F. et al. Nanoemulsions as Vehicles For Transdermal Delivery of Aceclofenac. **AAPS Pharm. Sci. Tech**, v. 8, n. 4, p. 104, 2007.
30. TADROS, T. et al. Formation and stability of nano-emulsions. **Advances in Colloid and Interface Science**, v. 108–109, p. 303–318, maio 2004.
31. NASTITI, C. et al. Topical Nano and Microemulsions for Skin Delivery. **Pharmaceutics**, v. 9, n. 4, p. 37, 21 set. 2017.
32. ALIBERTI, A. L. M. et al. Ketoprofen Microemulsion for Improved Skin Delivery and *In Vivo* Anti-inflammatory Effect. **AAPS Pharm-SciTech**, v. 18, n. 7, p. 2783–2791, 3 out. 2017.
33. PRAÇA, F. S. G. et al. Liquid Crystal Nanodispersions Enable the Cutaneous Delivery of Photosensitizer for Topical PDT: Fluorescence Microscopy Study of Skin Penetration. **Current Nanoscience**, v. 8, n. 4, p. 535–540, 1 jul. 2012.
34. PETRILLI, R. et al. Liquid crystalline nanodispersions functionalized with cell-penetrating peptides for topical delivery of short-interfering RNAs: A proposal for silencing a pro-inflammatory cytokine in cutaneous diseases. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 12, n. 5, p. 1063–1075, 2016.
35. CAMPOS, P. M. **Desenvolvimento de nanopartículas de fase líquido-cristalina funcionalizadas com peptídeos de penetração celular para carreamento do ácido lipóico na pele**. 2016. 191 f. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. 2016.
36. GUPTA, S. et al. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 4, n. 4, p. 267, 2013.
37. SONAVANE, G. et al. In vitro permeation of gold nanoparticles through rat skin and rat intestine: Effect of particle size. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 65, n. 1, p. 1–10, ago. 2008.

38. KOOHI, M. K. et al. Assessment of dermal exposure and histopathologic changes of different sized nano-silver in healthy adult rabbits. **Journal of Physics: Conference Series**, v. 304, n. 1, p. 012028, 6 jul. 2011.
39. RAY, P. C.; YU, H.; FU, P. P. Toxicity and Environmental Risks of Nanomaterials: Challenges and Future Needs. **Journal of Environmental Science and Health, Part C**, v. 27, n. 1, p. 1–35, 17 fev. 2009.
40. LU, W. et al. Effect of surface coating on the toxicity of silver nanomaterials on human skin keratinocytes. **Chemical Physics Letters**, v. 487, n. 1–3, p. 92–96, fev. 2010.
41. TROP, M. et al. Silver-Coated Dressing Acticoat Caused Raised Liver Enzymes and Argyria-like Symptoms in Burn Patient. **The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care**, v. 60, n. 3, p. 648–652, mar. 2006.
42. WANG, L.; WANG, J. Skin penetration of inorganic and metallic nanoparticles. **Journal of Shanghai Jiaotong University (Science)**, v. 19, n. 6, p. 691–697, 30 dez. 2014.
43. VYAS, A. et al. Recent Nanoparticulate Approaches of Drug Delivery for Skin Cancer. **Trends in Applied Sciences Research**, v. 7, n. 8, p. 620–635, 1 ago. 2012.
44. SUN, M. et al. Dendrimer-mediated drug delivery to the skin. **Soft Matter**, v. 8, n. 16, p. 4301, 2012.
45. KÜCHLER, S. et al. Nanoparticles for skin penetration enhancement – A comparison of a dendritic core-multishell-nanotransporter and solid lipid nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 243–250, fev. 2009.
46. SIU, K. S. et al. Non-covalently functionalized single-walled carbon nanotube for topical siRNA delivery into melanoma. **Biomaterials**, v. 35, n. 10, p. 3435–3442, 2014.

47. ROUSE, J. H. Polymer-Assisted Dispersion of Single-Walled Carbon Nanotubes in Alcohols and Applicability toward Carbon Nanotube/Sol–Gel Composite Formation. **Langmuir**, v. 21, n. 3, p. 1055–1061, fev. 2005.
48. ABDEL-MOTTALEB, M. M. et al. Nanomedicine strategies for targeting skin inflammation. **Nanomedicine**, v. 9, n. 11, p. 1727–43, 2014.
49. LANDRISCINA, A.; ROSEN, J.; FRIEDMAN, A. Nanotechnology, Inflammation and the Skin Barrier: Innovative Approaches for Skin Health and Cosmesis. **Cosmetics**, v. 2, n. 2, p. 177–186, 2015.
50. RANCAN, F. et al. Drug delivery across intact and disrupted skin barrier: Identification of cell populations interacting with penetrated thermoresponsive nanogels. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 116, p. 4–11, jul. 2017.
51. CHAUDHARY, H.; KOHLI, K.; KUMAR, V. A novel nano-carrier transdermal gel against inflammation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 465, n. 1–2, p. 175–186, 2014.
52. KIM, B. S. et al. *In vitro* permeation studies of nanoemulsions containing ketoprofen as a model drug. **Drug Delivery**, v. 15, n.7, 2008.
53. SUBRAMANIAN, B. et al. Enhancement of anti-inflammatory property of aspirin in mice by a nano-emulsion preparation. **International Immunopharmacology**, v. 8, n. 11, p. 1533–1539, nov. 2008.
54. KHURANA, S.; JAIN, N. K.; BEDI, P. M. S. Nanoemulsion based gel for transdermal delivery of meloxicam: Physico-chemical, mechanistic investigation. **Life Sciences**, v. 92, n. 6–7, p. 383–392, 2013.
55. ESMAEILI, F. et al. Anti-inflammatory effects of eugenol nanoemulsion as a topical delivery system. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 21, n. 7, p. 887–893, 2 out. 2016.
56. SCHLUPP, P. et al. Drug release and skin penetration from solid lipid nanoparticles and a base cream: A systematic approach from a comparison of three glucocorticoids. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 24, n. 4, p. 199–209, 2011.

57. VEGA, E. et al. Flurbiprofen PLGA-PEG nanospheres: Role of hydroxy- β -cyclodextrin on ex vivo human skin permeation and in vivo topical anti-inflammatory efficacy. **Colloids and Surfaces B: Bio-interfaces**, v. 110, p. 339–346, 2013.
58. P. SHAH, P. et al. Enhanced skin permeation using polyarginine modified nanostructured lipid carriers. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 3, p. 735–745, 2012.
59. MATHES, C. et al. Nanocarriers for optimizing the balance between interfollicular permeation and follicular uptake of topically applied clobetasol to minimize adverse effects. **Journal of Controlled Release**, v. 223, p. 207–214, 2016.
60. LADEMANN, J. et al. Nanoparticles - An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 66, n. 2, p. 159–164, 2007.
61. RAHMAN, M. et al. Insight into the Biomarkers as the Novel Anti-Psoriatric Drug Discovery Tool: A Contemporary Viewpoint. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 9, n. 1, Volume 9 , Issue 1 , p. 48–62, 2012.
62. DEPIERI, L. V. et al. RNAi mediated IL-6 in vitro knockdown in psoriasis skin model with topical siRNA delivery system based on liquid crystalline phase. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 105, p. 50–58, 2016.
63. JAIN, A. et al. Tacrolimus and curcumin co-loaded liposphere gel: Synergistic combination towards management of psoriasis. **Journal of Controlled Release**, v. 243, p. 132–145, dez. 2016.
64. KAUR, A. et al. Nanoemulsion loaded gel for topical co-delivery of clobetasol propionate and calcipotriol in psoriasis. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 13, n. 4, p. 1473–1482, 2017.
65. GABRIEL, D. et al. Improved topical delivery of tacrolimus: A novel composite hydrogel formulation for the treatment of psoriasis. **Journal of Controlled Release**, v. 242, p. 16–24, nov. 2016.

66. BESSAR, H. et al. Functionalized gold nanoparticles for topical delivery of methotrexate for the possible treatment of psoriasis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 141, p. 141–147, 2016.
67. KATARE, O. et al. Topical treatment in vitiligo and the potential uses of new drug delivery systems. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 76, n. 3, p. 231, 2010.
68. PATEL, H. K. et al. Topical delivery of clobetasol propionate loaded microemulsion based gel for effective treatment of vitiligo: Ex vivo permeation and skin irritation studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 102, p. 86–94, 2013.
69. TOFANI, L. B. et al. In Vitro TyRP-1 Knockdown Based on siRNA Carried by Liquid Crystalline Nanodispersions: an Alternative Approach for Topical Treatment of Vitiligo. **Pharmaceutical Research**, v. 35, n. 5, p. 104, 20 maio 2018.
70. LOPES, L. B. et al. Reverse hexagonal phase nanodispersion of monoolein and oleic acid for topical delivery of peptides: *in vitro* and *in vivo* skin penetration of cyclosporin A. **Pharmaceutical Research**, v. 23, n. 6, p. 1332–1342, 2006.
71. VICENTINI, F. T. M. D. C. et al. Liquid crystalline phase nanodispersions enable skin delivery of siRNA. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 83, n. 1, p. 16–24, 2013.
72. GARG, B. J. et al. Nanosized ethosomes-based hydrogel formulations of methoxsalen for enhanced topical delivery against vitiligo: formulation optimization, *in vitro* evaluation and preclinical assessment. **Journal of Drug Targeting**, v. 24, n. 3, p. 233–246, 15 mar. 2016.
73. NØRRESLET, L. B. et al. The impact of atopic dermatitis on work life - a systematic review. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 32, n. 1, p. 23–38, jan. 2018.
74. NYGAARD, U.; VESTERGAARD, C.; DELEURAN, M. Emerging Treatment Options in Atopic Dermatitis: Systemic Therapies. **Dermatology**, v.233, n 5, p. 344 357, 2017.

75. HENDRICKS, A. J. et al. Sweat mechanisms and dysfunctions in atopic dermatitis. **Journal of Dermatological Science**, v. 89, n. 2, p. 105–111, 1 fev. 2018.
76. PANARESE, F. et al. Atopic dermatitis treatment: what's new on the horizon? **Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia**, v. 153, n. 1, p. 95–101, fev. 2018.
77. HIRAI, T. et al. Amorphous silica nanoparticles size-dependently aggravate atopic dermatitis-like skin lesions following an intradermal injection. **Particle and Fibre Toxicology**, v. 9, n. 2, 2012.
78. ROSADO, C.; SILVA, C.; REIS, C. P. Hydrocortisone-loaded poly(ϵ -caprolactone) nanoparticles for atopic dermatitis treatment. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 18, n. 3, p. 710–718, 13 jun. 2013.
79. ALNASIF, N. et al. Penetration of normal, damaged and diseased skin — An in vitro study on dendritic core–multishell nanotransporters. **Journal of Controlled Release**, v. 185, n. 1, p. 45–50, jul. 2014.
80. RADBRUCH, M. et al. Dendritic Core-Multishell Nanocarriers in Murine Models of Healthy and Atopic Skin. **Nanoscale Research Letters**, v. 12, n. 1, p. 64, 23 dez. 2017.
81. BOISGARD, A.-S. et al. Innovative drug vehicle for local treatment of inflammatory skin diseases: Ex vivo and in vivo screening of five topical formulations containing poly(lactic acid) (PLA) nanoparticles. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 116, p. 51–60, jul. 2017.
82. SHERSHAKOVA, N. et al. Anti-inflammatory effect of fullerene C60 in a mice model of atopic dermatitis. **Journal of Nanobiotechnology**, v. 14, n. 1, p. 8, 25 dez. 2016.

83. CROSER, M. et al. Titanium Dioxide Nanoparticle Penetration into the Skin and Effects on HaCaT Cells. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 12, n. 8, p. 9282–9297, 7 ago. 2015.
84. YANAGISAWA, R. et al. Titanium Dioxide Nanoparticles Aggravate Atopic Dermatitis-Like Skin Lesions in NC/Nga Mice. **Experimental Biology and Medicine**, v. 234, n. 3, p. 314–322, 1 mar. 2009.
85. YANAGISAWA, R. et al. Size Effects of Polystyrene Nanoparticles on Atopic Dermatitis-like Skin Lesions in NC/NGA Mice. **International Journal of Immunopathology and Pharmacology**, v. 23, n. 1, p. 131–141, jan. 2010.
86. ALI, H.; SINGH, S. K. Biological voyage of solid lipid nanoparticles: a proficient carrier in nanomedicine. **Therapeutic Delivery**, v. 7, n. 10, p. 691–709, 1 out. 2016.
87. SHROTRIYA, S. N.; RANPISE, N. S.; VIDHATE, B. V. Skin targeting of resveratrol utilizing solid lipid nanoparticle-engrossed gel for chemically induced irritant contact dermatitis. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 7, n. 1, p. 37–52, 2017.
88. LIN, Y.-K. et al. The Use of Therapeutic Nanoparticulate Systems for Treating Atopic Dermatitis. **Current Nanoscience**, v. 14, n. 1, p. 3–16, 22 dez. 2017.
89. FONTANA, M. C. et al. Improved efficacy in the treatment of contact dermatitis in rats by a dermatological nanomedicine containing clobetasol propionate. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, n. 2, p. 241–249, out. 2011.
90. KECK, C. M.; SCHWABE, K. Silver-Nanolipid Complex for Application to Atopic Dermatitis Skin: Rheological Characterization, *in vivo* Efficiency and Theory of Action. **Journal of Biomedical Nanotechnology**, v. 5, n. 4, p. 428–436, 1 ago. 2009.
91. MOFAZZAL JAHROMI, M. A. et al. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 123, p. 33–64, jan. 2018.

92. DíEZ-PASCUAL, A. M.; DíEZ-VICENTE, A. L. Wound Healing Bionanocomposites Based on Castor Oil Polymeric Films Reinforced with Chitosan-Modified ZnO Nanoparticles. **Biomacromolecules**, v. 16, n. 9, p. 2631–2644, 14 set. 2015.
93. ÁLVAREZ-PAINO, M.; MUÑOZ-BONILLA, A.; FERNÁNDEZ-GARCÍA, M. Antimicrobial Polymers in the Nano-World. **Nanomaterials**, v. 7, n. 2, p. 48, 22 fev. 2017.
94. VICTORELLI, F. D. et al. Metronidazole-Loaded Polyethyleneimine and Chitosan-Based Liquid Crystalline System for Treatment of Staphylococcal Skin Infections. **J Biomed Nanotechnol**, v. 14, n. 1, p. 227–237, 1 jan. 2018.
95. PATWEKAR, S. L.; PEDEWAD, S. R.; GATTANI, S. Development and evaluation of nanostructured lipid carriers-based gel of isotretinoin. **Particulate Science and Technology**, v. 36, n. 7, p. 832–843, 3 out. 2018.
96. JAIN, A. K. et al. Adapalene loaded solid lipid nanoparticles gel: An effective approach for acne treatment. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 121, p. 222–229, set. 2014.
97. RAMEZANLI, T.; ZHANG, Z.; MICHNIAK-KOHN, B. B. Development and characterization of polymeric nanoparticle-based formulation of adapalene for topical acne therapy. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 13, n. 1, p. 143–152, 2017.
98. KELIDARI, H. R. et al. Spironolactone loaded nanostructured lipid carrier gel for effective treatment of mild and moderate acne vulgaris: A randomized, double-blind, prospective trial. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 146, p. 47–53, 1 out. 2016.
99. KAHRAMAN, E. et al. Polymeric micellar nanocarriers of benzoyl peroxide as potential follicular targeting approach for acne treatment. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 146, p. 692–699, 1 out. 2016.
100. Z, V.; AM, H.; N, S.-B. (Phospho) lipid-based Nanosystems for Skin Administration. **Current Pharmaceutical Design**, v. 4192, n. 1, p. 4174–4192, 2015.

101. BUTANI, D.; YEWALE, C.; MISRA, A. Topical Amphotericin B solid lipid nanoparticles: Design and development. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 139, p. 17–24, 1 mar. 2016.
102. TAN, Y. J. et al. *In vitro* evaluation of griseofulvin loaded lipid nanoparticles for topical delivery. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 31, p. 1–10, 1 fev. 2016.
103. KUMAR, N.; SHISHU. D-optimal experimental approach for designing topical microemulsion of itraconazole: Characterization and evaluation of antifungal efficacy against a standardized Tinea pedis infection model in Wistar rats. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 67, p. 97–112, jan. 2015.
104. ABAZA, S. Applications of nanomedicine in parasitic diseases. **Parasitologists United Journal**, v. 9, n. 1, p. 1–6, 2016.
105. BINNEBOSE, A. M. et al. Polyanhydride Nanoparticle Delivery Platform Dramatically Enhances Killing of Filarial Worms. **PLoS Neglected Tropical Diseases**, v. 9, n. 10, 2015.
106. MORENO, E. et al. Assessment of β -lapachone loaded in lecithin-chitosan nanoparticles for the topical treatment of cutaneous leishmaniasis in *L. major* infected BALB/c mice. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine**, v. 11, n. 8, p. 2003–2012, 2015.
107. SINGH, Y. et al. Subcutaneously Administered Ultrafine PLGA Nanoparticles Containing Doxycycline Hydrochloride Target Lymphatic Filarial Parasites. **Molecular Pharmaceutics**, v. 13, n. 6, p. 2084–2094, 2016.
108. SIMOES, S.; GASPAR, M. C. AND M. M. Lipid-Based Nanocarriers for Cutaneous Leishmaniasis and Buruli Ulcer Management. **Current Pharmaceutical Design**, v. 22, n. 43, p. 6577–6586, 2016.
109. GUPTA, V.; TRIVEDI, P. *In vitro* and *in vivo* characterization of pharmaceutical topical nanocarriers containing anticancer drugs for skin cancer treatment. **Lipid Nanocarriers for Drug Targeting**, p. 563–627, 2018.

110. ORTHABER, K. et al. Skin Cancer and Its Treatment: Novel Treatment Approaches with Emphasis on Nanotechnology. **Journal of Nanomaterials**, v. 2017, p. 1–20, 2017.
111. DIANZANI, C. et al. Drug Delivery Nanoparticles in Skin Cancers. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–13, 2014.
112. NAVES, L. B. et al. Nanotechnology for the treatment of melanoma skin cancer. **Progress in Biomaterials**, v. 6, n. 1–2, p. 13–26, 2017.
113. HAFEEZ, A.; KAZMI, I. Dacarbazine nanoparticle topical delivery system for the treatment of melanoma. **Scientific Reports**, v. 7, n. 1, p. 16517, 28 dez. 2017.
114. BHARADWAJ, R. et al. Topical delivery of paclitaxel for treatment of skin cancer. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 9, p. 1482–1494, 4 set. 2016.
115. FANG, Y.-P. et al. Comparison of 5-aminolevulinic acid-encapsulated liposome versus ethosome for skin delivery for photodynamic therapy. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 356, n. 1–2, p. 144–152, 2008.
116. BOAKYE, C. H. A.; PATEL, K.; SINGH, M. Doxorubicin liposomes as an investigative model to study the skin permeation of nanocarriers. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 489, n. 1–2, p. 106–116, jul. 2015.
117. FU, H. et al. Tumor-Targeted Paclitaxel Delivery and Enhanced Penetration Using TAT-Decorated Liposomes Comprising Redox-Responsive Poly(Ethylene Glycol). **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 104, n. 3, p. 1160–1173, mar. 2015.
118. YOUNG, S. W. S.; STENZEL, M.; JIA-LIN, Y. Nanoparticle-siRNA: A potential cancer therapy? **Critical Reviews in Oncology/Hematology**, v. 98, p. 159–169, fev. 2016.
119. RUAN, R. et al. Topical and Targeted Delivery of siRNAs to Melanoma Cells Using a Fusion Peptide Carrier. **Scientific Reports**, v. 6, n. 1, p. 29159, 4 set. 2016.

120. VENUGANTI, V. V. K. et al. Topical gene silencing by iontophoretic delivery of an antisense oligonucleotide–dendrimer nanocomplex: the proof of concept in a skin cancer mouse model. **Nanoscale**, v. 7, n. 9, p. 3903–3914, 2015.
121. SHERWANI, M. A. et al. Dendrosome mediated topical gene silencing by PLK-1 specific siRNA: implication in treatment of skin cancer in mouse model. **RSC Advances**, v. 6, n. 8, p. 6843–6857, 2016.

SOBRE OS ORGANIZADORES



Graziella Anselmo Joanitti

Bióloga pela UnB, mestre e doutora em Biologia Animal, com ênfase em biologia celular e nanotecnologia, pela UnB; doutorado sanduíche (Northeastern University (EUA)); Profa. Assistente na UnB; credenciada no PPG em Nanociência e Nanobiotecnologia e no PPG em Ciências e Tecnologias em Saúde da UnB. É uma das pesquisadoras integrantes do INCT em Nanobiotecnologia. Atua na área de desenvolvimento de nanoestruturas baseadas em compostos naturais para aplicações biomédicas e nutracêuticas.



Paulo César de Morais

Especialista em nanomateriais; Professor Titular (UnB); Professor Emérito (UnB); Professor Visitante (HUST e AHU – China); Professor (UCB); Pesquisador CNPq-1A; Membro Sênior IEEE; Parecerista (40+); Membro de corpo editorial (7); 450+ trabalhos no WoS; 130+ palestras (20+ países); Orientador de 70+ estudantes; Coordenador de projetos nacionais (10+ instituições) e internacionais (15+ países). Bacharel em Química e Física (UnB); Mestre em Física (UnB); Doutor em Física (UFMG); Pós-doutorado (Bellcore – USA).



Ricardo Bentes de Azevedo

Biomédico pela UFPA, mestre e doutor em Biologia Celular e Tecidual pela USP-SP; pós-doutor pelo NIH (EUA). Prof. titular livre em Nanobiotecnologia pelo IB-UnB; Prof. Honorário pela Universidade de Jinan (China); bolsista de produtividade 1A do CNPq e Coordenador do INCT em Nanobiotecnologia. Possui mais de 200 artigos publicados em diferentes periódicos científicos, incluindo Nature, Biomaterials, Nanoscale, entre outros. Atua na área de Nanotecnologia aplicada a saúde humana e animal.

NANOTECNOLOGIA: CONSIDERAÇÕES EM MATERIAIS, SAÚDE E MEIO AMBIENTE

Qualquer leitor, com o mínimo de interesse em Tecnologia, não pode ficar alheio à Nanociência e Nanotecnologia (N&N), que representam importantes fronteiras do conhecimento científico e tecnológico. O traço da N&N é a transversalidade de sua atuação e o impacto que protagoniza nos dias de hoje, em franco crescimento. Este livro foi concebido e produzido para fornecer ao leitor informações básicas e aplicadas sobre a N&N. O livro destaca duas vertentes importantes da N&N: síntese e caracterização de nanomateriais e aplicações em saúde e meio ambiente. O texto não pretende cobrir todo o universo da N&N, porém inclui tópicos relevantes, organizados dos fundamentos para as aplicações, oferecendo ao leitor um marco introdutório, que por iniciativas individuais poderá se aprofundar em diferentes direções da N&N. O texto reflete parte da experiência acumulada pela rede de N&N, organizada a partir do trabalho conjunto de diferentes laboratórios e unidades acadêmicas pertencentes à Universidade de Brasília (UnB), com foco no ensino de pós-graduação, pesquisa, desenvolvimento e inovação. Esta rede foi organizada a partir do final da década de 1990, e nos anos subsequentes estendeu-se muito além da UnB, envolvendo cerca de duas dezenas de instituições parceiras no país e no exterior, coletando o saldo de quase um milhar de patentes e artigos publicados em revistas científicas indexadas e cerca de cinco centenas de orientações de alunos de pós-graduação.