

TRATAMENTO DA *Acne vulgaris* COM ENFOQUE NA NANOTECNOLOGIA: UMA BREVE REVISÃO

TREATMENT OF ACNE VULGARIS WITH FOCUS ON NANOTECHNOLOGY: A BRIEF REVIEW

ELIANAI VIEIRA TAVARES¹, TAINA SILVA DE MELO², MAGDA DALCIN FARDIM^{3*}

1. Acadêmica do curso de Farmácia do São Lucas Educacional de Ji-Paraná; 2. Acadêmica do curso de Farmácia do São Lucas Educacional de Ji-Paraná; 3. Farmacêutica, Docente do Curso de Farmácia do São Lucas Educacional de Ji-Paraná.

Rua Tarauacá, 2553, Bairro São Pedro, Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76913-569. elia.nai.vieira@hotmail.com

Recebido em xx/xx/201x. Aceito para publicação em xx/xx/201x

RESUMO

A nanotecnologia é uma ciência que manipula materiais na escala de 1-100 nanômetros, cuja atuação no campo farmacêutico se dá principalmente com o uso de nanofármacos e nanocosméticos. A *Acne vulgaris*, caracterizada como uma inflamação que atinge os folículos pilosos é uma das patologias mais beneficiadas por essa tecnologia. Dessa forma, o presente estudo objetivou descrever os principais nanocarreadores, assim como suas aplicações e vantagens na farmacoterapia da acne. A pesquisa trata-se de uma revisão bibliográfica, realizada através dos bancos de dados online PubMed, Google Acadêmico, SciELO, MEDLINE, Science Direct e outros periódicos científicos, nos idiomas português e inglês. Nesse sentido, averiguou-se que dentre os sistemas nanotecnológicos mais utilizados destacam-se: nanoemulsões, lipossomas, nanopartículas poliméricas, microemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas e carreadores lipídicos nanoestruturados. Apesar dos desafios econômicos e riscos à saúde e ao meio ambiente, esses transportadores constituem uma alternativa promissora, embora se faça necessário o desenvolvimento de novas pesquisas e legislações pertinentes, para o controle, regulamentação e prevenção de potenciais riscos provenientes da nanotecnologia.

PALAVRAS-CHAVE: Nanofármacos, Nanocosméticos, *Acne vulgaris*, Tecnologia.

ABSTRACT

Nanotechnology is a science that manipulates materials on the scale of 1-100 nanometers, whose action in the pharmaceutical field is mainly through the use of nanopharmaceuticals and nanocosmetics. *Acne vulgaris*, characterized as an inflammation that reaches the hair follicles is one of the pathologies most benefited by this technology. Thus, the present study aimed to describe the main nanocarriers, as well as their applications and advantages in acne pharmacotherapy. The research is a literature review, conducted through the online databases PubMed, Google Scholar, SciELO, MEDLINE, Science Direct and other scientific journals, in Portuguese and English. In this sense, it was found that among the most used nanotechnological systems are: nanoemulsions, liposomes, polymeric nanoparticles, microemulsions, solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carriers. Despite economic challenges and risks to health and the environment,

these carriers are a promising alternative, although further research and relevant legislation is needed to control, regulate and prevent potential risks from nanotechnology.

KEYWORDS: Nanopharmaceuticals, Nanocosmetics, *Acne vulgaris*, Technology.

1. INTRODUÇÃO

A nanotecnologia está sendo uma das áreas de maior ascensão, devido as suas vantagens, quando comparadas com métodos convencionais, ao proporcionar uma maior compreensão da constituição, efeito e o manuseio de materiais em escala reduzida, permitindo que os átomos e moléculas assumam conformações distintas^{1,2}. Originada do grego, o termo ‘nano’ significa anão, estando relacionada com medidas, onde um nanômetro representa um bilionésimo do metro ou um milionésimo de milímetros, já a palavra ‘tecnologia’ remete ao aperfeiçoamento ou surgimento de novos dispositivos, sistemas e produtos^{3,4}.

Em 1959, Richard Phillips Feynman marcou o início da nanotecnologia, ao afirmar que “Os princípios da física não falam contra a possibilidade de se manipular as coisas átomo por átomo”, ou seja, o desenvolvimento tecnológico possibilitou procedimentos com estruturas em escala nanométrica, de 1-100 nanômetros (nm)⁵.

Essa tecnologia possui uma vasta área de atuação, que inclui setores como da indústria farmacêutica, de alimentos, da informática, engenharias, dentre outros². O campo da nanotecnologia que merece destaque é o setor farmacêutico, o qual inclui os nanofármacos e nanocosméticos, através de uma farmacoterapia segura e eficaz, em relação às terapias usuais. Os benefícios advindos desses novos sistemas abrangem: maior proteção e ação do fármaco, teor constante na corrente sanguínea, liberação controlada e contínua, maior especificidade no local de ação, redução de efeitos adversos e incompatibilidades, veiculação de ativos com polaridades distintas, redução da posologia e melhor aceitação do paciente⁴.

Vale ressaltar também a sua importância no tratamento de doenças relacionadas a pele, sendo a acne a mais beneficiada frente ao uso dos

dermocosméticos⁶. Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia⁷ essa doença acomete principalmente jovens e adolescentes, podendo persistir na vida adulta, com prevalência do sexo feminino. Quando não tratada corretamente pode ocasionar lesões e cicatrizes, que afetam o psicológico do indivíduo, gerando sintomas depressivos e de baixo autoestima, até mesmo ideação suicida^{8,9}.

A *Acne vulgaris* é caracterizada como uma inflamação crônica que atinge os folículos pilosebáceos, acarretando na formação de comedões, cistos, pápulas, pústulas e nódulos. Apresenta patogenicidade complexa, que envolve o aumento da produção sebácea, processo inflamatório e colonização do folículo piloso pela bactéria *Propionibacterium acnes*. Acomete, em especial, regiões com maior proliferação seboreica, como a face, pescoço e parte superior do tronco¹⁰.

Com base no que foi relatado, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura acerca dos principais sistemas nanotecnológicos voltados para o tratamento da acne, bem como suas aplicações e vantagens.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A presente pesquisa, trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, de caráter descritivo, que visa analisar as principais aplicações da nanotecnologia para o tratamento da acne. O levantamento bibliográfico foi realizado utilizando artigos, monografias, dissertações e trabalhos de conclusão de curso, no idioma português e inglês, através dos bancos de dados online: US National Library of Medicine National Institute of Health (PubMed), Google Acadêmico, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Science Direct e outros periódicos científicos. Os trabalhos utilizados totalizaram 64 documentos compreendidos, principalmente, entre os anos de 2014 a 2019, por meio dos seguintes descritores: Inovação tecnológica, tratamento da acne, doenças da pele e nanopartículas.

3. DESENVOLVIMENTO

Fisiopatologia da acne

Os folículos sebáceos, presentes na epiderme sofrem hiperqueratinização pela ação dos hormônios androgênicos, provocando elevada produção de sebo excretada pelas glândulas sebáceas e posterior colonização da *Propionibacterium acnes*. Essa bactéria gram-positiva, comumente encontrada na pele possui enzimas, conhecidas como lipases, que lisam os triglicerídeos do sebo retido ocasionando o processo inflamatório¹¹. A sucessão dos eventos relatados pode ser identificada na Figura 1.

Dentre as condições para o desenvolvimento desta patologia destaca-se a síndrome dos ovários policísticos, precedente familiar, síndromes endócrinas, elevada concentração de testosterona, uso de

contraceptivos androgênicos e em alguns distúrbios raros, como a síndrome de Apert^{12,11}.

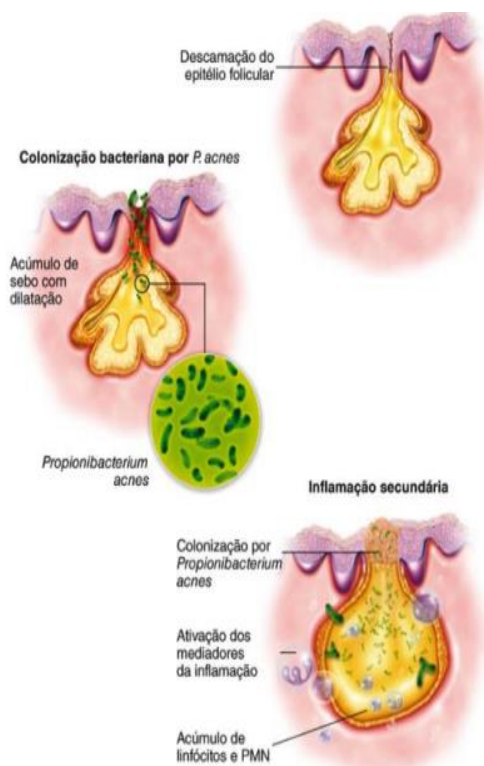


Figura 1: Fatores desencadeantes da acne. **Fonte:** Farkuh, 2015¹³.

Pode ser classificada em inflamatória e não inflamatória e dividida em graus, segundo o aspecto da lesão¹³:

Grau I: Apresenta comedões e sem processo inflamatório.

Grau II: Além de comedões, há pápulas, pústulas e presença da inflamação.

Grau III: Predomínio de nódulos e cistos.

Grau IV: É a forma mais abrupta, denominada de conglobata, com observação de múltiplos abscessos.

O diagnóstico clínico se inicia com uma anamnese acerca do histórico familiar, com informações sobre o ciclo menstrual, uso de medicamentos e andrógenos. Além disso, também é realizado o exame físico, onde se avalia o grau e dimensão da lesão, enquanto que os exames laboratoriais são incomuns, sendo realizados apenas quando há desconfiança de alguma síndrome metabólica^{12,11}.

Terapias convencionais

As diferentes formas farmacêuticas e recursos estéticos apresentadas no mercado permitem uma diversidade de tratamentos para acne. Para a sua escolha deve ser levado em consideração o aspecto da pele e o grau da lesão, sendo mais eficaz quando tratado precocemente²⁰. Associações medicamentosas também são realizadas, utilizando mecanismos variados para as inúmeras causas relacionadas com a patologia. Uma combinação geralmente empregada no início da terapia é o uso de antibacterianos com retinóides tópicos, a exemplo o peróxido de benzofila¹⁴.

Os fármacos tópicos e sistêmicos comumente utilizadas para o tratamento da acne estão relacionadas na tabela.

Tabela 1. Fármacos usais da terapia antiacneica

Tópicos	Sistêmicos
Retinóides Ácido retinóico ¹⁴ Adapaleno ¹⁴ Tazaroteno ¹⁴	Terapêutica Hormonal Espironolactona ¹⁵ Contraceptivos orais: Levonorgestrel + etinilestradiol ¹⁶ Acetato de ciproterona + etinilestradiol ¹⁶ Drospirenona + etinilestradiol ¹⁶ Etinilestradiol + desosgestrel ¹⁶
Antibióticos Tetraciclina ¹⁶ Azitromicina ¹⁶ Doxiciclina ¹⁷ Limeciclina ¹⁷	
Peróxido de Benzoíla ¹⁹	Retinóide Isotretinoína ¹⁷
Ácidos Azelaico ¹⁸ Glicólico ¹⁸ Salicílico ¹⁸	

Fonte: Autoria própria

Outros métodos de tratamento incluem os peelings químico e físico, limpezas de pele, eletroterapias, laserterapias, dentre outros. Estes também podem participar da prevenção, bem como o uso de protetores solares e higienização diária da pele, para controle da oleosidade²⁰.

Principais nanoterapias antiacneicas

A nanotecnologia voltada para o mercado farmacêutico otimizou a veiculação de fármacos tornando-a uma área de crescente expansão. Princípios ativos anteriormente desenvolvidos podem ser incluídos em sistemas nanoparticulados, a fim de reduzir os efeitos adversos e aumentar a sua ação²¹.

O aumento da área de superfície dessas partículas, bem como a sua oclusão facilita a penetração na pele, tendo maior estabilidade em relação aos cosméticos usuais, permitindo que tanto drogas hidrofílicas quanto hidrofóbicas possam ser transportadas por grande parte desses sistemas²².

Atualmente diversos estudos na área da nanotecnologia focados nos dermocosméticos, especificamente os produtos antiacneicos, tem auxiliado para uma melhor farmacoterapia. Dentre os tipos de nanossistemas existentes destaca-se: as nanoemulsões, lipossomas, microemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN).

Os transportadores particulados, denominados de nanoemulsões são gotículas sólidas estabilizadas por tensoativos de característica anfipática. Trata-se de uma dispersão bifásica ultrafina entre dois líquidos imiscíveis constituindo a fase interna ou descontínua e fase externa ou dispersão, compostas de água em óleo ou óleo em água. Dentre as vantagens das nanoemulsões destaca-se a melhora na palatabilidade de fármacos oleosos²³.

A nanoemulsão óleo-água de tretinoína, obtida pelo método de emulsificação de alta energia, em

comparação com a emulsão de 0,05% de tretinoína, disponível no mercado, diminuiu a quantidade de acne, bem como o número e o tamanho de porfirinas²⁴. Outro autor observou em um estudo com pacientes, que o gel de nanoemulsão de clindamicina também reduziu a intensidade da acne tanto inflamatória quanto não inflamatória, sendo mais efetivo que o gel usual²⁵. Já a formulação preparada a partir do óleo de coco e Polissorbato 80 em uma análise de liberação da isotretinoína demonstrou-se favorável seguindo o modelo cinético de ordem zero e consequentemente propiciando um efeito prolongado da droga²⁶. Por sua vez, a rifampicina veiculado nesse sistema foi efetiva contra duas espécies de bactérias isoladas da acne, *Staphylococcus aureus* e *epidermidis*²⁷. O efeito antimicrobiano também foi observado na nanoemulsão do óleo de orégano na acne induzida em camundongos, além de melhorar o processo de cicatrização²⁸.

Os lipossomas ou vesículas, um dos primeiros sistemas nanoestruturados elaborados, constituído de uma ou mais bicamada fosfolipídica com um núcleo interno aquoso, sendo o lipídio comumente utilizado a fosfatidilcolina, enquanto que o colesterol propicia rigidez a estrutura. Possui como principal característica a incorporação tanto de substâncias lipofílicas quanto hidrofílicas, além da diversificação do tamanho, propriedades e cargas do carreador durante a formulação^{29,30}.

Através do método de hidratação do filme, o lipossoma obteve tamanho reduzido, possibilitando uma melhor encapsulação da tretinoína, enquanto que a participação do dicetilfosfato foi essencial para a liberação do medicamento³¹. Com base no mesmo método, o adapaleno foi incorporado na vesícula, propiciando maior direcionamento à unidade folicular³². Já o processamento dos lipossomas pela técnica de centrifugação assimétrica dupla permite a inserção de mais um ativo, como o cloranfenicol e o peróxido de benzoíla³³. A trealose e o mio inositol, fármacos com ação indutora de autofagia cutânea e antiandrogênica respectivamente, também foram incorporados em lipossomas para a elaboração da máscara peel off, promovendo uma melhora significativa na acne feminina adulta³⁴.

De acordo com a técnica empregada, as nanopartículas poliméricas diferem-se quanto a composição e estrutura, sendo divididas em duas formas. A nanoesfera possui uma matriz polimérica, onde o fármaco encontra-se disperso, já a nanocápsula são vesículas contendo um involucro polimérico, que circunda o ativo. Essas propriedades caracterizam a forma de liberação de cada um dos tipos citados³⁵.

A administração cutânea de nanopartículas poliméricas contendo isotretinoína foi avaliada na pele de ratos e porcos, sendo observado um maior direcionamento e absorção, além da diminuição da Interleucina 6, um mediador inflamatório³⁶. De igual forma a betametasona também foi incorporada nesse nanocarreador, obtendo-se o mesmo resultado, sendo uma boa opção para doenças dérmicas³⁷. As

nanoesferas, por conseguinte, foram utilizadas para avaliar a distribuição, a liberação e a irritação do adapaleno, onde obteve-se sucesso para todas as análises³⁸. O adapaleno juntamente com a dapsona também foi veiculado através de nanocápsulas, desenvolvendo uma estratégia favorável à acne³⁹.

As microemulsões são sistemas coloidais, cujo tamanho é de 10-100 nm, em comparação com as nanoemulsões, que é acima de 400 nm. É formada pela junção de água/óleo/surfactante, exibindo caráter transparente e estabilidade termodinâmica⁴⁰.

Estudos com a isotretinoína e o tazaroteno em sistemas de microemulsão, produzidas pelo método de microemulsão espontânea, foram analisadas quanto ao perfil de permeação em pele de ratos e concluíram um aumento significativo na absorção^{41,42}. Resultado semelhante foi encontrado com o gel de dapsona em associação com o mentol⁴³. A finasterida em gel de microemulsão também foi avaliada, com base em um ensaio clínico em homens com acne leve a moderada, durante três meses, onde ao final do tratamento constatou-se redução das pápulas⁴⁴.

As NLS diferentemente das emulsões possuem sua matriz composta por um lipídio sólido em temperatura ambiente e corporal, constituindo de 5-30% da sua composição, além de água e agentes emulsificantes para aumento da estabilização^{45,46}.

O desenvolvimento de NLS contendo ácido retinóico foi formulado a partir do ácido láurico e estearilamina na fase lipídica, promovendo aumento da estabilidade e teor de incorporação na matriz⁴⁷. Já a espironolactona veiculada nesse transportador apresentou absorção e liberação dérmica de 1,6 e 4,9 vezes mais rápida respectivamente, em comparação com a espironolactona usual, demonstrando o seu potencial para o tratamento tópico da acne⁴⁸. Outro estudo com a mesma nanotecnologia confirma a

utilização pela via tópica, com outro princípio ativo, o adapaleno, incorporado no hidrogel de carbopol⁴⁹. A isotretinoína, também carregada por esse sistema nanocoloidal promoveu sua penetração pela pele de forma a diminuir a ação irritativa, graças ao aumento da superfície de contato e da capacidade de retenção da droga em pequenos reservatórios⁵⁰.

Os CLN consistem numa evolução das NLS, com vistas a aprimorar o transporte e liberação de fármacos com alta solubilidade em lipídios. A sua matriz permanece sólida em temperatura ambiente e corporal, apesar de composta pela combinação de lipídios sólidos e líquidos, tornando a sua estrutura irregular e assim facilitando o armazenamento da droga⁵¹.

A tretinoína estabilizada pelos tensoativos Tween 80, Span 60, ácido oleico e ácido esteárico introduzido no CLN, apresentados em forma de gel, obtiveram resultados positivos quanto a diminuição da irritação, prolongamento da liberação do princípio ativo e aumento do tempo de efeito⁵². O encapsulamento de ácido azelaico na matriz lipídica de palmitato de cetila e ácido linoleico no sistema de CLN, confirmaram por meio de testes em ratos, uma elevação do fármaco retido na derme, o que indica superioridade em relação a forma convencional, devido a menores efeitos colaterais⁵³. A partir da técnica de homogeneização sob alta pressão o adapaleno em gel foi inserido nos CLN, comprovando também uma melhor orientação do ativo para a epiderme⁵⁴. Outro estudo com o mesmo intuito, incorporou o ácido salicílico e obteve resultados semelhantes na entrega do fármaco na região dérmica, sendo esta uma formulação promissora quando o tensoativo apresenta um teor de 5%, em paralelo ao sistema microparticulado⁵⁵.

Os sistemas de veiculação descritos acima encontram-se ilustrados na figura 2.

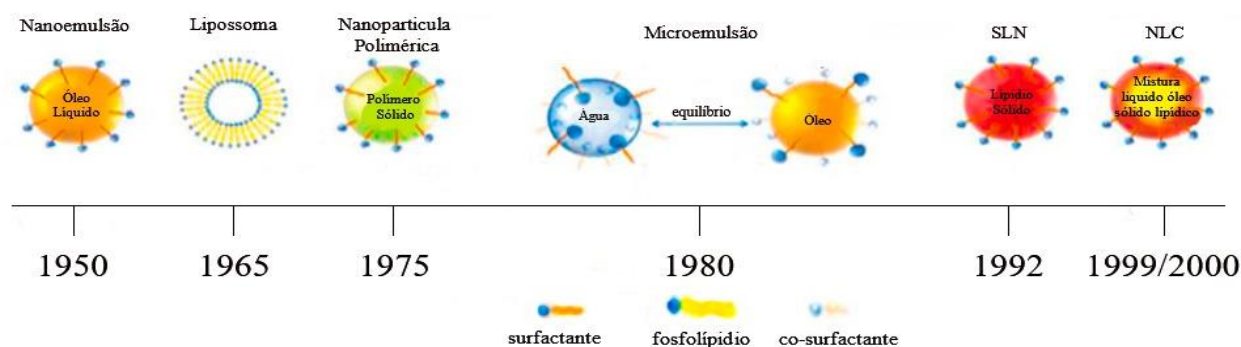


Figura 2: Ordem cronológica dos principais nanocarreadores tecnológicos. **Fonte:** Adaptado de Naseri, Valizadeh, Zakeri-Milani, 2015⁵⁶.

Riscos e aspectos regulatórios

Apesar dos benefícios advindos, os produtos nanotecnológicos ainda denotam preocupações relacionadas com a compatibilidade entre a substância a ser veiculada e o sistema de liberação, além de impactos ambientais, na saúde, na segurança e no desenvolvimento de novos estudos^{57,58}.

No âmbito da saúde os cientistas relatam a possibilidade de mortes e efeitos nocivos, tanto em humanos quanto em animais, devido a retenção desses materiais em órgãos, como o pulmão. A toxicidade também é um fator relevante para a segurança, uma vez que os testes toxicológicos habituais podem não avaliar com precisão em escala nanométrica. Na área ambiental, a agressão aos ecossistemas por meio da

disseminação e acúmulo desses nanoproductos também constituem uma fonte prejudicial à saúde humana^{57,58,59}.

Mesmo com a disponibilidade de nanofármacos antiacneicos no mercado, o custo-benefício representa um impasse, que limita o acesso à população, já que para a obtenção de patentes as indústrias necessitam dispor de um gasto elevado^{60,57}. Dessa forma, ações preventivas em todos os estágios da produção e comercialização são essenciais para a previsão de riscos. Com vistas a minimizar esses danos, países como os Estados Unidos e da União Europeia traçaram planos para melhorar ou aplicação de novas legislações no âmbito da nanotecnologia⁶¹.

De modo geral, as leis que regem esses aspectos são inespecíficas, sendo o registro dos mesmos realizados de acordo com as Agências Sanitárias de cada país. No Brasil, cada produto é analisado individualmente, seja ele um cosmético, alimento, medicamento, entre outros, sem considerar a adição de um componente derivado da nanotecnologia⁶¹.

Um dos primeiros eventos acerca da nanotecnologia e seus efeitos sobre o meio ambiente e a sociedade, decorrentes da utilização de nanomateriais, foram discutidos no Parlamento dos Estados Unidos, através do Ato Nacional de Iniciativas de Emendas sobre Nanotecnologias de 2008⁶². Já as definições de nanoproducto e nanotecnologia foram melhor descritas pela Lei da Comunidade Comum Européia nº 2011/696/EU⁶³.

Em 2013, através do Projeto Europeu NANoREG a nanotecnologia foi regulamentada a nível internacional, a fim de viabilizar estudos na área. A entrada do Brasil, em 2014, nesse projeto, promoveu recursos para a segurança do setor ambiental e da população exposta⁶¹. Além disso, existem atualmente, três Projetos de Lei (PL) no país, sendo as principais: PL 5133/2013, que trata sobre os rótulos empregados em produtos nanotecnológicos; PL 6741/2013, que regulamenta a Política Nacional de Nanotecnologia abrangendo desde a pesquisa até o descarte dos seus resíduos e o PL 880/2019, o qual constitui um marco para a nanotecnologia e materiais avançados, que dentre os seus objetivos inclui a capacitação científica e tecnológica^{59,64}. Portanto, mediante as dificuldades regulatórias no Brasil, o país tem se adequado a partir da flexibilidade das leis já existentes⁵⁹.

4. CONCLUSÃO

A *Acne vulgaris* constitui uma das principais patologias dérmicas, que além de sintomas físicos também desencadeia sintomas psicológicos, cuja prevalência é maior entre jovens e adolescentes.

Dada a gravidade do exposto, a revisão bibliográfica abordou os principais sistemas nanotecnológicos aplicados ao tratamento da acne, que possibilitam uma liberação controlada, especificidade ao local de ação e menos efeitos adversos dos fármacos. Apesar dos estudos citados terem obtido resultados favoráveis, ainda é uma tecnologia

considerada recente e que necessita de novas pesquisas a fim de garantir a segurança da saúde humana e do meio ambiente.

Sendo uma alternativa promissora para veiculação de fármacos antiacneicos, se faz necessário legislações mais específicas para o controle, regulamentação e prevenção de potenciais riscos provenientes da nanotecnologia.

REFERÊNCIAS

- [1] Canavez MJM. O uso da nanotecnologia nas empresas: Um estudo de caso no setor de cosméticos. [Dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2011.
- [2] Maynard AD. Nanotechnology: A Research Strategy for Addressing Risk. PEN; 2006.
- [3] Stylios GK, Giannoudis PV, Wan T. Applications of nanotechnologies in medical practice. *Injury, Int. J. Care Injured* 2005; 36S, S6-S13.
- [4] Marques IR. Novos Sistemas Terapêuticos Nanotecnológicos. [monografia] Porto: Faculdade de Ciências da Saúde; 2009.
- [5] Martins P. Nanotecnologia e meio ambiente para uma sociedade sustentável. *Estud. Soc.* 2009; 17(34):293-311.
- [6] Gomes APA. Nanotecnologia aplicada ao tratamento da acne. [dissertação] Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2013.
- [7] Sociedade Brasileira de Dermatologia. Acne. [Acesso 12 jul. 2019]. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/acne/23/>
- [8] Figueiredo A, Massa A, Picoto A, *et al.* Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares. *Rev Port Clin Geral* 2011; 27:59-65.
- [9] Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1998; 139: 846-850.
- [10] Zhang J, Shen Y, Wang T, *et al.* Prevalence of Acne Vulgaris in Chinese Adolescents and Adults: A Community-based Study of 17,345 Subjects in Six Cities. *Acta Dermato Venereologica*, 2012; 92:40-44.
- [11] Bonetto DVS, Ribeiro H, Ribas M, *et al.* Acne na adolescência. *Adolescência & Saúde* 2004; 1(2).
- [12] Andrea L, Zaenglein MD. Acne Vulgaris. *The New England Journal of Medicine*. 2018; 379:1343-52.
- [13] Farkuh L. Estudo e desenvolvimento de lipossomas com potencial para aplicação em base cosmética. [dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo; 2015.
- [14] Vinhal DC, Roberth AO, Ortence VOP, *et al.* Terapia Retinóide na acne vulgar. *Revista Eletrônica de Farmácia* 2014; XI (3):80-101.
- [15] Roque M, Tostes AC, Valle M, *et al.* Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31 (12):917-21.
- [16] Azevedo IA, Baldassin G, Silva JRBV, *et al.* Estudo retrospectivo sobre a prevalência do uso de contraceptivos orais e de medicamentos convencionais

- no tratamento da acne inflamatória. *Revista Científica UMC* 2017; 2(2).
- [17] Nast A, Dréno B, Bettoli V, *et al.* European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne – update 2016 – short version. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2016; 30 (8):1261-1268.
- [18] Figueiredo A, Massa A, Picoto A, *et al.* Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte II: Tratamento tópico, sistêmico e cirúrgico, tratamento da acne na grávida, algoritmo terapêutico. *Rev Port Clin Geral* 2011; 27: 66-76.
- [19] Neto EMR, Barros KBNT, Junior FJG, *et al.* Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. *Boletim Informativo Geum* 2015; 6 (3):59-66.
- [20] Deuschle VCKN, Hansen D, Giacomolli CMH, Reis G. Caracterização das lesões e tratamentos utilizadas na acne. *Revista Interdisciplinar de Ensino, Pesquisa e Extensão* 2015; 3 (1).
- [21] Moreira JRL. A nanotecnologia na liberação controlada de fármacos no tratamento do câncer de mama. [monografia] Brasília: Faculdade de Ceilândia; 2013.
- [22] Kaul S, Gulati N, Verma D, *et al.* Role of Nanotechnology in Cosmeceuticals: A Review of Recent Advances. *Journal of Pharmaceutics* 2018; 19 pages.
- [23] Jaiswal M, Dudhe R, Sharma PK. Nanoemulsion: na advanced mode of drug delivery system. *3 Biotech* 2015; 5:123-127.
- [24] Sabouri M, Samadi A, Ahmad Nasrollahi S, *et al.* Tretinoin Loaded Nanoemulsion for Acne Vulgaris: Fabrication, Physicochemical and Clinical Efficacy Assessments. *Skin Pharmacology and Physiology* 2018; 31:316-323.
- [25] Bhavsar B, Choksi B, Sanmukhani J, *et al.* Clindamycin 1% Nano-emulsion Gel Formulation for the Treatment of Acne Vulgaris: Results of a Randomized, Active Controlled, Multicentre, Phase IV Clinical Trial. *J Clin Diagn Res* 2014; 8(8).
- [26] Miastkowska M, Sikora E, Ogonowski J, *et al.* The kinetic study of isotretinoin release from nanoemulsion. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 2016; 510:63-68.
- [27] Begum K, Sarker A, Shimu IJ, *et al.* Characterization of Nanoemulsion Prepared from Self-emulsifying Rifampicin and its Antibacterial Effect on *Staphylococcus aureus* and *Stap. Epidermidis* Isolated from Acne. *Dhaka University Journal of Pharmaceutical Sciences* 2015; 14 (2):171-177.
- [28] Taleb MH, Abdeltawab NF, Shamma RN, *et al.* *Origanum vulgare* L. Essential Oil as a Potential Anti-Acne Topical Nanoemulsion – In Vitro Study. *Molecules* 2018; 23 (9):2164.
- [29] Farkuh L. Estudo e desenvolvimento de lipossomas com potencial para aplicação em base cosmética. [dissertação] São Paulo: Universidade de São Paulo; 2016.
- [30] Parrinha ARG. Novas Tendências em Cosmética Anti-Envelhecimento. [dissertação] Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2014.
- [31] Rahman SA, Abdelmalak NS, Badawi A, *et al.* Tretinoin-loaded liposomal formulations: from lab to comparative clinical study in acne patients. *Drug Delivery* 2015; 23:1184-1193.
- [32] Kumar V, Banga AK. Intradermal and follicular delivery of adapalene liposomes. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016; 42 (6):871-879.
- [33] Ingebritsen SG, Skalko-Basnet N, Jacobsen de AC, *et al.* Successful co-encapsulation of benzoyl peroxide and chloramphenicol in liposomes by a novel manufacturing method – dual asymmetric centrifugation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 97:192-199.
- [34] Fabbrocini G, Capasso C, Donnarumma M, *et al.* A peel-off facial mask comprising myoinositol and trehalose-loaded liposomes improves adult female acne by reducing local hyperandrogenism and activating autophagy. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2017; 16 (4):480-484.
- [35] Urrejola MC, Soto LV, Zumarán CC, *et al.* Sistemas de Nanopartículas Poliméricas II: Estructura, Métodos de Elaboración, Características, Propiedades, Biofuncionalización y Tecnologías de Auto-Ensamblaje Capa por Capa (Layer-by-Layer Self Assembly). *International Journal of Morphology* 2018; 36(4): 1463-1471.
- [36] Ogunjimi AT. Potencial de nanopartículas poliméricas de Delonix contendo isotretinoína para o tratamento da acne. [tese] Ribeirão Preto: Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto; 2018.
- [37] Silva CO, Rijo P, Molpeceres J, *et al.* Polymeric nanoparticles modified with fatty acids encapsulating betamethasone for anti-inflammatory treatment. *International Journal of Pharmaceutics* 2015; 493:(1-2): 271-284.
- [38] Ramezanli T, Zhang Z, Michniak-Kohn BB. Development and characterization of polymeric nanoparticle-based formulation of adapalene for topical acne therapy. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 2017; 13 (1):143-152.
- [39] Toigo RLP. Desenvolvimento tecnológico e controle de qualidade de nanopartículas contendo adapaleno e dapsona para aplicação cutânea. [tese] Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2015.
- [40] Callender SP, Mathews JA, Kobornyk K, *et al.* Microemulsion utility in pharmaceuticals: Implications for multi-drug delivery. *International Journal of Pharmaceutics* 2017; 526 (1-2):425-442.
- [41] Patel MR, Patel RB, Parikh JR, *et al.* Novel isotretinoin microemulsion-based gel for targeted topical therapy of acne: formulation consideration, skin retention and skin irritation studies. *Applied Nanoscience* 2016; 6(4): 539-553.
- [42] Patel MR, Patel RB, Parikh JR, *et al.* Formulation consideration and skin retention study of microemulsion containing tazarotene for targeted therapy of acne. *Journal of Pharmaceutical Investigation* 2016; 46 (1):55-66.
- [43] Beheshti-Mall L, Shafaroodi H, Jafariazar Z, *et al.* A novel hydrogel-thickened microemulsion of dapsona for acne treatment: Development, characterization, physicochemical stability and *ex vivo* permeation studies. *Marmara Pharmaceutical Journal* 2018; 22(2): 267-276.
- [44] Khodaeini E, Shokri J, Amirnia M, *et al.* Study the effect of finasteride microemulsion gel on the treatment of men with mild to moderate acne. *The Journal of Urmia University of Medical Sciences* 2018; 29(8): 585-592.
- [45] Galvão JG. Desenvolvimento de formulação cosmética contendo carreadores lipídicos nanoestruturados à base de manteiga de *Ouratea sp.*: Uma estratégia nanotecnológica para o aumento da hidratação cutânea. [dissertação] São Cristóvão: Universidade Federal de

- Sergipe; 2015.
- [46] Silva AC, Amaral MH, Lobo JMS, *et al.* Lipid Nanoparticles for the Delivery of Biopharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Biotechnology* 2015; 16 (4).
- [47] Silva EL. Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas sólidas contendo ácido retinóico e ácido láurico para o tratamento tópico da acne vulgaris. [dissertação] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2011.
- [48] Kelidari HR, Saeedi M, Akbari J, *et al.* Formulation optimization and *in vitro* skin penetration of spirinolactone loaded solid lipid nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2015; 128: 473-479.
- [49] Jain AK, Jain A, Garg NK, *et al.* Adapalene Loaded Solid Lipid Nanoparticles Gel: An Effective Approach for Acne Treatment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2014; 121:222-229.
- [50] Raza K, Singh B, Singal P, *et al.* Systematically optimized biocompatible isotretinoin-loaded solid lipid nanoparticles (SLNs) for topical treatment of acne. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 2013; 105:67-74.
- [51] Silva FLO. Carreadores lipídicos nanoestruturados contendo benzidazol como estratégia para aumentar a eficácia no tratamento da doença de Chagas. [dissertação] Diamantina: Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri; 2019.
- [52] Ghate, VM, Lewis AS, Prabhu P, *et al.* Nanostructured lipid carriers for the topical delivery of tretinoin. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2016; 108:253-261.
- [53] Kumari S, Pandita D, Poonia N, *et al.* Nanostructured Lipid Carriers for Topical Delivery of An Anti-Acne Drug: Characterization and *ex vivo* Evaluation. *Pharmaceutical Nanotechnology* 2015; 3 (2):122-133.
- [54] Jain A, Garg NK, Jain A, *et al.* A synergistic approach of adapalene-loaded nanostructured lipid carriers, and vitamin C co-administration for treating acne. *Drug Development and Industrial Pharmacy* 2016; 42.
- [55] Kovács A, Berkó S, Csánvi E, *et al.* Development of nanostructured lipid carriers containing salicylic acid of nanostructured lipid carriers containing salicylic acid for dermal use based on the Quality by Design method. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2017; 99:246-247.
- [56] Naseri N, Valizadeh H, Zakeri-Milani P. Solid Lipid Nanoparticle and Nanostructured Lipid Carriers: Structure, Preparation and Application. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* 2015; 5 (3):305-313.
- [57] Gonçalves JC. Nanotecnologia aplicada à pele. [dissertação] Lisboa: Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias; 2014.
- [58] John F, Sargent Jr. The National Nanotechnology Initiative: Overview, Reauthorization, and Appropriations Issues. Congressional Research Service. (CRS) Report for Congress – Prepared for Members and Committees of Congress 2014.
- [59] Ferreira AP, Sant'Anna LS. A Nanotecnologia e a Questão da sua Regulação no Brasil: Impactos à Saúde e ao Ambiente. *UNIANDRADE* 2015; 16 (3):119-128.
- [60] Fernandes MSRSM. Nanotecnologia na dermofarmácia: Aplicação ao tratamento da acne. [dissertação] Algarve: Universidade do Algarve; 2016.
- [61] Nolasco LG, Santos N. Avanços nanotecnológicos e os desafios regulamentares. *Rev. Fac. Direito UFMG* 2017; (71): 375-420.
- [62] Piscopo MR, Kniess CT, Biancolino CA, *et al.* O setor brasileiro de nanotecnologia: Oportunidades e desafios. *Revista de Negócios* 2014; 19 (4):43-63.
- [63] European Commission, 'Commission recommendation of 18 October on the definition of nanomaterial (2011/696/EU)', *Official Journal of the European Union*, L 275 2011: 38-40.
- [64] Senado Federal. Institui o Marco Legal da Nanotecnologia e Materiais Avançados; dispõe sobre estímulos ao desenvolvimento científico, à pesquisa, à capacitação científica e tecnológica e à inovação nanotecnológica; altera as Leis nº 10.973, de 2 de dezembro de 2004, e nº 8.666, de 21 de junho de 1993; e dá outras providências. Projeto de Lei nº 880, de 2019.