

Aplicação de nanotecnologia na hidratação cutânea com ácido hialurônico

application of nanotechnology in skin hydration with hyaluronic acid

Marcella Yasmin Peixoto da Costa– Graduanda Curso de Bacharelado em Estética e Cosmética do Centro Senac -Santo Amaro.

Márcia Freire dos Reis Gorny– Profa. Doutora do Curso de Bacharelado em Estética e Cosmética do Centro Senac -Santo Amaro.

Felipe Scholz Ramos. – Prof. Mestre do Curso de Bacharelado em Estética e Cosmética do Centro Senac -Santo Amaro.

Isabella Tereza Ferro Barbosa– Profa. Pós-doc do Curso de Bacharelado em Estética e Cosmética do Centro Senac -Santo Amaro

RESUMO

A hidratação cutânea trata-se do sistema de agentes higroscópicos e lipídicos que juntos retêm a água na pele, e é um fator de extrema importância quando se trata da saúde da mesma. Uma série de fatores estão relacionados com o grau de hidratação da pele como a produção dos lipídeos lamelares, os excretados pela glândula sebácea e o fator de hidratação natural, essas substâncias equilibram a velocidade da perda de água transepidermal e a retenção hídrica necessária para uma pele saudável. Um dos componentes auxiliador na produção do NMF (*Natural Moisturizing Factor*), é o ácido hialurônico, um glicosaminoglicano, e possui a capacidade hidrosfópica de reter em até 1000 vezes o seu peso em água, por este motivo tem sido amplamente utilizado pela indústria cosmética a fim de potencializar a eficácia dos hidratantes. Porém, trata-se de uma molécula originalmente grande para permear o estrato córneo, necessita de modificações ou da vetorização. Tendo como base estes fatores, o presente estudo teve por objetivo, apresentar a permeação cutânea do ácido hialurônico vetorizado e na forma livre, através de uma revisão bibliográfica. Concluiu-se, que o ativo nanoencapsulado é capaz de atingir camadas mais profundas da pele, penetrando assim na via intercelular. Atravessa o estrato córneo e chega na derme, e com a liberação controlada, promove maior tempo de ação do ativo, mantendo o teor de água por períodos maiores que o ativo na forma livre.

Palavras-chave: Hidratação Cutânea; Ácido Hialurônico; Nanotecnologia

ABSTRACT

Skin hydration is the system of hygroscopic and lipid agents that together retain water in the skin and is an extremely important factor when it comes to its health. A series of factors are related to the degree of skin hydration, such as the production of lamellar lipids, those secreted by the sebaceous gland, and the natural moisturizing factor, these substances balance the speed of transepidermal water loss and the water retention necessary for healthy skin. One of the auxiliary components in the production of NMF (Natural Moisturizing Factor) is hyaluronic acid, a glycosaminoglycan, and has a hydroscopic capacity to retain up to 1000 times its weight in water, which is why it has been widely used by the cosmetics industry to enhance the effectiveness of moisturizers. However, it is a molecule

that is originally too large to permeate the stratum corneum, requiring modifications or vectorization. Based on these factors, the present study aimed to compare the effectiveness of vectorized and free form hyaluronic acid, through a bibliographic review. It was concluded that the nanoencapsulated active is capable of reaching deeper layers of the skin, thus penetrating the intercellular pathway. It crosses the stratum corneum and reaches the dermis, and with controlled release, it promotes a longer action time of the active, maintaining the water content for a longer period than the active in free form.

Keywords: *Skin Hydration; Hyaluronic Acid; Nanotechnology*

1. INTRODUÇÃO

O presente artigo, teve por objetivo apresentar a permeação do ácido hialurônico vetorizado e na forma livre e suas diferenças. Inicialmente foi exposta a constituição anatômica e fisiológica da pele, dividida em 3 camadas: epiderme, derme e hipoderme.

A camada córnea, é a mais superficial da epiderme e se comporta como uma barreira, é formada por células queratinizadas, chamadas corneócitos que atuam como tijolos, ligados por corneodesmossomos, envoltos em uma matriz lipídica que se assemelha a um cimento. Esse modelo recebeu o nome de formato *brick e mortar*, onde os corneócitos e a matriz lipídica impedem a perda de água transepidérmica. (HARRIS, 2016)

A pele possui fatores naturais de hidratação como aminoácidos, ureia, ácido lático e ácido hialurônico que sustentam a retenção hídrica. Apesar da proteção natural da pele, a mesma pode sofrer interferências externas e internas como os produtos utilizados e a ingestão de água. Observando esses pontos, a indústria cosmética propõe a hidratação cosmética e pode ser realizada por 3 vias: oclusão, emoliência e umectação. O presente estudo focou na última via, a de umectação, visto que o ácido hialurônico atua desta forma na pele, sendo um ativo que pode reter até mil vezes do seu peso em água, sendo um dos melhores ativos umectantes, fazendo-se relevante como objeto de estudo, atuando na manutenção da barreira cutânea, mantendo um tecido epitelial saudável e funcional. Porém, há dois tipos de ácido hialurônico, o de alto peso molecular fica superficialmente na pele, não permitindo a perda de água transepidérmica; e o de baixo peso molecular, pode entrar nas camadas mais profundas da pele, tendo um efeito maior. (VALACHOVÁ *et al.*, 2022; AMARAL, 2009)

Além desse fator que modifica o nível de hidratação, há também o ácido hialurônico vetorizado, foco deste estudo, que realiza uma entrega gradativa do ativo, diferente do ácido hialurônico na forma livre. A entrega de uma hidratação imediata, mas de duração menor, o ácido hialurônico vetorizado faz a liberação conforme a necessidade do tecido, de acordo com o gradiente de concentração, pH, temperatura pode expandir ou contrair a matriz para liberar o ativo, mantendo a hidratação do tecido por maior tempo, um fator importantíssimo visto que o ácido hialurônico na

forma livre dura menos de 1 dia no tecido. (TOKUDOME *et al.*, 2018; BIZERRA, 2016)

Este fato, ocorre porque nanomateriais possuem características nano físico químicas especiais devido ao seu tamanho e a liberdade de alterar suas propriedades, auxiliando a direcionar a droga ou ativo para o tecido específico, aumentando a biodisponibilidade e eficácia, além de aumentar a meia-vida do ativo. (MATALQAH *et al.*, 2024)

Os ativos nanoencapsulados, facilitam a penetração por diminuir a hidrofiliidade, quando utilizam de materiais hidrofóbicos como vetor, protegem o ativo da degradação por hialuronidase ou radicais livres, e tem a capacidade de realizar uma liberação progressiva, de maior duração e no alvo, prolongando a hidratação (MATOS *et al.*, 2018).

Portanto, a pesquisa trará maiores informações sobre a performance do ácido hialurônico na hidratação cutânea quando nanoencapsulado.

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Anatomia e fisiologia da pele

A pele ou tecido epitelial é o tecido que reveste o corpo, com uma estrutura complexa e com inúmeras funções. Segundo MCKNIGHT *et al.* (2022) a pele é responsável por controlar a temperatura do organismo, metabolizar vitamina D, absorção e secreção de líquidos, proteção contra agentes externos, absorção de luz ultravioleta, barreira à prova d'água, além de funções estéticas e sensoriais, mantendo a integridade do organismo, garantindo a homeostasia.

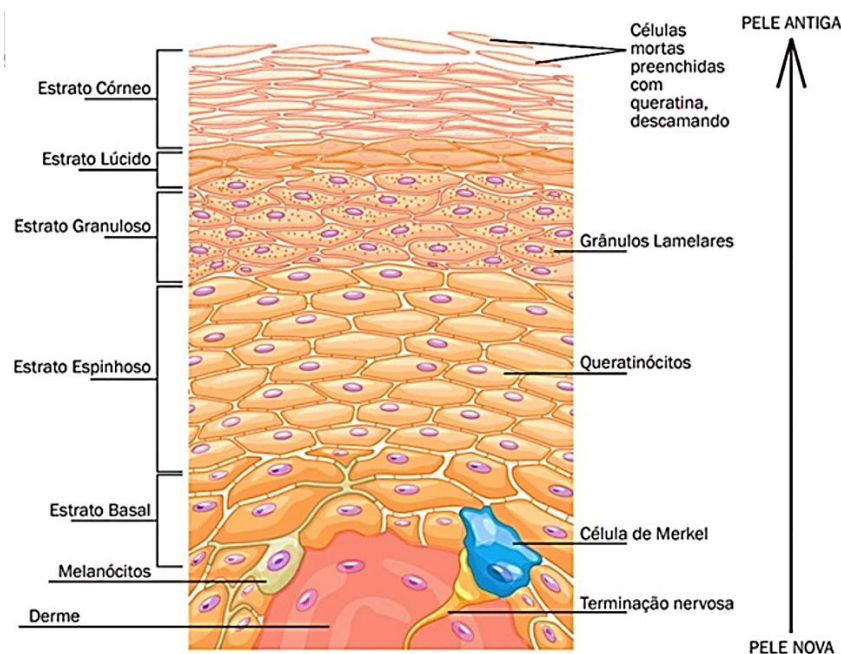
A pele é dividida em três regiões principais: a epiderme (tecido epitelial mais externo: do grego epi = sobre, derma = pele), a derme (tecido conectivo ao qual a epiderme se liga através da membrana basal) e a hipoderme, camada mais profunda caracterizada pela presença de gordura (hipo = inferior, derma = pele). (HARRIS, 2016, p. 16)

2.1.1 Epiderme

A epiderme é a camada mais externa, constituída de epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, formado em sua maior parte por queratinócitos (produtoras de queratina), além de células de Langerhans (células de defesa), Merkel (células dendríticas que conferem sensibilidade) e melanócitos (células dendríticas que produzem melanina). É dividida ainda em subcamadas: basal, espinhosa, granulosa, lúcida e córnea. A camada basal ou germinativa possui altos níveis de mitose, levando o tecido a se renovar de 15 a 30 dias (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2017). Na Figura 1 pode

ser observada a distribuição das camadas da epiderme.

Figura 1 – Distribuição das camadas da epiderme



Fonte: Universidade Federal de Alfenas [s.d.]

A camada granulosa apresenta as células envoltas por bicamadas lipídicas, um dos fatores para formar a barreira cutânea (BLEACH *et al.*, 2017; ZHOU *et al.*, 2019).

As células da camada granulosa são envoltas por bicamadas lipídicas porque na camada abaixo: espinhosa, possuem grânulos lamelares, responsável pelo início da queratinização, migrando para camada granulosa expelindo lipídeos como ceramidas, ácido graxo e colesterol, e enzimas (proteases, fosfatase ácida, lipases e glicosidases). Além disso, é ligada por desmossomos, por esse motivo recebe o nome de camada espinhosa (BAUMANN, 2004).

“A fábrica epidérmica”: camadas progressivas e etapas de produção correspondentes pode ser observado na Figura 2.

Figura 2 - “A fábrica epidérmica”: camadas progressivas e etapas de produção correspondentes



Fonte: Rosso; Levin (2011)

O folículo pilosebáceo (folículo piloso + glândula sebácea) está presente em invaginações da epiderme. As glândulas sebáceas produzem sebo (controlado por ação hormonal) e chega na camada córnea através do canal folicular, e desemboca no óstio transferindo para a camada córnea proteínas, lipídeos e glicerol auxiliando na hidratação. (FERNANDES, 2016)

2.1.2 Derme

A derme se encontra abaixo da epiderme, com vascularização, formada por tecido conjuntivo, proporcionando sustentação a camada adjacente, com fibras colágenas, elásticas e reticulares, proteoglicanos e glicosaminoglicanos (GAGs). (DAMAZIO; GOMES, 2017; BRAVO *et al.*, 2022)

Os GAGs são responsáveis pela formação da matriz extracelular, e sua composição é de polissacarídeos lineares, como: sulfato de condroitina, sulfato de dermatano, sulfato de queratano, sulfato de heparano, heparina e ácido hialurônico. Este é o único que não é sulfatado, e pode se apresentar de várias formas dependendo do pH, concentração de sal, entre outros. (BRAVO *et al.*, 2022)

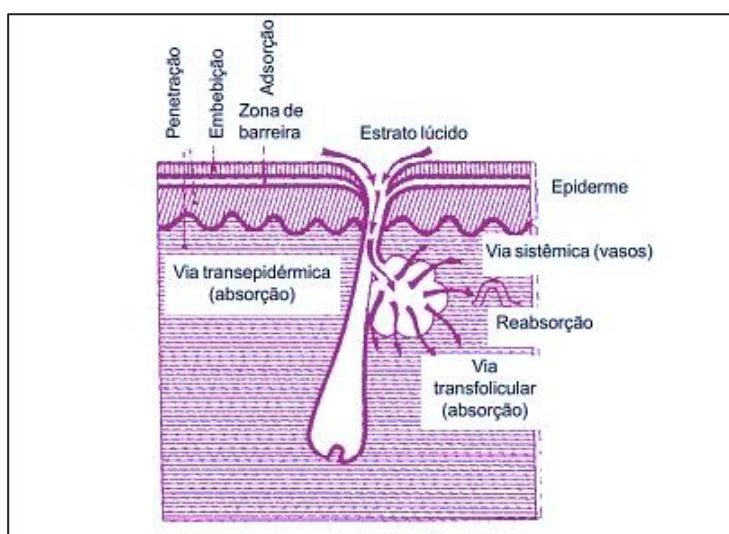
As principais moléculas da matriz extracelular são os GAGs, proteoglicanos, fatores de crescimento e proteínas estruturais como colágenos, porém o predominante é o ácido hialurônico, pode-se dizer que 50% do ácido hialurônico do corpo humano encontra-se no tecido epitelial. (PAPAKONSTANTINO, 2012)

2.2 Vias de permeação cutânea e nanotecnologia

Segundo (BENY, 2016), a barreira da pele é constituída por três estruturas: manto hidrolipídico (emulsão de água e fatores de hidratação natural) e lipídios oriundos da glândula sebácea; estrato córneo onde ocorre a queratinização dos corneócitos que ficam impermeáveis a água, além da presença de lipídios impedindo a desidratação da pele; camada granulosa onde grânulos de querato-hialina são acumulados pelos queratinócitos durante o processo de diferenciação epidérmica.

A pele constitui uma barreira eficaz e seletiva a permeação química, sendo o estrato córneo o principal controlador. Além disso, a formulação cosmética na forma livre se depara com o sebo, microrganismos e detritos de células que atrapalham a permeação. Assim, há 3 vias de permeação: Intercelular (entre os corneócitos), transfolicular (pelos folículos pilosos), ou pelas glândulas sudoríparas. (BARRY, 2001). A permeabilidade cutânea está apresentada na Figura 3.

Figura 3 - Permeabilidade cutânea



Fonte: Beny (2013)

Muitos fatores influenciam na penetração dos ativos: como o seu peso molecular, o sistema utilizado para entregá-los, como por exemplo a desnaturação do manto hidro lipídico, concentração das substâncias. Mas também com relação a pele: integridade do estrato córneo e a hidratação (LANE, 2013; ALKILANI *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2020 *apud* FRANCO 2020).

A fim de facilitar a permeação são utilizados alguns promotores químicos, aumentando a

hidratação, facilitando a via transdérmica, podendo favorecer a extração de lipídeos ou proteínas, a desorganização da camada lipídica, a formação de complexos lipofílicos, entre outros. Apesar de auxiliar na permeação, os promotores químicos podem irritar a pele, se interagirem com os queratinócitos, levando dermatite, inflamação, eritema dentre outras (SILVA; APOLINÁRIO, 2010; KARANDE *et al.*, 2005).

A pele possui proteção natural contra compostos estranhos ao seu sistema (xenobióticos), dificultando a permeação dos fármacos, nestes casos a nanotecnologia é uma ótima aliada, pois ultrapassa esses impecilhos, levando os ativos as unidades pilosebáceas e melhorando a retenção das nanopartículas no alvo, liberando uma porção com efeito localizado, criando reservatórios no local (FERNANDES, 2016)

2.3 Hidratação Cutânea Fisiológica e Cosmética

A hidratação cutânea é possível devido a barreira de proteção da pele para perda de água transepidérmica, constituída no modelo de tijolos e argamassa, onde os lipídeos estão distribuídos em 40% de cerâmidas, 20% de colesterol e 25 % de ácidos graxos, após serem expelidos pelos grânulos lamelares. Além disso, lipídeos também são secretados pela glândula sebácea. Esses lipídeos advindos de vias distintas, juntamente ao NMF - fator de hidratação natural realizam o controle hídrico. Antes de serem expelidos pelos grânulos lamelares, os lipídios são produzidos no interior dos queratinócitos epidérmicos, e só então são distribuídos pelos corpos lamelares no estrato granuloso, organizados em bicamadas lipídicas. Essas são a barreira de hidratação efetiva do estrato córneo por regular o conteúdo hídrico. As camadas alternadas possuem “cabeças” hidrofílicas e “caudas” hidrofóbicas (BAUMANN, 2004; DRAELOS, 2016)

O fator natural de hidratação – NMF, se refere aos aminoácidos que tem capacidade higroscópica. Juntos tem por função manter a hidratação e microbiota da pele, além do ph médio entre 5,4-5,9 na maioria das partes do corpo. (SOUZA *et al.*, 2020, p.7)

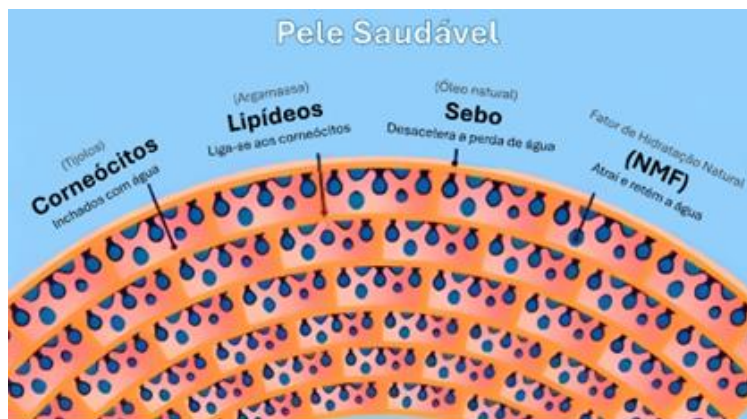
O NMF é formado através da degradação da filagrina (uma proteína que agrega filamentos de queratina para formar a matriz extracelular do estrato córneo). Ela é degradada em aminoácidos e metabólitos e ficam presentes dentro das células do estrato córneo, tornando-as umectantes. (LESLIE, 2004)

A medida que os níveis de água abaixam na epiderme, a filagrina é quebrada em aminoácidos, para atrair e reter a água, mantendo o controle hídrico. Caso o conteúdo de água fique baixo, os corneócitos não conseguem se desprender, levando a uma pele áspera, já que as atividades

enzimáticas são prejudicadas. (DRAELOS, 2016)

Esses componentes do estrato córneo ligados à hidratação cutânea podem ser observados na Figura 4, a seguir:

Figura 4 - Componentes do estrato córneo



Fonte: ESTELRICH (2024)

Dessa forma, os cosméticos hidratantes visam auxiliar os processos fisiológicos citados para manutenção da barreira epidérmica, visando melhorar os níveis de água no tecido, preservando a homeostase por 3 vias principais: Emoliência: forma um filme sobre a pele, evitando a perda de água transepidérmica ao ser incorporado aos lipídeos, além de conferir maciez. Umectação: Forma um filme sobre a pele, que é responsável por atrair as moléculas de água da derme para a superfície do estrato córneo, e regulam o número de filagrinas. Oclusivo: Reduzem a perda de água transepidérmica ao formar um filme hidrofóbico na superfície do tecido, aumentam peptídeos antimicrobianos e auxiliam na diferenciação de queratinócitos. É comum, que um agente oclusivo atue como emoliente ao mesmo tempo. Em suma, um bom hidratante deve conter oclusivos, emolientes e umectantes. (MATOS, 2016; RIJKUMAR *et al.*, 2023)

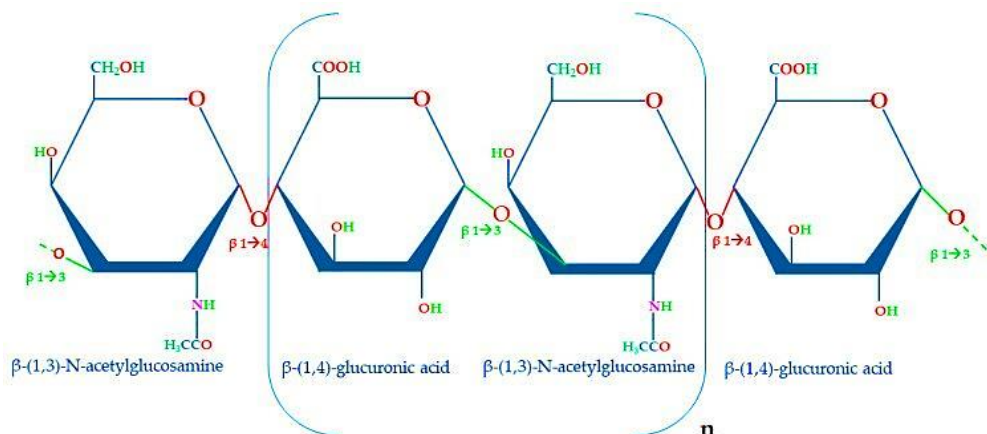
2.4 Ácido hialurônico

O ácido hialurônico (AH) é um composto glicosaminoglicano, constituído por ácido glicurônico e N-acetilglucosamina, ligados por estruturas glicosídicas, com estrutura macromolecular e alta polimerização, sendo o único glicosaminoglicano não sulfatado. Diferente dos outros glicosaminoglicanos, é sintetizado na superfície citoplasmática da membrana plasmática dos fibroblastos por enzimas chamadas hialuronosintase, ao invés do aparelho de golgi. (LACONISI *et*

al., 2023)

Segundo Leslie (2004) “São constituídos de cadeias polissacarídeas compostas de unidades repetidas de dissacarídeos que estão ligados a um núcleo de proteína”, conforme visto na figura 5:

Figura 5 - Estrutura Química do Ácido Hialurônico



Fonte: Laconisi *et al.*, (2023)

O peso molecular é definido de acordo com o número de unidades repetidas de ácido glicurônico e N-acetilglucosamina. 6- 200 Kda (baixo peso molecular) ; 0,2- 1,0 Mda (médio peso molecular); > 1 Mda (alto peso molecular). (LACONISI *et al.*, 2023)

Ele auxilia na hidratação, sustentação e elasticidade da pele por manter as fibras de colágeno íntegras. No ser humano, metade dele é encontrado entre a derme e epiderme, e no organismo como um todo, há 15 g de ácido hialurônico para cada 70 kg. É produzido principalmente nos fibroblastos na derme, porém com o processo de envelhecimento, essa produção diminui, o que faz com que a epiderme tenha menor retenção hídrica. (MORAES *et al.*, 2017; BARRICHELO *et al.*, 2020; SHANG *et al.*, 2024)

O ácido hialurônico pode ser metabolizado por 3 proteínas que produzem diferentes pesos moleculares. As proteínas HAS1 e HAS2 tem uma produção mais baixa, e oferecem como produto o ácido hialurônico de alto peso molecular, enquanto a HAS3 fornece ácido hialurônico de baixo peso molecular. Este é utilizado na pele por no máximo um dia, podendo ser degradado por hialuronidases (enzimas) e agentes não enzimáticos como radicais livres ou reações químicas como hidrólise ácida ou alcalina. (BRAVO *et al.*, 2022)

O peso molecular do ácido hialurônico influencia diretamente as ações desta substância com os tecidos. O ácido hialurônico de alto peso molecular (acima de 1000 kda) é antiangiogênico e

imunossupressor, já o de baixo peso molecular são indutores de angiogênese e inflamação. Devido a estes fatores, quando o tecido é rompido, é aumentada a síntese de ácido hialurônico para que ocorra o reparo tecidual. (SMEJKALOVA *et al.*, 2015; SNETKOV *et al.*, 2020; PAPAKONSTANTINOU, 2012)

Tanto para o uso cosmético quanto para os outros, o ácido hialurônico pode ser obtido de duas formas: tecidos animais ou microrganismos. Quando obtido de tecidos animais, o ácido hialurônico pode ser degradado pela hialuronidase presente no tecido animal, perdendo-se uma parte do conteúdo e também pode conter impurezas, podendo causar complicações, além de chances de alergia. Outra forma de obtenção é através de bactérias que produzem o AH como metabólito secundário, porém liberam endotoxinas bacterianas, por esse motivo passaram a utilizar cepas geneticamente modificadas. (LACONISI *et al.*, 2022)

2.5 Ácido hialurônico e Hidratação Cutânea

O uso tópico do ácido hialurônico é altamente recomendável, por ser uma substância não imunogênica, não tóxica e não inflamatória, e compatível com a pele (SHANG *et al.*, 2024).

Sua capacidade de retenção hídrica deve-se a densidade de cargas negativas dos grupos carboxila em sua estrutura, o que gera pressão osmótica, atraindo as moléculas de água, podendo reter até 1000 vezes o seu peso de água, tornando-o altamente hidrofílico. Aproximadamente 6 litros de água em apenas 1g (VALACHOVÁ *et al.*, 2022; JEGASOTHY *et al.*, 2014).

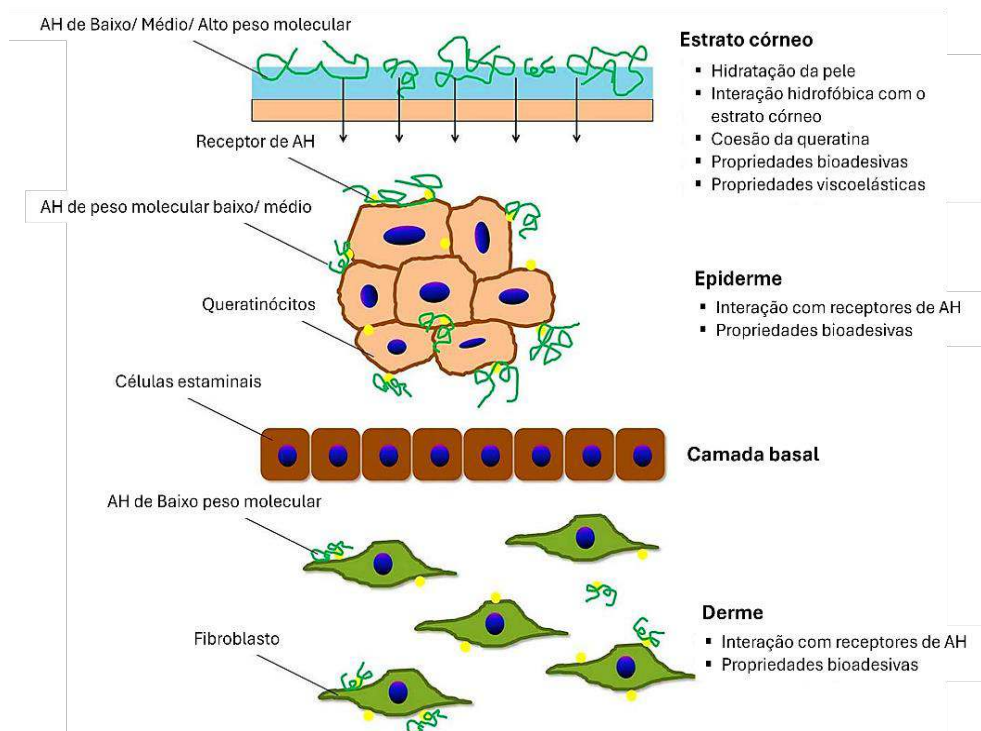
Nos cosméticos, o peso molecular é empregado nas seguintes características (MATALQAH, *et al.*, 2024) conforme está apresentado na Tabela.

Tabela 1- Peso molecular do ácido hialurônico e suas características

Peso Molecular	Kda (faixa de valores)	Características
Baixo	5-20	capacidade de penetrar melhor no tecido, hidratando e auxiliando na síntese de colágeno
Médio	20-200	equilibra a retenção hídrica e penetração
Alto	>200	forma uma película na pele evitando a perda de água transepidermica

(Fonte:Autor)

Figura 6 - Permeação do ácido hialurônico com vários pesos moleculares



Fonte: Bravo et al., (2022)

O ácido hialurônico fica por um período curto no organismo, até ser degradado pelas hialuronidases, ou por radicais livres, ficando na pele por menos de um dia. Por esse motivo, quando adicionado a uma formulação cosmética, é necessário que seja protegido por modificações químicas como ligações para diminuir a hidrofiliicidade, sendo misturado com materiais hidrofóbicos, formando derivados insolúveis ou hidrógeis (SMEJKALOVA *et al.*, 2015; PAPAKONSTANTINOU, 2012)

2.6 Nanotecnologia Cosmética

O conceito da nanotecnologia é estudar objetos em escala nanométrica. São criados produtos com propriedades físicas e químicas especiais através de materiais em escala atômica e molecular. Os sistemas nanométricos compreendem a substâncias de 1 e 100 nm ou até 999 nm (micropartículas), variando de acordo com a corrente de pensamento (FERNANDES, 2016, p.26)

As vantagens dos nanocarreadores são: intensificar a penetração em velocidade e na porção da droga; entregar a molécula no alvo sem afetar outros órgãos e tecidos; eficácia de aprisionamento, mantendo as propriedades físicas e químicas; acomodar tanto drogas lipofílicas quanto hidrofílicas; aumentar o tempo de ação do medicamento; minimizar efeitos tóxicos; proteção contra hidrólise e

oxidação. (GARG, 2014)

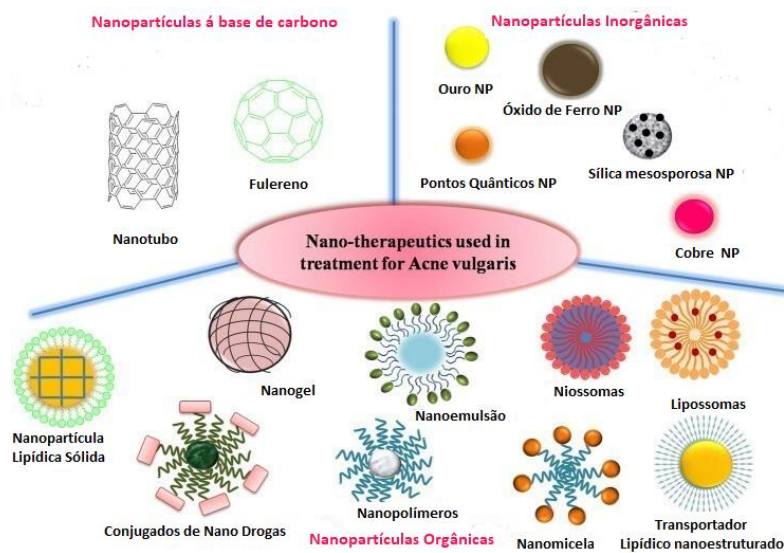
Em terapias convencionais de administração é comum um pico da droga, que depois decai, sendo necessário uma nova dosagem. Assim, os sistemas nanoestruturados podem modular a liberação e manter a faixa terapêutica por mais tempo. (BIZERRA; SILVA, 2016)

A interação das nanopartículas com a pele depende do tamanho e da carga, da capacidade de carregamento do medicamento e do meio de administração. (CHAKRABORTY *et al.*, 2022)

O aumento da eficácia por três fatores: entregar o ativo em camadas mais profundas da epiderme, aumento da hidratação do tecido e estabilização do ativo, também dos lábeis, liberação gradual dos ativos. (SOUZA ; ANTUNES, 2020)

Os mecanismos de liberação dos ativos costumam ser de 3 tipos: desorção de fármacos adsorvidos à superfície, difusão da matriz transportadora, erosão da matriz transportadora ou processo combinado de erosão e difusão. Atualmente existem novos modelos de transporte na nanotecnologia cosmética como niossomas, lipossomas, emulsomas, transferossomas, microemulsão, nanoemulsão, e transportadores nanolipídicos (GARG *et al.*, 2013). Como pode ser observado na figura 7 e no quadro 1, a seguir:

Figura 7 - Representação esquemática de diversas nanopartículas aplicadas no tratamento da Acne vulgaris



Fonte: CHAKRABORTY, *et al.*, (2022)

Quadro 1 – Tipos de nanopartículas

Nanopartículas	Composição	Principais	Como atuam	Autores
Sistemas Inorgânicos	Estrutura sólida, que sustentam dois ou mais componentes.	Ouro, prata, titânio, ...	São antioxidantes e antimicrobianos.	CHAKRABORTY, <i>et al.</i> (2022)
Sistemas Poliméricos	Estruturas coloidais, geralmente encapsulados pelo ácido polilático ou ácido polilático-glicólico.	Nanocápsulas (estrutura vesicular) ou nanoesferas (estrutura matricial)	Perfeitas para a entrega de ativos lipofílicos encapsulados na pele.	MORAIS (2018)
Sistemas Lipídicos	Os sistemas lipídicos são estruturas com grande quantidade de sebo em seu interior, produzidos geralmente por palmitato de cetila e fosfatidilcolina.	Lipossomas, nanoemulsões, SLN (nanopartículas lipídicas sólidas) e NLC (carreadores lipídicos nanoestruturados)	Permeia melhor devido à semelhança com a epiderme. Podem encapsular substâncias lipofílicas e hidrofílicas.	MATOS <i>et al.</i> (2018)

(Fonte: Autor)

As nanopartículas ao serem aplicadas no estrato córneo, a água evapora e as partículas formam um filme oclusivo na pele, melhorando a hidratação e a passagem dos ativos. Elas também se difundem nos folículos (via transfolicular) e podem chegar também à circulação sistêmica. (FERNANDES, 2016)

Os nanomateriais são representados por lipídeos, nanossistemas de base polimérica, NPs (Nanopartículas Poliméricas) de base metálica nanossistemas adicionais. (MORAIS, 2018)

2.7 Ácido hialurônico nanoencapsulado

As moléculas de ácido hialurônico tem 3.000 nm de diâmetro, o espaço entre os cornéocitos é de 15 a 60 nm e a membrana hialina de 6 a 10nm o que dificulta a permeação até a derme. Então cientistas do Forllé'd Laboratories no Japão conseguiram reduzir o ácido hialurônico através de

hidrólise para o nano (5nm) sem alterar a estrutura, levando o ativo a nível dérmico (JEGASOTHY *et al.*, 2014)

Assim foi criada uma tecnologia de sólido em óleo (S/O), onde substâncias hidrossolúveis são nanorrevestidos em materiais oleosos para penetração de substâncias de alto peso molecular, porém esses ativos podem ser inativados por passarem pelo processo de liofilização. (SHIGEFUJI; TOKUDOME, 2020)

Um dos sistemas de encapsulamento de ácido hialurônico mais utilizados é o lipossoma por sua capacidade de encapsular ativos hidrofílicos como o ácido hialurônico e possuir elevada biocompatibilidade por fundir-se com a pele, aumentando assim, o tempo de meia vida de proteínas, peptídeos e farmacos em geral. (MATOS, *et al.*, 2018)

3. MATERIAL E MÉTODO

O estudo teve caráter exploratório quali-quantitativa a fim de relatar a eficácia da nanotecnologia na hidratação cutânea com o uso do ácido hialurônico. Para o desenvolvimento do tema foi realizado levantamento bibliográfico, utilizando os bancos de dados da *PubMed*, *Scielo*, Google Acadêmico e livros, durante o período de fevereiro de 2024 até fevereiro de 2025.

A fim de delimitar o tema, utilizou-se as palavras chaves “nanotecnologia cosmética, nanotecnologia, hidratação cutânea, ácido hialurônico “ e em inglês “*cosmetic nanotechnology, nanotechnology, skin hydration, hyaluronic acid*” sendo compiladas publicações em português e inglês.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Como demonstrado ao longo desta revisão bibliográfica, os desafios da utilização do ácido hialurônico na hidratação cutânea são: permeação cutânea e a estabilidade do ativo. Dessa forma a nanotecnologia é utilizada para transpor tais adversidades.

Muitas pesquisas têm sido realizadas para comprovar a eficiência das formulações empregando o ácido hialurônico e nanotecnologia. As principais pesquisas serão discutidas a seguir e também apresentadas, de forma resumida, no Quadro 2.

Pesquisa	Meio	Resultados	Autores
Pesquisa com ácido hialurônico encapsulado em complexos de poli-íons	Realizada em pele de camundongo excisada	O ácido hialurônico ficou na superfície da pele, enquanto o ácido hialurônico vetorizado foi observado no lipídeo intercelular, concluindo que o ácido hialurônico penetra por via transcelular, enquanto o ácido hialurônico vetorizado por via intercelular já que o veículo é decomposto no tecido por íons no estrato córneo ou em camadas mais profundas.	SHIGEFUJI; TOKUDOME (2020)
Pesquisa com lipossomas encapsulando ácido hialurônico	Realizada em celulose e na pele humana	Os lipossomas depositados no estrato córneo são adsorvidos e ficam intactos na superfície ou se tornam achatados e se transformam em bicamadas lipídicas planas ou multicamadas. Neste momento é liberado o ativo por conta da interação dos fosfolípidos dos lipossomas, com os fosfolípidos do estrato córneo. Assim, o ácido hialurônico atravessa o estrato córneo.	GONZÁLEZ <i>et al.</i> (2015)
Ácido hialurônico em políons	Pele excisada de camundongo <i>in vitro</i>	O ácido hialurônico nanoencapsulado foi capaz de chegar na derme, enquanto o ácido hialurônico livre não permeou além do estrato córneo. Quanto a perda de água transepidérmica, foi observado que foi menor no grupo em que foi utilizado o ácido hialurônico nanoencapsulado que no de forma livre.	TOKUDOME <i>et al.</i> (2018)

hialurônico) de poli-l-lisina comparada a penetração do ácido hialurônico (AH) de alto peso molecular. Para isso, foram utilizadas peles de camundongos machos sem pelos, excisadas de espessura total. Como resultado, os autores apresentam as taxas de adsorção do AH e HANP a queratina e também as taxas de adsorção a um complexo de lipídeos do estrato córneo lipossomados (SCLL) que mimetizam a composição dos lipídeos da pele (modelo *in vitro*). Sendo assim, foi visto para a adsorção da queratina valores de 11,8 para AH e 5,5% para HANP, enquanto a adsorção nos SCLLs foi de 1,2% para o AH e 8,2% para HANP, em outras palavras, o AH tem ação oclusiva na superfície da pele enquanto o HANP é capaz de penetrar nos espaços intercelulares. Além disso, foi observado também que a HANP com poli-l-lisina apresentou baixa degradação destes lipídeos intercelulares.

Em complemento, destaca-se que o HANP se decompõe após penetrar na pele e então funciona como AH na pele. No entanto, não está claro se o HANP é destruído na superfície da pele quando entra em contato com o estrato córneo ou se ele se decompõe na pele após penetrar no estrato córneo. Acredita-se que os íons tenham um efeito significativo na degradação do HANP. Foi relatado que a concentração de íons de cálcio no estrato córneo é baixa e a concentração de íons de cálcio aumenta na direção à derme. Assim, há como hipótese que o HANP não se desintegra logo após a aplicação na pele e sim que a desintegração ocorra lentamente após penetrar na pele; no entanto, isso requer mais investigação.

González *et al.* (2015), por sua vez, investigou a liberação e a permeação do ácido hialurônico (AH) lipossomado em modelo *ex vivo* de peles de humanos (incluindo o estrato córneo) obtidos de abdomens de mulheres saudáveis. As lipossomas avaliadas foram avaliadas em 3 tipos de formulações: lipossomas carregadas com AH (F1), lipossomas carregadas com AH + 0,15% de Tween® 80 (F2) e lipossomas carregadas com AH + 3,5% de Transcutol® P (F3).

Como resultado González *et al.* (2015) observaram que a formulação com Transcutol® P (F3) apresentou a maior liberação cumulativa de AH e a maior constante de liberação, atingindo uma liberação de aproximadamente 50% após aproximadamente 30 minutos e total de pouco mais que 65% ao final de 5 horas, seguido da formulação com Tween® 80 (F2), com liberação em torno de 15% após 30 minutos e de aproximadamente 25% ao final de 5 horas e por fim as lipossomas com AH (F1) com uma liberação mais lenta iniciando com 5% após 30 minutos e aproximando-se de 10% ao final de 5 horas, demonstrando assim uma liberação limitada.

Em síntese, os intensificadores de penetração (Tween® 80 e Transcutol® P) aumentam tanto a taxa quanto a prolongam o tempo de permeação de AH a partir dos lipossomas através das

membranas da pele, com destaque para o Transcutol® P.

Acredita-se que os lipossomas são primeiramente adsorvidos, permanecem intactos na superfície ou se achatam e resultam em bicamadas lipídicas planas ou em multicamadas a medida que se acumulam e em virtude desta adsorção de lipossomas na pele haja uma força motriz que induz todo o processo de entrega para camadas subjacentes.

Os autores também comparam a liberação do AH em modelo de celulose e especulam que como F1 mostrou uma liberação ligeiramente maior em pele humana do que em celulose, é possível que a interação dos fosfolipídios dos lipossomas com os fosfolipídios do estrato córneo possa estar envolvida no mecanismo de desestabilização, assim como também é destacado por Shigefuji e Tokudome (2020).

Tokudome *et al.* (2018), investigaram a entrega de nanopartículas de AH formadas com polímero protamina em peles excisadas de camundongos machos sem pelos e também em peles de camundongos irradiados continuamente por 4 dias com ultravioleta B (*in vivo*) e sua perda de água transepidermal (TEWL) após esses 4 dias. Vale destacar, que as peles excisadas tiveram o tecido subcutâneo removido, além disso no estudo foram utilizados dois tipos de pele excisadas: uma com o estrato córneo (espessura total) e outra com o estrato córneo removido (pele descamada).

Nos achados *ex vivo*, o AH e HANP aquoso não penetraram em pele de espessura total, enquanto na pele descamada o AH permaneceu próxima à superfície externa e o HANP penetrou mais profundamente. Em paralelo, AH e HANP foram formulados emulsificados em diisopropyl adipate ou squalane e Pemulen TR-2®. As formulações contendo squalane não resultaram em nenhuma penetração na pele de espessura total, seja do AH ou do HANP. Por outro lado, a formulação HANP contendo diisopropyl adipate na pele de espessura total, apresentou permeação mais profunda na pele.

Quanto a TEWL, os grupos irradiados apresentaram taxas aumentadas, contudo o grupo HANP apresentou taxas menores quando comparado ao grupo de AH (+/- 11g/m²/h e +/- 15,5g/m²/h, respectivamente).

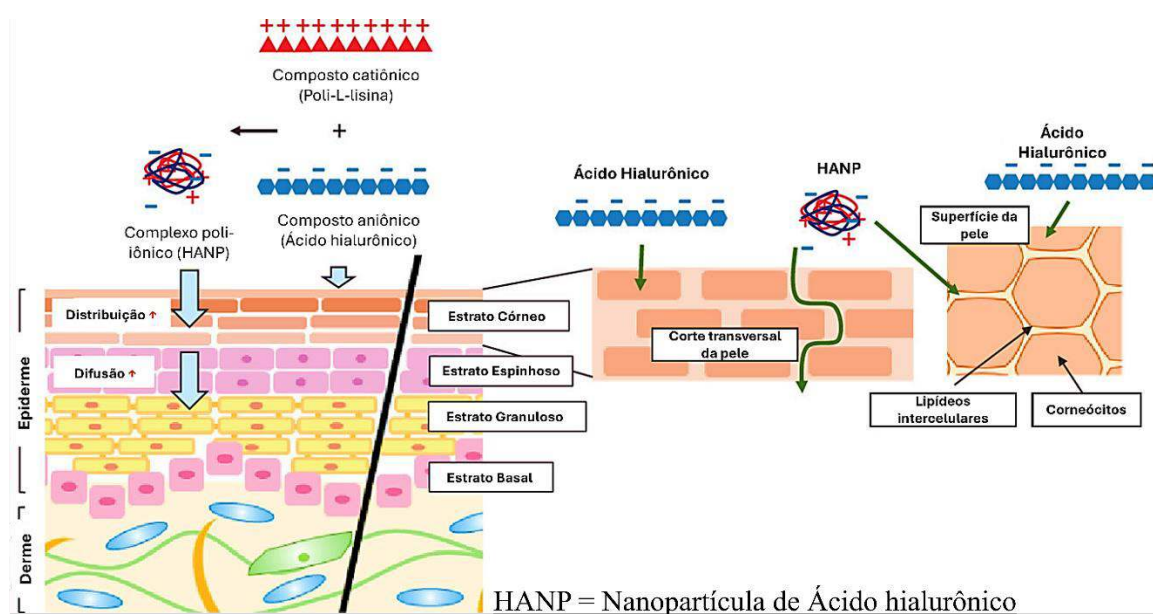
Tokudome *et al.* (2018) concluíram que o HANP foi entregue na derme tanto na análise *ex vivo* quanto na *in vivo*, enquanto o AH livre permaneceu no estrato córneo. Contudo, é importante destacar que após a aplicação do HANP, o AH foi encontrado na forma livre dentro de pele e não mais na forma nanoparticulada. Quanto a TEWL causada pela irradiação UVB, o HANP demonstrou resultados positivos na redução desta taxa, demonstrando indícios de auxiliar na recuperação da barreira cutânea.

É possível notar que Tokudome *et al.* (2018) buscou avaliar um tipo de polímero (protamina)

diferente quando comparado ao Tokudome *et al.* (2020) (polímero poli-L-lisina), mas ainda sim, ambos apresentaram resultados positivos no aumento de permeabilidade. Ambos os resultados convergem com González *et al.* (2015), porém este último, teve em seu método, uma pesquisa experimental em peles excisadas de mulheres, enquanto Tokudome *et al.* (2018) e Tokudome *et al.* (2020) trabalharam com amostragens *ex vivo* e *in vivo* de camundongos. Além disso González *et al.* (2015) trabalhou com nanopartículas de AH, nanopartículas de AH + 0,15% de Tween 80® e nanopartículas de AH + 3,5% de Transcutol®, demonstrando um menor potencial de penetração e tempo de permeação para o grupo de nanopartículas de AH.

Em resumo, observa-se que o ácido hialurônico nanoencapsulado tem a capacidade de penetrar em camadas mais profundas da pele, podendo chegar na derme, atuando não apenas como um oclusivo na superfície da pele, mas como um umectante em camadas mais profundas, melhorando até mesmo a perda de água transepidérmica, como pode ser observado na figura 8, a seguir:

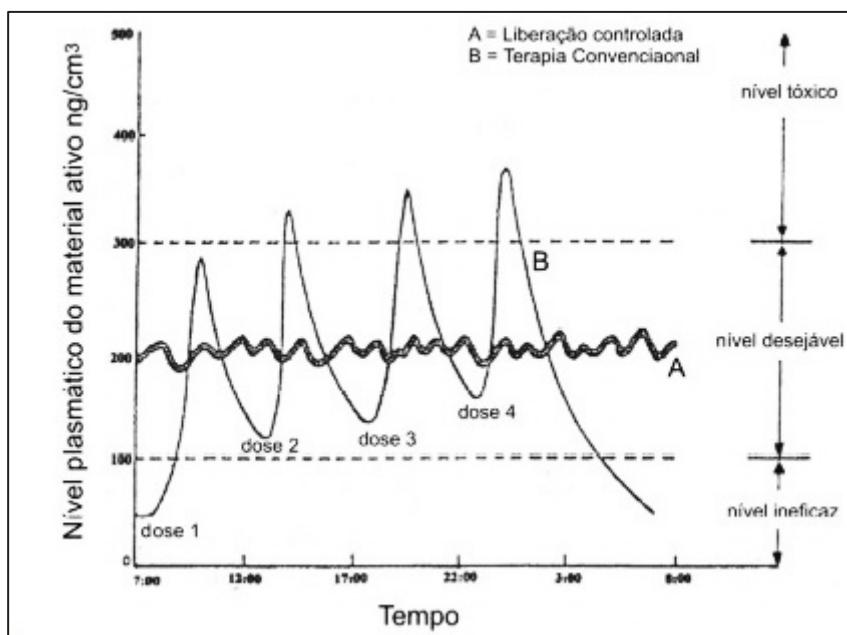
Figura 8 - Penetração do ácido hialurônico encapsulado e não encapsulado na pele



Fonte: Shigefuji; Tokudome (2020)

Além dos fatores expostos, é possível notar que em terapias convencionais de administração é comum que haja um pico da droga, depois decaí, sendo necessário uma nova dosagem. Assim, determinados sistemas nanoestruturados podem modular a liberação e manter a faixa terapêutica por mais tempo. (BIZERRA; SILVA, 2016) conforme pode ser observado na figura 9.

Figura 9 - Nível plasmático do material ativo



Fonte: Graham, 1978

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em síntese, a aplicação de nanotecnologia na hidratação cutânea com o ácido hialurônico é uma forma de potencializar a vida útil desse ativo, potencializando a hidratação, e diminuindo a necessidade de reaplicações frequentes. Quando nanoencapsulado, pode transpor as dificuldades de permeação oriundas de seu peso molecular e hidrofobicidade, e ser protegido da degradação de hialuronidases e radicais livres, alcançando maior profundidade na pele, através de uma liberação gradual, sendo sua eficácia influenciada por demais agentes agregados a fórmula. Portanto, sugere-se que novas pesquisas sejam conduzidas a fim de ratificar as formas de penetração e permeação bem como avaliar sua eficácia em diferentes nanoestruturas e fórmulas.

REFERÊNCIAS

- ANTUNES, DANIEL, AND VALÉRIA SOUZA. **Ativos Dermatológicos**. Red Publicações, 2019
- BARRICHELO, B., SUZUKI, V.Y., KUSTER, F., ABRAHÃO, F., GONÇALVES, J.S., DEUTSCH, FERREIRA, L.M. (2020). **Efeitos da administração oral do ácido hialurônico no envelhecimento cutâneo, uma revisão**. Revista científica de estética. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/346702986_Efeitos_da_administracao_oral_do_acido_hialuronico_no_envelhecimento_cutaneo_uma_revisao> Acesso em: 15 Set. 2024.

Barry. “**Novel Mechanisms and Devices to Enable Successful Transdermal Drug Delivery.**” Elsevier, 2001. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928098701001671>> Acesso em: 20 Set. 2024.

Baumann, Leslie. **Dermatologia Cosmética Princípios E Prática.** Revinter,2004.

Beny, Mariana. “**Histologia E Fisiologia Da Pele.**” Cosmeticsonline, 2016.Disponível em:<www.cosmeticsonline.com.br/ct/painel/class/artigos/uploads/14dbc-Histologia-e-fisiologia-da-pele_Ed-mar_abr-2013.pdf> Acesso em: 27 Set. 2024.

Bizerra, Alexa. “**SISTEMAS de LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos E Aplicações.**” Revista Saúde E Meio Ambiente, 2016. Disponível em: <<https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/1943>> Acesso em: 01Out. 2024.

Bravo, Bruna, et al. “**Benefits of Topical Hyaluronic Acid for Skin Quality and Signs of Skin Aging: From Literature Review to Clinical Evidence.**”*Dermatologic Therapy*, vol. 35, no. 12, 21 Oct. 2022. Disponível em:<<https://doi.org/10.1111/dth.15903>> Acesso em : 08 Out.2024.

Chakraborty, Nayanika, et al. “**Nano-Therapeutics to Treat Acne Vulgaris.**”*Indian Journal of Microbiology*, vol. 62, no. 2, 29 Jan. 2022, pp. 167–174. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s12088-022-01001-4>> Acesso em: 15Out. 2024.

Draelos, Zoe Diana. **Cosmecêuticos.** 3rd ed., ELSEVIER, 2016. Disponível em<<https://www.esteticistacomovoce.com.br/wp-content/uploads/2017/11/Cosmeceuticos-ZoeDianaDraelos.pdf>> Acesso em: 28 Out. 2024.

Estelrich, Ana Robert. “**Filagrina, La Hidratación Natural de La Piel.**” Blog Sobre Cosmética Y Química Natural | Oushia, 8 Nov. 2018.Disponível em< <oushia.com/filagrina-la-hidratacion-natural-de-la-piel/> Acesso em : 23 Out.2024.

Fernandes, Marta. “**Nanotecnologia Na Dermofarmácia: Aplicação Ao Tratamento Da Acne.**” Universidade Do Algarve, 2016. Disponível em:<<https://kub.sh/a75420>> Acesso em: 23 Out. 2024.

Garg, Tarun. “**Current Nanotechnological Approaches for an Effective Delivery of Bio-Active Drug Molecules in the Treatment of Acne.**”*Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 44, no. 1, 20 May 2014,pp. 98–105. Disponível em <<<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21691401.2014.916715>> Acesso em: 29 Out. 2024.

GOMES, R. K, DAMAZIO, M. G. **Cosmetologia: Descomplicando os Princípios Ativos.** 5. ed., ver. São Paulo, SP: RED Publicações, 2017.

GONZALEZ.“**Enhanced Topical Delivery of Hyaluronic Acid Encapsulated in Liposomes:NA Surface-Dependent Phenomenon.**” *Colloids and Surfaces. B, Biointerfaces*, vol. 134, Jan. 2015, pp. 31–9, Disponível em< pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26142626/, <<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2015.06.029>> Acesso em 15 Out. 2024

Graham NB. **Polymeric inserts and implants for the controlled release of drugs.** British Polymer Journal. 1978;10(4):260-66. Disponível em < <https://www.semanticscholar.org/paper/Polymeric-Inserts-and-Implants-for-the-Controlled-Graham/c46b29f50f651efb0313cd6e96061b1d444d3de7>> Acesso em: 05 de Set. 2024

Harris, Maria. **Pele Do Nascimento á Maturidade.** Senac, 2016.

Jegasothy, S. Manjula, et al. “**Efficacy of a New Topical Nano-Hyaluronic Acid in Humans.**” *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, vol. 7, no. 3, 1 Mar. 2014, pp. 27–29, pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688623/. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24688623/>> Acesso em: 10 set. 2024

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Biologia celular e molecular.** 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. pp. 3-4, 14-15, 296. Disponível em < <https://pt.slideshare.net/slideshow/junqueira-carneiro-biologia-celular-e-molecular-9-edpdf/255788478>> Acesso em: 15 set. 2024

Karande P, Jain A, Ergun K, Kispersky V, Mitragotri S. **Design principles of chemical penetration enhancers for transdermal drug delivery.** Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(13):4688-93. doi: 10.1073/pnas.0501176102. Disponível em < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15774584/>> Acesso em: 28 Out. 2024

Laconisi, et al. **Hyaluronic Acid: A Powerful Biomolecule with Wide-Ranging Applications—a** no. 12, 18 June 2023, pp. 10296–10296. Disponível em < <https://doi.org/10.3390/ijms241210296>> Acesso em : 29 Out. 2024.

Matalqah, Sina, et al. “**Hyaluronic Acid in Nanopharmaceuticals: An Overview.**” *Current Issues in Molecular Biology*, vol. 46, no. 9, 20 Sept. 2024, pp. 10444–10461, [pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11431703/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11431703/). Disponível em: < <https://doi.org/10.3390/cimb46090621>> Acesso em: 16 Nov. 2024.

Matos, Breno N, et al. “**Preparações Farmacêuticas E Cosméticas Com Uso de Nanotecnologia.**” *Revista Brasilia Médica*, 2018, Disponível em < [file:///C:/Users/User/Downloads/artigo%20-%20nanotecnologia%20em%20cosmeticos%20\(2\).pdf](file:///C:/Users/User/Downloads/artigo%20-%20nanotecnologia%20em%20cosmeticos%20(2).pdf)> Acesso em : 20 Agost. 2024

McKnight, Gerard, et al. “**Physiology of the Skin.**” *Surgery (Oxford)*, vol. 40, no. 1, Dec. 2021, www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0263931921002398, Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.005>> Acesso em: 15 Agost. 2024

Moraes, B. R., Bonami, J. A., & Romualdo, L. (2017). **Ácido hialurônico dentro da área de estética e cosmética.** *Revista saúde em foco-edição no 9.* Disponível em: < https://portal.unisepe.com.br/unifia/wpcontent/uploads/sites/10001/2018/06/062_acidohialuronico.pdf> Acesso em: 20Nov. 2024.

Papakonstantinou, Eleni, et al. “**Hyaluronic Acid: A Key Molecule in Skin Aging.**” *Dermato-Endocrinology*, vol. 4, no. 3, 1 July 2012, pp. 253–258, Disponível em < www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3583886/, <https://doi.org/10.4161/derm.21923>> Acesso em: 25 Nov. 2024

Rajkumar, Jeffrey, et al. “**The Skin Barrier and Moisturization: Function, Disruption, and Mechanisms of Repair.**” *Skin Pharmacology and Physiology*, vol. 36, no. 4, 15 Sept. 2023, Disponível em <pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37717558/, <https://doi.org/10.1159/000534136>.> Acesso em: 30 Nov. 2024

Rosso, James, and Jacqueline Levin. **The Clinical Relevance of Maintaining the Functional Integrity of the Stratum Corneum in Both Healthy and Disease-Affected Skin.** *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, 2011. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3175800/pdf/jcad_4_9_22.pdf> Acesso em: 22 Nov. 2024.

Scarpino, Rodolfo, and Maria Berardo. “**Influência Da Formulação Dermocosmética Na Permeação de Substâncias Ativas Para O Controle de Hiperchromias Cutâneas.**” *Repositorio.usp.br*, 2020, repositorio.usp.br/item/003048087. Disponível em <<https://repositorio.usp.br/item/003048087>> Acesso em: 10 Apr. 2025.

Shang, Lin, et al. “**Recent Applications and Molecular Mechanisms of Hyaluronic Acid in Skin Aging and Wound Healing.**” *Medicine in Novel Technology and Devices*, vol. 23, 1 Sept. 2024, pp. 100320–100320. Disponível em < <https://doi.org/10.1016/j.medntd.2024.100320>> Acesso em: 24 Nov. 2024.

Silva JA, Apolinário AC, Souza MSR, Damasceno BPGL, Medeiros ACD. **Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas.** *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2010;31(3):125-31. Disponível em < <https://rcfba.fcfar.unesp.br/index.php/ojs/article/view/357>> Acesso em: 20 Out. 2024

Shigefuji, Miki, and Yoshihiro Tokudome. “**Nanoparticulation of Hyaluronic Acid: A New Skin Penetration Enhancing Polyion Complex Formulation: Mechanism and Future Potential.**” *Materialia*, vol. 14, Dec. 2020, p. 100879. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.mtla.2020.100879>> Acesso em: 24 Nov. 2024.

Smejkalova, Daniela, et al. *Hyaluronan (Hyaluronic Acid): A Natural Moisturizer for Skin Care.* 1 Sept. 2015, www.researchgate.net/publication/272175669_Hyaluronan_Hyaluronic_Acid_a_natural_moisturizer_for_skin_care. Disponível em <https://www.researchgate.net/publication/272175669_Hyaluronan_Hyaluronic_Acid_a_natural_moisturizer_for_skin_care> Acesso em : 20 Out. 2024

Souza, et al. “| Cosmetics Online Brasil.” **Cosmetics Online**, 2020. Disponível em: <www.cosmeticsonline.com.br/artigo/405.> Acesso em: 26 Nov. 2024.

Tokudome, Yoshihiro, et al. “**A New Strategy for the Passive Skin Delivery of Nanoparticulate, High Molecular Weight Hyaluronic Acid Prepared by a Polyion Complex Method.**” *Scientific Reports*, vol. 8, no. 1, 5 Feb. 2018. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/s41598-018-20805-3>> Acesso em: 28 Nov. 2024.

Universidade Federal de Alfenas. **Pele E Anexos – Histologia Interativa.** Disponível em <www.unifalmg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/> Acesso em: 12 de Set. 2024

“Valachová 2024 **Hyaluronic Acid and Chitosan-Based - International Journal of Biological - Studocu.**” *Studocu*, 2024. Disponível em <www.studocu.com/pt-br/document/universidade-federal-do-rio-de-janeiro/biologia-celular/valachova-2024-hyaluronic-acid-and-chitosan-based/120673346> Acesso em: 10 Out. 2024.

Vázquez-González, Martha L, et al. “**Enhanced Topical Delivery of Hyaluronic Acid Encapsulated in Liposomes: A Surface-Dependent Phenomenon.**” *Elsevier*, 2015. Disponível em <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0927776515004026>> Acesso em: 2 Out. 2024

ZHOU. “**Expression of Concern: . Extracellular Vesicles of Commensal Skin Microbiota Alleviate Cutaneous Inflammation in Atopic Dermatitis Mouse Model by Re-Establishing Skin Homeostasis.**” *J Invest Derm* Doi:10.1016/J.jid.2023.02.023.” *Journal of Investigative Dermatology*, Mar. 2024, <https://doi.org/10.1016/j.jid.2024.03.001>. Disponível em <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36907322/>> Acesso em: 5 Out. 2024.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, que me mostrou minha vocação, e tem me sustentado na realização deste trabalho.

Aos meus pais e meu noivo, pela compreensão da minha ausência, e por me acalmarem em todas as vezes que pensei que não conseguiria, sendo um refúgio e porto seguro, além de me manterem acordada nas madrugadas em que estava cansada.

E não poderia deixar de agradecer ao corpo docente que me acompanha, tirando todas as dúvidas e dando sugestões de melhoria, aos professores Isabella Tereza, Márcia Gorny e Felipe Scholz, muito obrigada.