



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

ANIELI DEDOMENICO SCHREIDER

Emprego da nanotecnologia na liberação tópica de ativos despigmentantes para o tratamento de distúrbio de hiperpigmentação da pele: uma revisão bibliográfica

Florianópolis
2024

Anieli Dedomenico Schreider

Emprego da nanotecnologia na liberação tópica de ativos despigmentantes para o tratamento de distúrbio de hiperpigmentação da pele: uma revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso submetido ao curso de Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina como requisito parcial para conclusão do curso de Graduação em Farmácia.

Orientador(a): Prof.^a Dra. Elenara Lemos Senna

Florianópolis
2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Schreider, Anieli

Emprego da nanotecnologia na liberação tópica de ativos despigmentantes para o tratamento de distúrbio de hiperpigmentação da pele: uma revisão bibliográfica / Anieli Schreider ; orientadora, Elenara Senna, 2024.
49 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Graduação em Farmácia, Florianópolis, 2024.

Inclui referências.

1. Farmácia. 2. Melasma. 3. Nanocarreadores. 4. Ativos despigmentantes. 5. Hiperpigmentação. I. Senna, Elenara .
II. Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em Farmácia. III. Título.

Anieli Dedomenico Schreider

Potencial emprego da nanotecnologia na liberação tópica de ativos despigmentantes para o tratamento de distúrbio de hiperpigmentação da pele: uma revisão bibliográfica

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Farmacêutica e aprovado em sua forma final pelo Curso de Farmácia

Florianópolis, 21 de junho de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof.^a Elenara Lemos Senna, Dr.(a).

Orientadora

Prof.^a.Débora Farias Argenta, Dr.(a).

UFSC

Fabiana Noronha, Dr.(a).

UFSC

Florianópolis, 2024.

Dedico este trabalho ao
meu pai, que fez com que minha graduação fosse possível trabalhando dias
e noites infinitas, e para minha mãe, pelo suporte, carinho e compreensão
imensuráveis.
Sem eles eu nada seria.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Universidade Federal de Santa Catarina por ter me fornecido oportunidades de crescimento e aprendizado, e por ter me acolhido como casa nos últimos anos.

Com todo meu coração agradeço à minha mãe, Silmara Dedomenico Schreider, por nunca ter medido esforços para me tornar quem sou, por ter aberto mão de tanto para meu crescimento e por ter me acompanhado crescer e, se fazendo presente em cada dia. À minha irmã, Andrieli, pelo amor incondicional e por ter me dado um objetivo de vida, ser exemplo. Á Luana, por ter me incentivado a voar e me ensinado que mesmo errando, terei ela ao meu lado para me ensinar a ser melhor.

Aos amigos que a universidade me apresentou, que estiveram ao meu lado em todas as situações nos últimos anos, por acreditar em mim nos meus momentos de dúvida, e por terem se feito lar. Foi uma honra ter conhecido vocês.

Ao Jonatham, por ter sido suporte para o meu sonho, pela segurança, pelo tempo dedicado e principalmente por ter me ensinado sobre calma em todos os momentos. Essa é mais uma etapa na nossa vida juntos.

Ao meu pai, que se dedicou inteiramente a relizar os meus sonhos, indepentende do quão grandes fossem. Sem ele, eu não teria ideia do que eu era capaz. Que todos os dias ele saiba o quão grata uma filha pode ser, mesmo tendo vivido uma vida longe, pelas oportunidades que tenho hoje, tudo é graças a ele.

E por fim, agradeço ao caminho percorrido, por ter me dado a oportunidade de cruzar com pessoas extraordinárias e me ensinado a valorizar os obstáculos e as vitórias, tornando a chegada ainda mais gratificante.

RESUMO

O melasma é uma hipermelanose comum, porém com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes e movimentam grandes esforços da pesquisa clínica e farmacêutica no desenvolvimento de tratamentos para reverter esse quadro. Contudo, o conhecimento relacionado à sua fisiopatogenia ainda é muito limitado. Apesar disso, pesquisas que envolvem nanotecnologia se fazem interessantes porque a utilização dessa tecnologia em produtos cosméticos traz diversos benefícios e vantagens em relação às formas farmacêuticas convencionais. Considerando a extensão da pele, com cerca de 2m², sua capacidade de proteção, impermeabilização e existência de regiões mais permeáveis tem-se buscado formas de transportar fármacos através dela com ajuda da nanotecnologia. A barreira dérmica apresenta as funções de proteger o organismo de patógenos, evitar a perda excessiva de água, auxiliar na manutenção da temperatura interna o que representa a maior dificuldade em produzir medicamentos de ação profunda que a transpasse. Estas características dificultam a administração de fármacos por essa via de administração. Uma das estratégias utilizadas para facilitar a permeação cutânea é o desenvolvimento de carreadores cutâneos que favoreçam a permeação de fármacos. A nanotecnologia tem possibilitado a formulação de nanosferas, nanocápsulas e lipossomas que interagem e atravessam a derme sem sofrer danos, com menos princípio ativo. Além de estruturas lipídicas sólidas de pequeno peso molecular que adsorvem o fármaco e o transportam, sendo fáceis de se produzir em escala industrial. A nanotecnologia é uma ciência atual que abrange diversas áreas dentro das indústrias, existem muitos estudos nesta área que vem crescendo de forma acelerada. Na indústria farmacêutica, o salto é alto porque cosméticos com nanotecnologia permitem alta permeação dos produtos na pele pelo rompimento da barreira do estrato córneo, permitindo que o produto atinja camadas mais profundas, e no caso do melasma, consiga agir em diferentes vias de ação do mecanismo de formação desta hiperpigmentação. Este projeto é uma revisão bibliográfica que tem como finalidade estudar o mecanismo de ação do melasma e o emprego de diferentes tecnologias nanoparticuladas neste tratamento por meio da via tópica de ação.

Palavras-chave: Melasma; Hiperpigmentação da Pele; Tratamento Tópico; Nanocarreadores de fármacos; Transporte transdérmico

ABSTRACT

Melasma is a common hypermelanosis, but with a major impact on patients' quality of life and drives great efforts in clinical and pharmaceutical research to develop treatments to reverse this condition. However, knowledge related to its pathophysiology is still very limited. Therefore, research involving nanotechnology is interesting because the use of this technology in cosmetic products brings several benefits and advantages in relation to conventional pharmaceutical forms. Considering the length of the skin, measuring around 2m², its protective, waterproofing capacity and the existence of more permeable regions, ways have been sought to transport drugs through it with the help of nanotechnology. The dermal barrier has the functions of protecting the body from pathogens, preventing excessive water loss, and helping to maintain internal temperature, which represents the greatest difficulty in producing deep-acting medications that overcome it. These characteristics make it difficult to administer drugs via this route of administration. One of the strategies used to facilitate skin permeation is the development of skin carriers that promote drug permeation. Nanotechnology has enabled the formulation of nanospheres, nanocapsules and liposomes that interact and cross the dermis without suffering damage, with less active ingredient. In addition to solid lipid structures of small molecular weight that adsorb the drug and transport it, being easy to produce on an industrial scale. Nanotechnology is a current science that covers several areas within industries, there are many studies in this area that has been growing rapidly. In the pharmaceutical industry, the leap is high because cosmetics with nanotechnology allow the market to have high permeation of products into the skin by breaking the stratum corneum barrier, allowing the product to reach deeper layers, and in the case of melasma, being able to act on different pathways. action of the formation mechanism of this hyperpigmentation. This project is a literature review that aims to study the mechanism of action of melasma and the use of different nanoparticle technologies in the treatment of this disease through the topical route of action.

Keywords: Melasma; Skin Hyperpigmentation; Topical Treatment; Drug nanocarriers; Transdermal shipping

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura da pele.....	13
Figura 2 – Estruturas químicas propostas para a (A) eumelanina e (B) feomelanina.....	14
Figura 3 – Esquema da síntese de eumelanina e feomelanina.....	15
Figura 4 – Fotos clínicas de pacientes com melasma.....	17
Figura 5 – Representação esquemática da atividade de compostos ativos tópicos nos melanócitos.....	19
Figura 6 – Representação das vias de permeação na pele.....	20
Figura 7 – Exemplos de nanocarreadores de fármacos empregados na liberação de ativos na pele.....	25

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 –Ativos tópicos usados na despigmentação da pele e seu mecanismo de ação.....	18
Quadro 2 – Vantagens e desvantagens do uso de sistemas nanopartículas em aplicações de uso tópico.....	24
Quadro 3 – Ativos empregados no tratamento tópico do melasma e principais efeitos da nanoencapsulação sobre a atividade terapêutica.....	38

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. OBJETIVOS	22
3. METODOLOGIA	23
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	24
4.1. TIPOS DE NANOCARREADORES	26
4.1.1 Nanoemulsões (NEs) e Microemulsões	26
4.1.2 Nanopartículas Lipídicas Sólidas e Carreadores Lipídicos Nanoestruturados	27
4.1.3 Nanocarreadores vesiculares	28
4.1.4 Nanocarreadores Poliméricos	29
4.1.5. Fulerenos	30
4.2. EFEITOS DA NANOENCAPSULAÇÃO SOBRE A LIBERAÇÃO TÓPICA DE ATIVOS EMPREGADOS PARA O TRATAMENTO DO MELASMA	31
4.1.5 Ácido azelaico	31
4.1.6 Ácido kójico	33
4.1.7 Arbutin	33
4.1.8 Hidroquinona	35
4.1.9 Ácido tranexâmico	36
4.1.10 Outros	36
5. CONCLUSÕES	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42

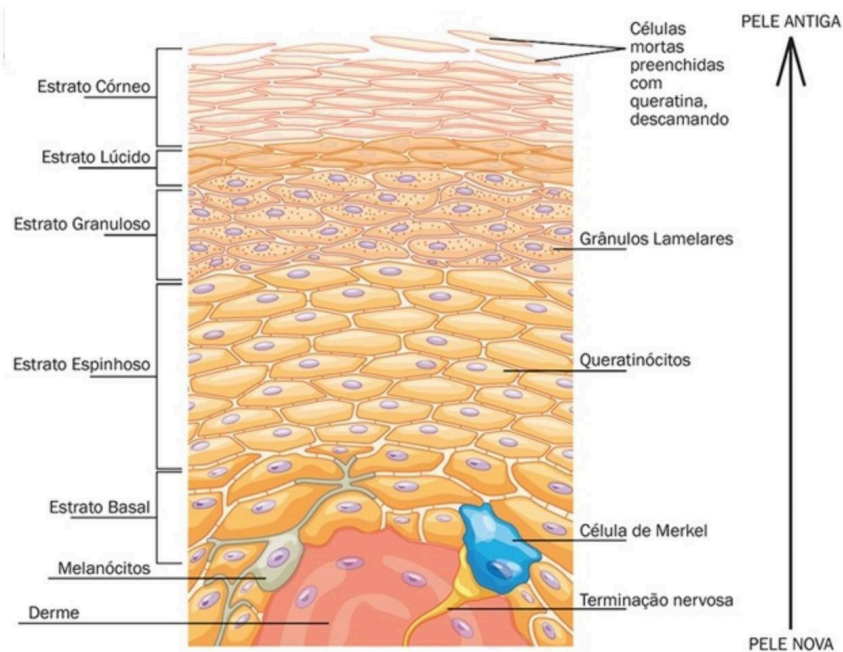
1. INTRODUÇÃO

A pele é maior órgão do organismo, apresentando em um indivíduo adulto uma área de cerca de 2 m², correspondendo a cerca de 15% de superfície corporal (Lai-Cheong; McGrath, 2017). A pele é dividida em três camadas principais: hipoderme, derme e epiderme (Figura 1). A hipoderme, também chamada como tecido subcutâneo, está localizada na camada mais profunda da pele e é constituída de tecido adiposo e conjuntivo. Exerce as funções de armazenamento de energia, proteção de órgãos vitais e isolamento térmico (Baveloni *et al.*, 2021; Schoellhammer; Blankschtein; Langer, 2014). A derme é uma camada com espessura variando entre 1 e 4 mm. É rica em colágeno e elastina, duas proteínas fibrosas que se encontram imersas em um gel de glicosaminoglicanos, eletrólitos e água. Diferentes estruturas estão presentes na derme, incluindo as terminações nervosas, glândulas sebáceas e sudoríparas, folículos pilosos, além de vasos sanguíneos e linfáticos. A camada mais superficial da pele é a epiderme e compreende um epitélio dividido em duas partes distintas: (1) a epiderme viável (EV) (50 a 100 µm), constituída de cerca de 70% de água, e (2) a epiderme não viável ou estrato córneo (EC)(10 a 15 µm). A EV consiste em uma superposição de múltiplas camadas denominadas de dentro para fora em: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granular e o estrato lúcido. A EV é constituída predominantemente por queratinócitos (cerca de 95%) e tem a particularidade de estar em constante renovação. Os queratinócitos migram para a superfície da pele e, neste processo, passam pelos estágios de diferenciação e maturação, resultando em mudanças estruturais e originando, assim, o EC. O EC é a camada mais superficial da pele e é constituído por múltiplas camadas de corneócitos, as quais são células achatadas contendo grandes quantidades de filamentos de queratina, embebidas em uma matriz lipídica composta de ceramidas, ésteres do colesterol e ácidos graxos. Em decorrência da complexidade desta estrutura, o EC atua como eficiente barreira à permeação de fármacos através da pele (Baveloni *et al.*, 2021; Sala *et al.*, 2018).

A pele possui elementos epidérmicos responsáveis pela produção e distribuição da melanina, um pigmento de coloração marrom cuja principal função é proteger o DNA contra a ação nociva da radiação solar, mas que também é responsável pela cor da pele, cabelos e de outros tecidos. Esses elementos consistem em melanócitos, os quais são células dendríticas derivadas da crista neural, localizadas na camada basal da epiderme e, ocasionalmente, na derme (Figura 1). Os melanócitos são células arredondadas a colunares apresentando prolongamentos citoplasmáticos que envolvem cerca de 36 queratinócitos, por onde

transferem a melanina recém sintetizada. A melanina é produzida nos melanossomas, num processo complexo designado por melanogênese (Miot et al., 2009; Virador *et al.*, 2001). A síntese de melanina é um processo binário em que o retículo endoplasmático exporta as proteínas estruturais que se amalgamam com glicoproteínas reguladoras específicas do melanossoma e são extraídas do aparelho de Golgi como vesículas revestidas. A produção de melanina ocorre posteriormente após a realocação e triagem de tais proteínas para os melanossomas (MIOT *et al.*, 2009).

Figura 1. Estrutura da pele.

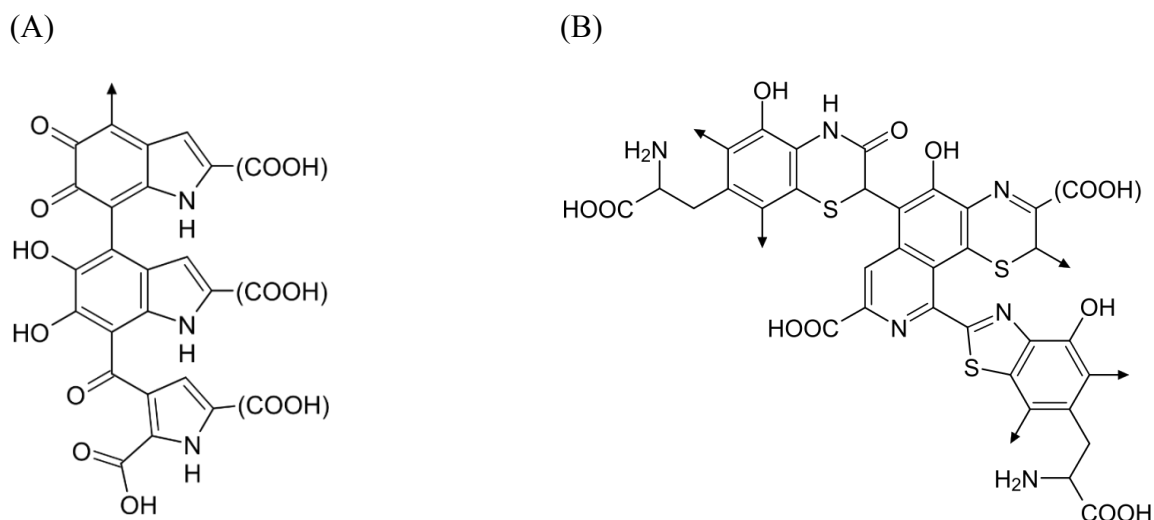


Fonte: **Pele e Anexos – Histologia Interativa**. Disponível em: <<https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>>.

A melanina é formada nos melanossomas partir de um aminoácido essencial, a tirosina. Este aminoácido sofre ação da tirosinase, um complexo enzimático cúprico-proteico localizado na membrana melanosomal que catalisa a oxidação da tirosina à L-DOPA, a primeira etapa em uma série de reações conhecida como via de Raper-Manson (Park et al., 2009). Três membros da família tirosinase estão envolvidos no processo de melanogênese: a tirosinase (Tyr), a tirosinase relacionada à proteína 1 (Typr 1), e a dopacromo tautomerase (DCT), levando à produção de eumelanina (marrom-preta) ou feomelanina (amarela-vermelha) (Cui & Man, 2023; Miot et al., 2009; Murisier; Beermann, 2006) (Figura 2). Quimicamente a eumelanina é um polímero heterogêneo constituído de ácido 5,6-dihidroxi-indol-2-carboxílico (DHICA), dihidroxiindol (DHI) e dopaquinona, sendo o primeiro o mais abundante, enquanto a feomelanina é constituída principalmente de unidades benzotiazinas, as

quais são degradadas a benzotiazol em alguma extensão (Ito, 2003).

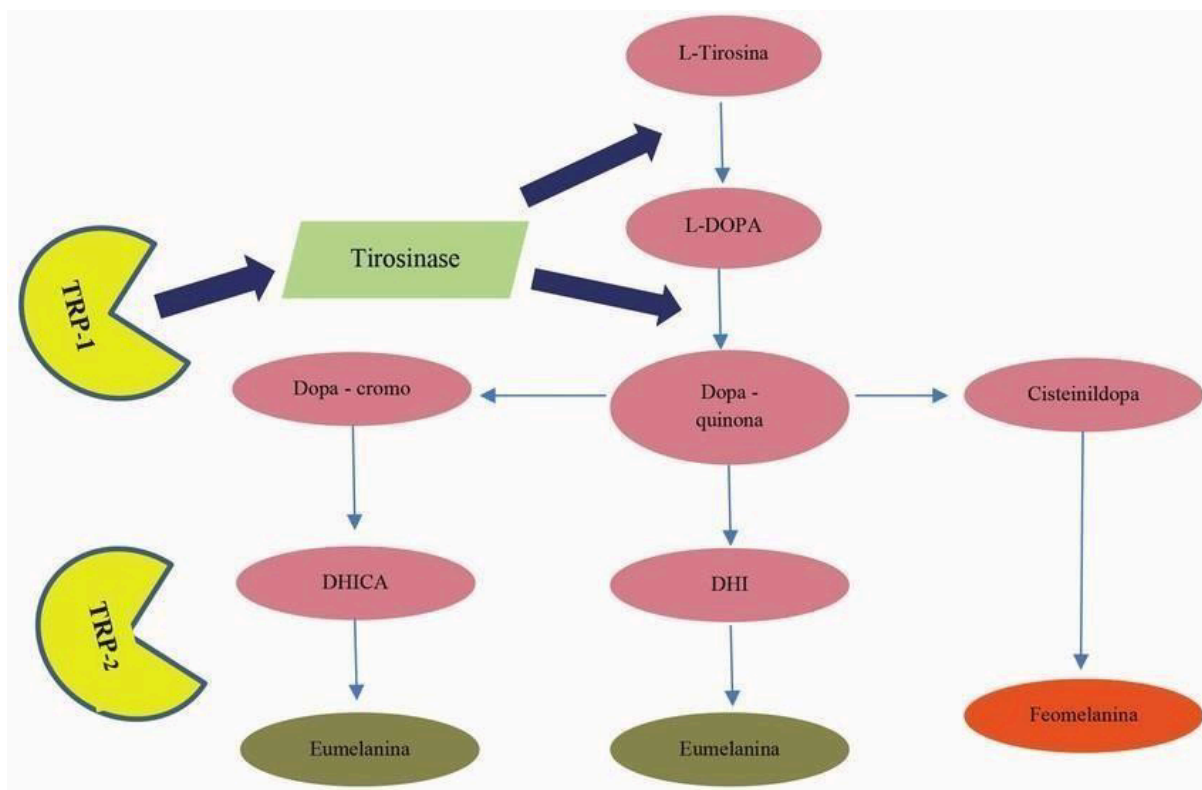
Figura 2: Estruturas químicas propostas para a (A) eumelanina e (B) feomelanina. Na figura, (COOH) pode ser um grupo carboxílico, hidrogênio ou, raramente, outros substituintes. As setas indicam a direção de ligação das unidades monoméricas do biopolímero.



Adaptado de Cao *et al.* (2021).

A biossíntese de eumelanina e feomelanina é ilustrada na Figura 3. Na presença de oxigênio molecular, a tirosinase oxida a tirosina em L-DOPA (dioxifenilalanina) e esta em dopaquinona. A partir desse momento, a presença ou ausência de cisteína determina o rumo da reação para síntese de eumelanina e feomelanina. Na ausência de cisteína (glutaciona), a dopaquinona sofre adição intramolecular do grupo amino, originando a ciclodopa (leucodopacromo). A oxiredução (redox) entre o leucodopacromo e dopaquinona leva à formação de dopacromo, o qual gradualmente se decompõe para originar DHI, em maior proporção, e DHICA. Este último processo é catalisado pela dopacromo tautomerase (DCT). Finalmente, estes diidroxiindóis são oxidados à eumelanina. A proteína 1 relacionada à tirosinase (Tyrp1) parece catalisar a oxidação de DHICA a eumelanina. Por outro lado, na presença de cisteína, a dopaquinona rapidamente reage com cisteína para dar 5-S-cisteinildopa e em menor extensão 2-S-cisteinildopa. As cisteinildopas são oxidadas para dar intermediários benzotiazínicos para então produzir a feomelanina (Ito, 2003).

Figura 3: Esquema da síntese de eumelanina e feomelanina.



Fonte: Barbosa, Kledson & Guedes, Monique (2018).

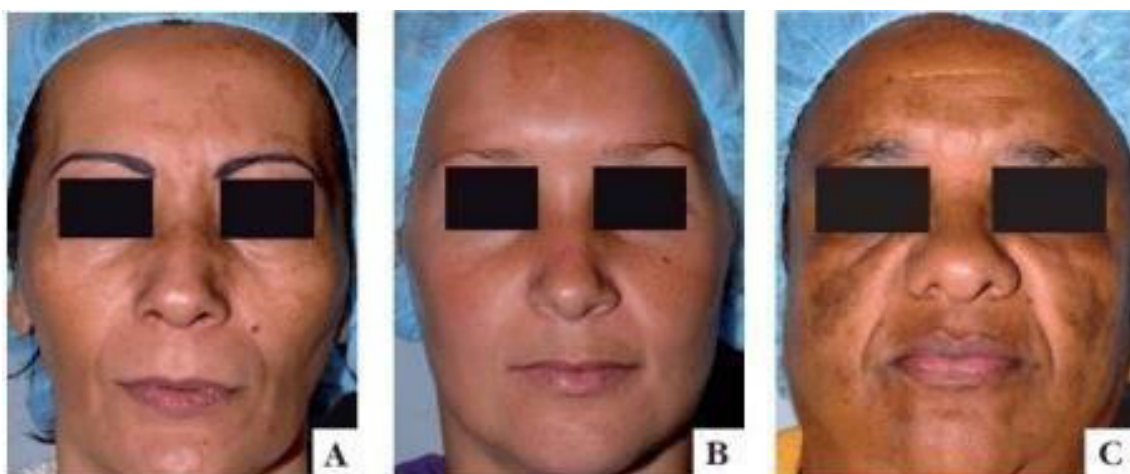
A extensa produção e acúmulo de melanina no interior da pele pode resultar em uma série de distúrbios, entre os quais a hiperpigmentação adquirida, como o melasma. Clinicamente, o melasma caracteriza-se por manchas acastanhadas, localizadas preferencialmente na face, embora possa acometer também região cervical, torácica anterior e membros superiores. Melasma é uma dermatose comum que cursa com alteração da cor da pele normal, resultante da hiperatividade melanocítica focal epidérmica de clones de melanócitos hiperfuncionantes, com consequente hiperpigmentação melânica induzida, principalmente, pela radiação ultravioleta (Hatem *et al.*, 2020). Suscetibilidade genética, radiação ultravioleta, medicamentos hormonais, bem como a liberação anormal do hormônio estimulador de α - melanócitos (α -MSH), representam os fatores que podem desencadear este distúrbio. Mulheres em período fértil e de fototipos intermediários representam as populações mais acometidas. A hiperpigmentação pode possuir relevância estética e psicossocial e, subsequentemente, muitos esforços têm sido feitos para ajudar a corrigir esse distúrbio da pele

(Miot *et al.*, 2009).

Três padrões básicos são considerados no exame clínico do melasma: centrofacial, malar e o padrão mandibular. O centrofacial é o mais comum, incluindo a testa, nariz, bochechas, lábio superior e queixo. O malar envolve as áreas malar e nasal, e o padrão mandibular envolve o ramo da mandíbula. No entanto, outras áreas menos comuns, como pescoço e braços, podem ser afetadas, resultando em um tipo extrafacial de melasma que pode ser acompanhado por qualquer um dos outros padrões mencionados (Nicolaidou; Antoniou; Katsambas, 2007).

A lâmpada ou luz de Wood tem sido usada no exame dermatológico no diagnóstico do melasma, com base no exame pela luz de Wood, o melasma é dividido em quatro tipos clínicos: epidérmico, dérmico, marrom-escuro e melasma indeterminado ou inaparente. O melasma epidérmico aparece como um tom marrom claro e, sob a luz de Wood, observa-se forte pigmentação quando a melanina se espalha pelas camadas epidérmicas. Este é o tipo mais comum de melasma, sendo a terapia medicamentosa tópica a principal forma de tratamento. O melasma dérmico se manifesta como manchas marrons ou azuis acinzentadas sob luz visível, juntamente com muitos melanófagos cutâneos pigmentados. No melasma marrom-escuro, a luz da lâmpada de Wood pode promover aumento da pigmentação em certas regiões, deixando outras inalteradas. O melasma indeterminado ou inaparente acomete principalmente pessoas de pele parda, não podendo ser diagnosticado pelo emprego da luz de Wood (Hann *et al.*, 2007; Kang; Ortonne, 2010; Miot *et al.*, 2009). Os padrões típicos do melasma estão demonstrados na Figura 4.

Figura 4: Fotos clínicas de pacientes com melasma, demonstrando as principais topografias acometidas: (A) glabellar, zigomático e nasal, (B) frontal e zigomático, (C) glabellar, zigomático, nasal superior e mentoniano.



Fonte: MIOT *et al.*, 2009.

Muitas estratégias têm sido adotadas para o tratamento do melasma, entre as quais estão as abordagens de base mecânica, como *peelings* químicos, terapias físicas na forma de fontes de luz intensa pulsada ou diferentes tipos de lasers, além de dermoabrasão e microagulhamento. Além disso, medidas fotoprotetoras como evitar a exposição à luz solar direta e a aplicação regular de protetores solares de amplo espectro são constantemente recomendadas. Vale ressaltar que os cosméticos de camuflagem são usados apenas para esconder as manchas de pigmentação, mas não para fins de tratamento, entretanto, existem atualmente no mercado cosméticos de camuflagem com alguns ativos, como por exemplo niacinamida, os quais podem ser usados como adjuvantes nos tratamentos de longo prazo (Hatem *et al.*, 2020).

Além das terapias mecânicas e preventivas, medicamentos orais e tópicos, isolados ou em combinação, podem ser usados na redução da hiperpigmentação (Apolinário *et al.*, 2020, Lee; Thng; Goh, 2016). Atualmente, muitos agentes hipopigmentantes tópicos têm sido introduzidos e extensivamente aplicados para melhorar o manejo e/ou tratamento da hiperpigmentação. A administração tópica é vantajosa visto que os efeitos colaterais da ingestão oral, por exemplo do ácido tranêxamico, são evitados. Tais efeitos colaterais incluem dor de cabeça, dor abdominal, irregularidades menstruais e zumbido, além do risco de trombose venosa profunda (Lee; Thng; Goh, 2016). Uma descrição dos ativos tópicos empregados na redução da hiperpigmentação cutânea e seus mecanismos de ação é mostrada no Quadro 1. A Figura 5 mostra uma representação da atividade destes ativos no melanócito.

Quadro 1 - Ativos tópicos usados na despigmentação da pele e seu mecanismo de ação.

Ativo Tópico	Mecanismo de ação	Referência
Hidroquinona	Possui a capacidade de inibir a conversão de DOPA em melanina, bloqueando a ação da tirosinase bem como o desenvolvimento, melanização e desintegração dos melanossomas.	Hsieh <i>et al.</i> , 2012.
Ácido azelaico	Suprime competitivamente a ação da enzima tirosinase. Atua pela inibição das enzimas mitocondriais e síntese de DNA, promovendo sua ação citotóxica direta sobre os melanócitos	Yu;Kim, 2010.
Ácido kójico	É bem conhecido como um potente antioxidante e também atua inibindo a produção de tirosinase livre	Kahn,1995.

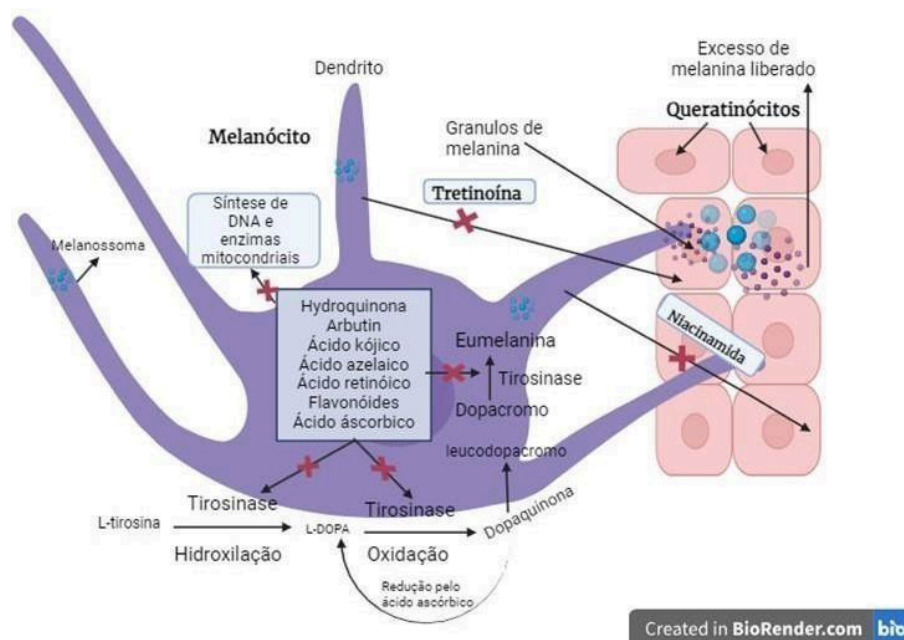
Continuação Quadro 1.

Retinóides	Influenciam várias etapas da rota da melanização. A tretinoína induz a epidermopoiese, que por sua vez promove a rápida perda de pigmento e causa aumento da renovação epidérmica, enquanto o ácido retinóico (AR) inibe a hiperpigmentação induzida por UVB, suprimindo a atividade da tirosinase.	Rigopoulos; Gregoriou; Katsambas, 2007.
Mequinol	Seu mecanismo de ação ainda é discutível, porém, por ser um substrato da enzima tirosinase, pode inibir competitivamente a produção de precursores de melanina.	Lee et al., 2016
Arbutin	A ligação glicosídica presente na arbutin é hidrolisada <i>in vivo</i> resultando na liberação sustentada de hidroquinona. Também atua inibindo a enzima tirosinase, que posteriormente diminui a formação de melanina. A ação do arbutin é dose dependente acompanhada de efeitos menos tóxicos em comparação a hidroquinona.	Migas; Krauze-Baranowska, 2015.
N-acetil-4-S cisteaminilfenol (NCAP)	É uma molécula fenólica que atua como um substrato alternativo da tirosinase, suprimindo assim a atividade da enzima.	Ebanks; Wickett; Boissy, 2009.
Ácido ascórbico	É um potente antioxidante que pode inibir a melanogênese, causando a redução da dopaquinona à DOPA, além de prevenir a formação de radicais livres e a absorção da radiação UV.	Picardo; Carrera, 2007.
Niacinamida	Derivado de amida naturalmente ativo da vitamina B3 (niacina), pode inibir a melanogênese, neutralizando reversivelmente a transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos. Exibe efeito nulo sobre a atividade da tirosinase.	Greatens et al., 2005.
Glabridina	A glabridina, uma isoflavona, é um composto oleoso extraído do alcaçuz (<i>Glycyrrhiza glabra</i>), com comprovada ação inibitória sobre a tirosinase, além de suas propriedades anti-inflamatórias.	Yokota et al., 1998.
Flavonóides como aloesina, catequina, ácido gálico, e ácido elágico.	São moléculas polifenólicas de origem natural que possuem propriedades antioxidantes, antivirais, anti-inflamatórias e anticarcinogênicas bem conhecidas. Possuem efeitos hipopigmentários, pois provaram inibir a síntese e maturação da enzima tirosinase e da proteína relacionada à tirosinase.	Kim; Uyama, 2005.
Corticosteróides como dexametasona, hidrocortisona e mometasona	Agentes anti-inflamatórios que exercem ação antimetabólica sobre os melanócitos, causando uma diminuição do turnover epidérmico e, conseqüentemente, resultando em redução significativa do conteúdo de melanina.	Menter, 2004.

Ácido tranexâmico (TA)	Agente antiplasmina que reduz a produção do hormônio estimulante de melanócitos (MSH), causando assim uma diminuição na formação do pigmento da pele, além de inibir a atividade da enzima tirosinase.	Na et al., 2013.
------------------------	--	------------------

Fonte: Adaptado de Hatem et al., 2020.

Figura 5. Representação esquemática da atividade de compostos ativos tópicos nos melanócitos.

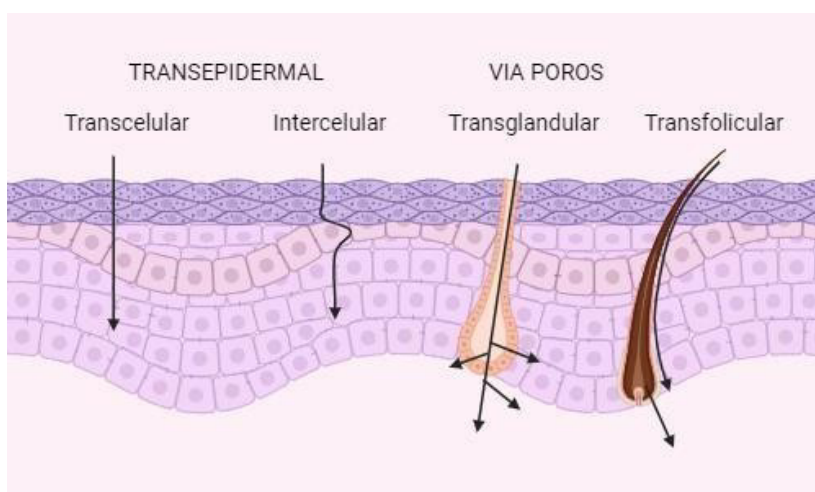


Adaptado de Singh et al., 2022.

Como mencionado acima, a administração tópica cutânea é considerada a via de administração preferível para o tratamento do melasma, pois evita a distribuição sistêmica e reduz os efeitos tóxicos indesejáveis dos compostos ativos. No entanto, para que ocorra o efeito esperado, o ativo deve ser liberado da forma farmacêutica, permear o estrato córneo e alcançar a epiderme viável e a derme. A permeação através das diferentes camadas da pele pode ocorrer por três diferentes vias: (1) a transcelular, (2) intercelular, também referida como paracelular, e (3) através dos apêndices, que incluem as glândulas sudoríparas e folículos pilosos (Figura 6). Na via transcelular, o fármaco se difunde através das células mortas queratinizadas do EC, a qual é considerada a principal barreira à permeação, devido ao baixo coeficiente de difusão dessa camada. A rota intercelular é considerada predominante na permeação dos fármacos. Esta rota constitui em espaços intercelulares de 19 a 75 nm, com comprimento que pode alcançar 900 μ m. Finalmente, os apêndices não são considerados vias

preferenciais de permeação, visto que ocupam somente 0,1% da área superficial da pele, além de permitirem o acesso do fármaco aos capilares sanguíneos (Baveloni *et al.*, 2021). Ainda, a permeação de fármacos pode ser afetada por várias condições da pele que incluem idade, local de aplicação, temperatura, estado da pele (normal, abrasão ou doença), área de aplicação, tempo de contato e grau de hidratação (Alexander *et al.*, 2012).

Figura 6: Representação das vias de permeação na pele.



Fonte: Elaborado pelo autor (2024).

Em geral, embora o tratamento tópico do melasma seja promissor, a maioria das formulações convencionais disponíveis apresenta limitada permeabilidade de ativos através da pele, resultando em baixa biodisponibilidade e resposta clínica insatisfatória. Neste sentido, estratégias terapêuticas baseadas em nanotecnologia têm se mostrado promissoras para a melhoria da atividade terapêutica dos compostos aplicados topicamente. Na medicina, a nanotecnologia tem despontado como uma ferramenta interessante para a liberação de fármacos. (Mazayen *et al.*, 2022). Nanocarreadores de fármacos são, portanto, definidos como sistemas coloidais com tamanho de partícula menor que 500 nm, sendo classificados de acordo com sua constituição química em poliméricos, lipídicos, metálicos ou híbridos. Tais sistemas têm se mostrado vantajosos por permitirem o aumento da solubilidade, a melhoria da fotoestabilidade, o controle da liberação, a formação de depósitos nas camadas da pele e a melhoria do perfil de permeação cutânea dos ativos, constituindo assim uma estratégia promissora na busca da melhoria da eficácia terapêutica do tratamento tópico do melasma (Ghasemiyeh *et al.*, 2024). Assim, considerando o exposto, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre o emprego de nanocarreadores para a melhoria da liberação tópica de ativos no tratamento do melasma.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste trabalho é realizar uma revisão narrativa sobre o emprego de nanocarreadores para liberação tópica de ativos utilizados no tratamento do melasma.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- I. Revisar os diversos sistemas de entrega baseados em nanotecnologia que neutralizam o processo de melanogênese por meio de ativos despigmentantes.
- II. Analisar o processo de liberação dos agentes hipopigmentantes a partir dos nanocarreadores para o tratamento do melasma.
- III. Fazer uma análise comparativa dos benefícios e vantagens, bem como as desvantagens, do uso da nanotecnologia para o tratamento do melasma.

3. METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizado uma revisão narrativa da literatura sobre o emprego de nanocarreadores na liberação tópica de ativos para o tratamento do melasma, tendo como fonte de pesquisa de bases de dados SciELO, ELSEVIER, PubMed, Lilacs, Google Acadêmico e Science Direct, usando os descritores: melasma, nanotechnology, nanoparticles, nanocarrier, and topical treatment (intercalados com o operador booleano AND). O período da busca compreenderá os últimos 15 anos. Não foram inclusas citações. Foram inclusas as publicações escritas em português e inglês. A partir da leitura e análises dos resumos, foram selecionadas as publicações mais relevantes para trabalho seguindo os critérios de inclusão. Após essa pré- seleção, os trabalhos que se encaixam no tema da revisão foram lidos na íntegra, e foi feita a extração de dados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com a literatura diferentes tipos de nanocarreadores têm sido testados para a liberação de compostos ativos para o tratamento do melasma, incluindo as nanoemulsões, nanopartículas lipídicas sólidas, carreadores lipídicos nanoestruturados, lipossomas e niossomas. Nanopartículas poliméricas, nanopartículas metálicas e nanocristais também têm sido investigados para liberação tópica cutânea. A encapsulação de agentes terapêuticos em nanocarreadores apresenta inúmeras vantagens, incluindo o aumento da permeação cutânea, direcionamento dos compostos a alvos terapêuticos, melhoria da estabilidade frente à degradação, e mais rápida e prolongada ação (SINGH *et al.*, 2023). Além disso, estudos têm mostrado que “nanocarreadores inteligentes” são capazes de liberar fármacos sob estímulos externos, como por exemplo, por mudanças de temperatura (Apolinário *et al.*, 2020). Outros efeitos relacionados ao emprego de nanocarreadores na pele incluem aumento da solubilidade aparente de fármacos pouco solúveis, aumento da elasticidade e hidratação da pele e aumento da oclusão da pele (Hatem *et al.*, 2020). Por outro lado, o emprego de compostos ativos nanoencapsulados para liberação tópica pode apresentar alguns desafios, visto que na sua preparação muitas vezes é necessário o uso de solventes orgânicos que requerem etapas posteriores de purificação e a necessidade de uso de surfactantes, que são potencialmente irritantes a pele (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020). Outras vantagens e desvantagens da aplicação tópica de fármacos encapsulados são sumarizadas no Quadro 2.

O mecanismo de permeação cutânea de ativos encapsulados tem mostrado ser dependente das características dos nanocarreadores, como composição, capacidade de carga, tamanho e potencial zeta. Por exemplo, o diâmetro médio das nanopartículas tem sido considerado o parâmetro mais importante que pode determinar a profundidade da penetração folicular, independentemente do tipo de nanopartícula (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020). No entanto, carga superficial e grau de deformabilidade do nanocarreador afeta a passagem dos nanocarreadores através dos folículos pilosos. A penetração cutânea através desta via tem as vantagens de proporcionar a formação de um depósito e armazenamento do ativo por períodos prolongados, além da possibilidade de direcionamento aos tecidos, resultando no aumento da biodisponibilidade cutânea (Fang *et al.*, 2014). Contudo, as propriedades físico- químicas dos ativos, como coeficiente de partição, peso molecular e pKa, as características do sistema de liberação e fatores biológicos, como local de aplicação e variabilidade interpessoal, também podem influenciar nos resultados terapêuticos obtidos

(Giannos et al., 2015). Uma breve descrição das características dos principais tipos de nanocarreadores aplicado à liberação tópica de fármacos é sumarizada a seguir. Uma representação sobre a estrutura destes nanocarreadores é mostrada na **Figura 7**.

Quadro 2. Vantagens e desvantagens do uso de sistemas nanopartículas em aplicações de uso tópico.

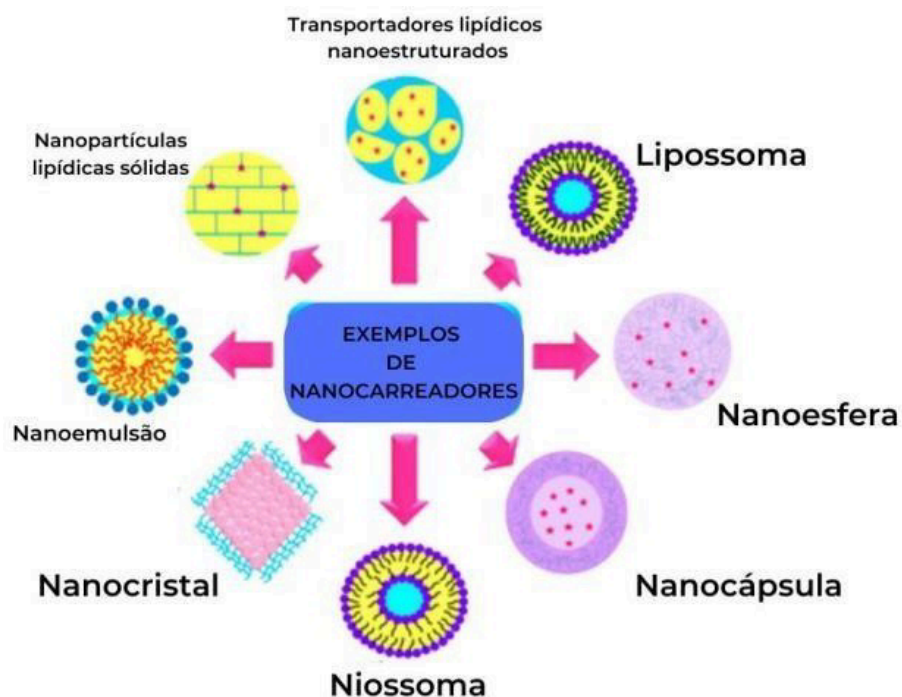
VANTAGENS	DESVANTAGENS
<ul style="list-style-type: none"> ● Proteção aos agentes ativos frente à degradação prematura ● Administração localizada e direcionada de medicamentos com reduzida distribuição sistêmica ● Aumento da penetração cutânea ● Possibilidade de controle da liberação do ativo ● Evita o efeito irritante de ativos sobre a pele ● Potencial acúmulo folicular e transporte transfolicular de ativos ● Melhor relação dose/efeito ● Efeito promotor de absorção ● Possibilidade de administração tópica de compostos lipofílicos e hidrofílicos 	<ul style="list-style-type: none"> ● Necessidade de uso de técnicas de preparação que requerem a utilização de solventes orgânicos ● Necessidade de etapas de purificação durante a preparação dos nanocarreadores ● Custo de obtenção ● Possibilidade do aumento da absorção sistêmica ● Necessidade de grandes quantidades de surfactantes com potencial de irritação cutânea

Fonte: Adaptado de Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020.

O mecanismo de permeação cutânea de ativos encapsulados tem mostrado ser dependente das características dos nanocarreadores, como composição, capacidade de carga, tamanho e potencial zeta. Por exemplo, o diâmetro médio das nanopartículas tem sido considerado o parâmetro mais importante que pode determinar a profundidade da penetração folicular, independentemente do tipo de nanopartícula (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020). No entanto, carga superficial e grau de deformabilidade do nanocarreador afeta a passagem dos nanocarreadores através dos folículos pilosos. A penetração cutânea através desta via tem as vantagens de proporcionar a formação de um depósito e armazenamento do ativo por períodos prolongados, além da possibilidade de direcionamento aos tecidos, resultando no aumento da biodisponibilidade cutânea (Fang et al., 2014). Contudo, as propriedades físico-químicas dos ativos, como coeficiente de partição, peso molecular e pKa, as características do sistema de liberação e fatores biológicos, como local de aplicação e variabilidade interpessoal, também podem influenciar nos resultados terapêuticos obtidos (Giannos et al., 2015). Uma breve descrição das características dos principais tipos de

nanocarreadores aplicado à liberação tópica de fármacos é sumarizada a seguir. Uma representação sobre a estrutura destes nanocarreadores é mostrada na **Figura 7**.

Figura 7. Representação da estrutura dos principais tipos de nanocarreadores empregados para a liberação tópica de compostos ativos.



Adaptado de Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020.

4.1. TIPOS DE NANOCARREADORES

4.1.1 Nanoemulsões (NEs) e Microemulsões

Nanoemulsões (NEs) são dispersões cineticamente estáveis geralmente de óleo em água com diâmetro médio de 20 a 200 nanômetros. As microemulsões, por sua vez, são dispersões homogêneas, transparentes, termodinamicamente estáveis, com diâmetro de gota na faixa de 10 a 100 nm. A composição quali- e quantitativa destes tipos de emulsão afeta o seu tamanho e índice de polidispersão. De fato, tipo de lipídio, a tensão interfacial gerada entre as fases oleosa e aquosa e o tipo de surfactante e cosurfactante são fatores determinantes para a obtenção de dispersões homogêneas com tamanho de gotícula reduzido (Souto et al., 2022). Nanoemulsões e microemulsões são consideradas excelentes veículos para fármacos

lipofílicos, também apresentam, as vantagens de baixa toxicidade, baixo potencial de irritação e estabilidade a longo prazo, além de serem aplicáveis em diferentes vias de administração, especificamente na administração dérmica e transdérmica de medicamentos (Prakash & Thiagarajan, 2011). Além disso, o reduzido tamanho das gotículas proporciona uma elevada área superficial, proporcionando um maior contato e aderência da formulação à pele (Souto *et al.*, 2022). Assim, NEs são nanocarreadores potenciais para melhorar a permeação cutânea de ativos na pele, aumentando o gradiente de concentração dos mesmos. Além disso, a presença de surfactantes podem atuar como promotores de permeação cutânea (Baroli, 2010; Souto *et al.*, 2022).

4.1.2 Nanopartículas Lipídicas Sólidas e Carreadores Lipídicos Nanoestruturados

As nanopartícula lipídicas sólidas (NLS) e os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs) constituem a primeira e segunda geração, respectivamente, de nanocarreadores lipídicos formados a partir de lipídios sólidos e emulsionantes, com tamanho de cerca de algumas centenas de nanômetros. Enquanto as NLSs são formadas unicamente por lipídios sólidos, os CLNs são obtidos por misturas de lipídios sólidos e líquidos o que lhes proporciona uma estrutura interna menos organizada com maior capacidade de incorporação de ativos lipofílicos.(Garcês *et al.*, 2017). Devido ao efeito oclusivo e fotoprotetor e capacidade de promover a hidratação da pele, estes nanocarreadores têm sido largamente explorados, com produtos já disponíveis no mercado (Eroglu; Sinami: Ulker, 2023).

Com o intuito de elucidar os mecanismos de permeação cutânea, Lombardi-Bórgia *et al.* (2005) utilizaram a espectroscopia para-elétrica e a espectroscopia de fluorescência para avaliar o efeito do modo de associação do ativo (na superfície ou matriz do nanocarreador) e o tipo de nanocarreador lipídico sobre a penetração de um ativo na pele, usando para isso o vermelho de nilo como marcador fluorescente. Basicamente, os autores relataram que o corante

encontra-se presente preferencialmente na fase líquida dos CLNs e que os nanocarreadores se depositam em regiões específicas da pele, como folículos capilares, e glândulas sebáceas e sudoríparas. Enquanto as NLSs aumentaram em 4 vezes a penetração do corante na pele, em comparação ao creme, os NCLs foram menos eficientes em liberar o mesmo na pele.

4.1.3 Nanocarreadores vesiculares

Nanocarreadores vesiculares são estruturalmente constituídos de moléculas anfífilas dispostas em agregados altamente organizados na forma de bicamadas concêntricas e contendo um interior geralmente aquoso. Tais sistemas têm mostrado grande aplicação na área dermatocósmica, pois podem agir como carreadores de fármacos encapsulados; como promotores de absorção com subsequente alteração da estrutura lamelar intercelular das camadas da pele; servir como depósito para liberação de ativos na pele; e servir como membrana limitante para a modulação da absorção sistêmica e, assim, fornecer o controle da liberação (Alexander et al., 2012).

Os sistemas vesiculares se diferenciam entre si em função da sua composição e propriedades físico-químicas. Estruturalmente, lipossomas são constituídos de bicamadas lipídicas de fosfolipídios e colesterol, semelhantes às membranas das células. São capazes de encapsular substâncias hidrofílicas e hidrofóbicas e apresentam o potencial de fusão com a membrana celular, modulando a sua fluidez e facilitando a penetração cutânea. O tamanho dos lipossomas pode variar de vesículas muito pequenas (0,025 μm) a grandes (2,5 μm), apresentando uma única ou várias bicamadas lipídicas concêntricas, sendo classificados em vesículas multilamelares grandes (*Multilamellar Large Vesicles* - MLV); vesículas unilamelares grandes (*Large Unilamellar Vesicles* - LUV) e vesículas unilamelares pequenas (*Small Unilamellar Vesicles* – SUV) (Figura 14) (Fialho; Cunha Junior., 2007).

Niossomas são igualmente nanocarreadores vesiculares, mas constituídos de surfactantes não iônicos que se auto-agregam em meio aquoso. Os niossomas são compostos por éteres de alquil ou dialquilpoliglicerol com ou sem colesterol, com tamanho variando de 10 a 100 nm (Hunter et al., 1988). São vesículas osmoticamente ativas com membrana mais rígida, oferecendo vários benefícios em comparação com os lipossomas convencionais, como custo, maior estabilidade química e prevenção da liberação precoce de compostos encapsulados (Atrux- Tallau et al., 2010). Numerosos estudos relataram que a administração tópica de niossomas tem maior eficácia devido à sua capacidade de modificar o tempo de retenção do ativo no estrato córneo e tendência em reduzir a absorção sistêmica (Mbah; Attama, 2018) Os mecanismos responsáveis pelo aumento da penetração dos niossomas na pele incluem a redução da perda de água transepidérmica (TEWL) e a fusão ou adsorção dos sistemas vesiculares à superfície da pele, resultando num gradiente de concentração mais elevado e, portanto, numa

maior penetração cutânea. Os niossomas também podem modificar a estrutura do estrato córneo e torná-lo mais frouxo e permeável (Muzzalupo *et al.* 2017). Além disso, os surfactantes não iônicos usados nas formulações de niossomas podem funcionar como promotores de absorção da (Choi; Maibach, 2005).

Transferossomas, por sua vez, são vesículas que apresentam alta capacidade de deformação e são constituídos de bicamadas lipídicas contendo um ativador de borda, como Tween 80, Span 80 e colato de sódio, que proporcionam maior flexibilidade a sua estrutura. Os etossomas diferem dos transferssomas por apresentarem etanol em sua composição (Ghasemiyeh; Mohammadi-Samani, 2020).

4.1.4 Nanocarreadores Poliméricos

As nanopartículas poliméricas podem ser obtidas de polímeros naturais, tais como a quitosana e o alginato, e a partir de polímeros sintéticos, como o ácido poli-lático, policaprolactona, ácido poli-lático-co-glicólico, metacrilatos, entre outros. Polímeros naturais são biocompatíveis e apresentam baixa imunogenicidade, o que os torna vantajosos para aplicação tópica. Entretanto, polímeros sintéticos tem sido preferidos devido ao elevado grau de pureza e uniformidade lote-a-lote, sendo que os biodegradáveis são os mais empregados (Pierre, 2022).

As nanopartículas poliméricos incluem as nanoesferas e as nanocápsulas, os quais apresentam tamanho de algumas centenas de nanômetros. Enquanto as nanoesferas são constituídas de matrizes poliméricas onde o fármaco encontra-se disperso, as nanocápsulas são sistemas reservatórios constituídos por um núcleo oleoso, revestido por uma parede polimérica (Banihashemi *et al.*, 2015; Pierre, 2022). A administração cutânea de nanoesferas e nanocápsulas pode fornecer liberação controlada de ingredientes ativos encapsulados, que precisam se difundir através da partícula para permear a pele. Quando aplicada topicamente, sua matriz rígida consegue manter sua estrutura por longos períodos. Tais sistemas têm sido explorados para liberação tópica de ativos por apresentar benefícios como: aumento da estabilidade dos agentes ativos frente à degradação, obtenção de perfil de liberação sustentado e controlado dos ativos encapsulados, redução da irritação cutânea e toxicidade, e aumento da atividade terapêutica no local de aplicação (Guterres *et al.*, 2007; Pierre 2022).

O tamanho dos nanocarreadores poliméricos afeta a penetração cutânea; quanto menor o tamanho, maior a penetração, principalmente através dos apêndices cutâneos. Geralmente os

nanocarreadores poliméricos são acumulados nos folículos pilosos que atuam como reservatório de fármacos para liberação no estrato córneo, resultando em tempo de permanência prolongado dos ativos nesta camada e em outras camadas superiores da pele. Nanocarreadores menores apresentam melhor adesão e oclusão da pele em comparação com os maiores e,

consequentemente, a absorção pela pele é melhorada. Além disso, a carga superficial dos nanocarreadores afeta a penetração do ativo (Pierre, 2022). Os possíveis mecanismos de liberação do fármaco a partir de nanopartículas poliméricas incluem o intumescimento do polímero por hidratação, liberação do fármaco por difusão, degradação enzimática do polímero e/ou dessorção do fármaco a partir das partículas (Singh; Lillard, 2009).

Dentre os nanocarreadores polímeros também se destacam as micelas poliméricas. São nanocarreadores que apresentam uma estrutura núcleo-casca, com tamanho entre 10 e 100 nm, sendo formados pela auto-agregação de polímeros anfífilos em solução aquosa (Riess, 2003). A concentração micelar crítica é a concentração mínima exigida pelas moléculas anfífilas para iniciar a micelização e, portanto, constitui uma característica importante do material polimérico para formação de tais sistemas. As micelas poliméricas têm a capacidade de melhorar a solubilidade aquosa de ativos lipofílicos, proteger o fármaco frente à degradação, e aumentar a hidratação da pele e a permeabilidade do ativo através das camadas da pele (Xu; Ling; Zhang, 2013).

4.1.5. Fullerenos

Os fullerenos são nanoestruturas esféricas, também conhecidas como nanotubos de carbono C₆₀, compostas inteiramente de átomos de carbono (Nasr et al., 2017). Seu grande espaço interno permite que biomoléculas sejam incorporadas, enquanto sua superfície externa pode ser modificada quimicamente para a administração de medicamentos tópicos destinados ao tratamento de problemas de pele (Koo, 2005). Atualmente, esses compostos são empregados em produtos cosméticos com propriedades anti-envelhecimento, clareadoras da pele, protetoras contra raios ultravioleta e antioxidantes, visando prevenir a progressão da melanogênese (Elnaggar et al., 2014).

4.2. EFEITOS DA NANOENCAPSULAÇÃO SOBRE A LIBERAÇÃO TÓPICA DE ATIVOS EMPREGADOS PARA O TRATAMENTO DO MELASMA

Os efeitos observados dos ativos nanoencapsulados no tratamento do melasma estão sumarizados no Quadro 3. A seguir estes efeitos serão descritos de forma mais detalhada.

4.1.5 Ácido azelaico

O ácido azelaico (AZA) é um ácido dicarboxílico frequentemente prescrito para o tratamento do melasma que atua como inibidor competitivo da enzima tirosinase. Este composto exibe ação antiproliferativa sobre a melanogênese, sem afetar os melanócitos normais, além de atividade antioxidante que auxilia no processo de redução da melanina. Entretanto, devido a sua baixa solubilidade e baixa permeabilidade cutânea, requer a administração de elevadas doses para o alcance do efeito desejado, o que acarreta no aparecimento de efeitos adversos como irritação, eritema, ressecamento e descamação (Nautwal & Waikar, 2023).

Visando melhorar as propriedades terapêuticas do AZA, Berlitz et al. (2019) desenvolveram nanoemulsões óleo em água e avaliaram o seu desempenho em ensaios *in vitro*. Nanoemulsões monodispersas apresentando teor de 10 mg/mL e eficiência de encapsulação de cerca de 85% foram obtidas. Neste estudo, os autores evidenciaram a redução na atividade da tirosinase e aumento da permeação cutânea do ácido azelaico, alcançando a epiderme e derme, sem causar toxicidade. Além disso, a melhoria das propriedades sensoriais, elevada espalhabilidade e menor efeito de branqueamento na pele foram observados pelos autores.

Em outro estudo, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) exibindo tamanho de cerca de 300 nm, potencial zeta de -15,3 mV, e eficiência de encapsulação de mais de 75% foram obtidas pela técnica de homogeneização por alta pressão. Neste estudo, os autores mostraram a manutenção da ação inibitória da tirosinase em cultura de células de melanoma B16F10 e reduzida citotoxicidade das NLS em uma concentração de 10%, quando comparado a creme comercial contendo 20% de AZA. Além disso, o potencial de irritação mostrou ser reduzido com as NLS, como observado no ensaio da membrana córneo-alantoide (HET-CAM) (Nautwal & Waikar, 2023).

Recentemente, Arshad et al. (2024) obtiveram nanopartículas de sílica mesoporosa

(NSM) contendo AZA com cerca de 200 nm de tamanho e eficiência de encapsulação do ativo de 93,5%. Estudos de permeação *ex-vivo* usando pele de rato como modelo de membrana e tampão fosfato pH 5,5 como meio demonstraram um modelo de liberação bifásico e permeação das essências pareceu afetar a estabilidade. Entre eles, o linalol exerceu efeito protetor frente à degradação do ácido kójico.

Em outro estudo, Khezri *et al.* (2020) prepararam nanopartículas lipídicas sólidas contendo AK usando monoestearato de glicerila e colesterol como excipientes lipídicos e Span 60 e Tween 20 como surfactantes. Estudos *in vitro* indicaram que o AK foi encapsulado nas nanopartículas, e que a liberação ocorreu de forma controlada, além de apresentar uma maior potência inibitória da tirosinase em relação a forma não encapsulada. Além disso, estudos *ex vivo* e *in vitro* demonstraram que as nanopartículas lipídicas sólidas melhoram a liberação percutânea do AK, mostrando-se promissoras para o tratamento de desordens de hiperpigmentação.

Saeedi *et al.* (2023) prepararam niossomas de AK (kojisoma), visando ampliar sua distribuição na pele e melhorar suas propriedades anti-melanogênicas. Os testes de permeação cutânea indicaram que o gel de kojisoma permitiu o maior alcance de AK nas camadas da pele, em comparação com o gel contendo ácido kójico puro. Os autores sugeriram que a lipofilia dos niossomas facilitou uma penetração cutânea gradual, possivelmente devido a melhor contato

com as camadas da pele. Além disso, o kojisoma apresentou um perfil de liberação prolongada, demonstrando segurança e baixo potencial de irritação cutânea. Os resultados igualmente mostraram que o kojisoma foi mais eficaz na inibição da formação de melanina e na auto-oxidação da L-dopa em comparação com o ácido kójico puro. Em resumo, os resultados deste estudo destacaram o potencial do produto desenvolvido para aplicações terapêuticas relacionadas à hiperpigmentação cutânea.

Um estudo descreve o desenvolvimento de uma formulação combinando dipalmitato kójico (KDP), uma forma esterificada do ácido kójico, e óleo de rosa mosqueta, conhecido por suas propriedades antioxidantes e regeneradoras da pele, em sistemas nanoemulsionados. A permeação cutânea, o potencial antioxidante e a capacidade de inibição da tirosinase foram avaliados *in vitro*. Além disso, foram realizados estudos de viabilidade celular. Os resultados revelaram que as nanoemulsões contendo 1 e 2 mg/mL de KDP apresentaram eficiências de incorporação superiores a 95% e tamanho de gotícula menor que 130 nm. A nanoemulsão com 1 mg/mL de KDP demonstrou uma eficácia antioxidante e clareadora semelhante à do

ácido ascórbico 1 mM. Não foram observados efeitos citotóxicos nas formulações, mesmo em concentrações variando de 0,06% a 1% (Zilles *et al.*, 2023).

Saeedi *et al* (2024) obtiveram nanopartículas de quitosana e colágeno contendo AK por gelificação iônica e homogeneização ultrassônica com o objetivo de melhorar a entrega dérmica e o efeito anti-pigmentação. Os testes de permeação cutânea demonstraram que o gel contendo as nanopartículas aumentou o transporte de AK para as camadas da pele, quando comparado com o gel de AK não encapsulado. Além disso, os testes de citotoxicidade *in vitro* confirmaram que as nanopartículas não foram tóxicas. Adicionalmente, ensaios de irritação dérmica em ratos Wistar mostraram propriedades não irritantes. Ainda, foi observado que a formulação contendo as nanopartículas com AK inibiu a formação de melanina em maior extensão do que o AK livre e apresentou uma significativa inibição da auto-oxidação da L-dopa, em comparação com a solução de ácido kójico.

4.1.6 Ácido kójico

Ácido kójico (AK) é um ácido orgânico obtido durante o processo de fermentação aeróbica a partir de fungos de cepas de *Aspergillus* e *Penicillium*, conhecido por atuar como inibidor da tirosinase em produtos tópicos. Entretanto, o ácido kójico demonstra atividade inibidora inadequada com considerável toxicidade. Normalmente, a concentração de AK em produtos para clareamento da pele varia de 1 a 4%. Entretanto, devido à capacidade limitada de penetração na pele, possíveis irritações cutâneas, citotoxicidade e instabilidade, sua eficácia pode ser comprometida. Desta maneira, derivados de ácido kójico têm sido desenvolvidos para contornar estas limitações, com aumentada capacidade inibitória da enzima tirosinase e maior estabilidade (Hashemi; Emami, 2015).

A encapsulação do ácido kójico e seus derivados em nanopartículas tem mostrado aumentar a sua estabilidade e capacidade de liberação na pele. Gallarate *et al.*, 2004. investigaram a fotoestabilidade do ácido kójico frente a formulação nanoparticulada. Uma microemulsão formulada com lecitina e um alquilglicosídeo como surfactantes suaves e não irritantes foi sugerida como veículo cosmético para arbutin e ácido kójico, agentes clareadores naturais. Após avaliar a estabilidade físico-química da microemulsão na presença e ausência desses agentes clareadores, diversas composições perfumadas, desenvolvidas a partir de moléculas de origem natural ou sintética, foram adicionadas e o impacto olfativo da microemulsão perfumada foi analisado. A fotoestabilidade à irradiação UVB de ambos os agentes clareadores foi determinada em solução aquosa e na forma microemulsionada, bem como na presença das essências. Os autores observaram que a estabilidade do arbutin e do

ácido kójico foi maior nas microemulsões do que em solução aquosa, e em alguns casos, a presença

4.1.7 Arbutin

O arbutin é um composto polifenólico de origem natural que possui uma variedade de atividades biológicas, incluindo propriedades de clareamento da pele, antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias e uma forte capacidade redutora, o que o torna um ingrediente bioativo ideal para a preparação de nanopartículas de ouro. Considerando a capacidade redutora do arbutin, um método de síntese foi otimizado para obtenção de nanopartículas de ouro usando arbutin. Em comparação com o arbutin isolado, os complexos nanopartículas de ouro/arbutin exibiram uma eficácia no clareamento da pele. Além disso, as nanopartículas exibiram uma maior atividade anti-inflamatória e ausência de toxicidade associada ao ativo (Park et al., 2020).

Wen; Choi; Kim (2006) encapsularam o arbutin em lipossomas visando aumentar a atividade de clareamento da pele, e investigaram como a composição da formulação lipossomal afeta a eficiência de encapsulamento, a taxa de permeação cutânea e a deposição dérmica. Embora a taxa de permeação de arbutin nas formulações lipossomais se mostrou reduzida em comparação àquela obtida com a solução de arbutin, a quantidade de arbutin depositada na epiderme e derme aumentou. Esses achados indicaram que a formulação lipossomal pode intensificar a deposição de agentes de clareamento cutâneo hidrofílicos, potencializando, dessa forma, suas atividades.

Em outro estudo, Radmard et al. (2021) desenvolveram niossomas contendo arbutin (arbusome) com o objetivo de aprimorar a distribuição cutânea. Estudos de permeação cutânea in-vitro revelaram o alcance de maiores quantidades de arbutin nas camadas da pele e no compartimento receptor, quando o gel arbusome foi testado em comparação com o gel contendo arbutin não

encapsulado. Além disso, ensaios de citotoxicidade não evidenciaram toxicidade para a formulação niossomas otimizada. A avaliação da irritação cutânea em ratos Wistar indicou a ausência de irritação dos géis niossomas contendo arbutina. Os autores sugeriram que o arbusome pode ser uma opção promissora para a administração tópica da arbutina, abrindo novas possibilidades no tratamento de condições de hiperpigmentação.

Hatem et al. (2022) desenvolveram formulações de nanopartículas de quitosana funcionalizadas incorporadas em um gel, visando o aumento da liberação tópica do alfa-

arbutin, para o tratamento do melasma. Os resultados revelaram a obtenção de nanopartículas nanométricas, com um potencial zeta positivo, alta eficiência de encapsulamento, e boas propriedades de estabilidade, além de proporcionar uma liberação sustentada da alfa-arbutin ao longo de 24 horas. Estudos *ex vivo* mostraram uma superior capacidade de deposição da alfa-arbutina nas camadas profundas da pele, sem ocorrer a liberação transdérmica. Um estudo clínico comparativo de face dividida revelou que os hidrogéis carregados com nanopartícula de quitosana de alfa-arbutin apresentaram uma melhor eficácia terapêutica em pacientes com melasma, evidenciada pela redução nas pontuações do índice de área e gravidade do melasma modificado (mMASI), bem como na área de superfície da melanina epidérmica (MPSA).

4.1.8 Hidroquinona

A hidroquinona, um ativo bem conhecido por combater a hiperpigmentação, apresenta limitações que a tornam desvantajosa para administração, como instabilidade frente à oxidação, baixa capacidade de penetração na pele devido à sua natureza hidrofílica, e potenciais efeitos colaterais graves decorrentes da sua absorção sistêmica. Com o objetivo de contornar estas limitações, Ghanbarzadeh *et al.* (2015) propuseram a encapsulação da hidroquinona em nanopartículas lipídicas sólidas (SLNs). Estudos de permeação cutânea *in vitro* usando pele de rato mostraram um acúmulo cerca de 3 vezes maior na pele e 6,5 vezes menor no compartimento receptor da célula de Franz, quando comparado com o gel contendo o ativo puro. Os autores concluíram que as NLSs constituem veículos promissores para administração tópica da hidroquinona, apesar de sua natureza hidrofílica, ao proporcionar uma adequada penetração cutânea com baixa absorção sistêmica.

Carreadores lipídicos nanoestruturados (CLNs) foram preparados por Wu *et al.* (2017), usando a hidroquinona (HQ) como um modelo de fármaco e com vistas ao aumento da estabilidade deste ativo frente à oxidação. Em estudos de estabilidade, os CLNs proporcionaram uma maior estabilidade para hidroquinona após irradiação UV, em comparação ao controle.

Um ensaio clínico duplo-cego e randomizado foi conduzido em 20 mulheres por Taghavi *et al.* (2019). As participantes foram instruídas a aplicar uma quantidade específica de hidroquinona lipossomal em um lado do rosto e hidroquinona convencional no outro lado, durante um período de três meses. A gravidade da pigmentação da pele foi avaliada

mensalmente utilizando o Índice de Área e Gravidade do Melasma (MASI) em cada visita, para cada lado do rosto, até um mês após a conclusão do tratamento. No entanto, embora este estudo tenha demonstrado um efeito terapêutico significativo da hidroquinona lipossomal sobre o melasma, não foi observada superioridade em relação ao tratamento convencional. Assim, os autores concluíram que o mesmo pode ser considerado como uma opção viável para o tratamento desta condição.

Üstündağ Okur *et al.* (2019) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar o poder de penetração da hidroquinona na epiderme a partir de formulações de microemulsões. Estudos indicaram a liberação de cerca de 87% da hidroquinona em 24 horas, a partir da formulação otimizada. Ainda, de acordo com os resultados da análise histopatológica, as formulações foram consideradas adequadas para uso. Os autores concluíram que as microemulsões contendo hidroquinona mostraram ser uma alternativa promissora no tratamento do melasma.

4.1.9 Ácido tranexâmico

Um estudo relata que o ácido tranexâmico (AT) tem mostrado ser um agente eficaz para o tratamento do melasma, porém apresenta limitações no que diz respeito a sua entrega aos melanócitos na epiderme. Sendo assim um novo tipo de nanogel (HA/TA-LP) de AT foi desenvolvido, combinando as vantagens dos lipossomas e do ácido hialurônico (AH), para o tratamento tópico da hiperpigmentação, visando uma entrega direcionada. Estudos in-vitro utilizando células de melanoma humano A375 demonstraram que os HA/TA-LP podem aumentar a captação do AT, resultando na inibição da atividade da tirosinase e na redução da produção de melanina. Estudos de liberação in-vivo indicaram que os HA/TA-LP conseguem efetivamente alcançar os melanócitos, mantendo um equilíbrio ideal entre permeabilidade eficaz e minimização da difusão epidérmica. Além disso, as avaliações do tratamento da hiperpigmentação demonstraram que os HA/TA-LP conseguem inibir a atividade da tirosinase e a produção de melanina sob radiação UVB (Liu et al., 2021).

4.1.10 Outros

O ácido ascórbico (AA) desempenha um papel significativo na proteção da pele contra danos causados pela oxidação. Ele tem o potencial de aprimorar a formação da camada dérmica, além de ser reconhecido por suas propriedades de clareamento da pele. Pakpayat *et*

al. (2009) desenvolveram microemulsões contendo ácido ascórbico para uso tópico. A presença de microemulsões com estrutura bicontínua foi verificada, sendo que a localização do ácido ascórbico na interface teve influência na estrutura das mesmas. A solubilização do ácido ascórbico, a estabilização e a permeação cutânea do ácido ascórbico foram avaliados pelos autores. Os resultados confirmaram que os sistemas microemulsionados apresentam vantagens para a proteção do ácido ascórbico. A localização predominante do ácido ascórbico na epiderme, onde ocorre a decomposição da melanina, sugere que a microemulsão pode ser considerada um sistema de transporte adequado para a aplicação do ácido ascórbico como agente clareador. Além disso, uma boa penetração do fármaco na derme pode ser interessante para combater danos relacionados à matriz de oxigênio.

A aplicação tópica de antioxidantes pode ajudar a prevenir danos oxidativos à pele, e o ácido L-ascórbico, ou vitamina C, é um dos antioxidantes mais importantes e abundantes na pele humana. No entanto, devido à sua instabilidade, a vitamina C pode perder sua eficácia se não for formulada adequadamente. Neste sentido, Duarat *et al.* (2017) buscaram formular um sistema de entrega tópica de nanopartículas de vitamina C incorporadas em um gel polimérico. As formulações foram caracterizadas quanto a diversas propriedades físico-químicas, como tamanho das partículas, teor de vitamina C, eficiência de encapsulamento e interações entre a droga e o polímero. A formulação otimizada demonstrou uma liberação sustentada do ativo.

Celia *et al.* (2012) propuseram o uso de dois carreadores coloidais vesiculares, os *ethosomes*[®] e *transfersomes*[®], para a administração tópica de ácido linoleico, um composto ativo utilizado no tratamento de distúrbios de hiperpigmentação, como o melasma. As descobertas experimentais demonstraram que as características físico-químicas e tecnológicas dos *ethosomes*[®] e *transfersomes*[®] foram influenciadas pela composição de lipídios. Os experimentos de permeação percutânea realizados com os *ethosomes*[®] e *transfersomes*[®] carregados com ácido linoleico através de membranas do estrato córneo-epidérmico humano revelaram que ambos carreadores foram acumulados no modelo de membrana de pele, dependendo de suas composições lipídicas. Os autores concluíram que tais sistemas vesiculares são vantajosos para o tratamento tópico de desordens de hiperpigmentação.

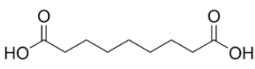
Em um estudo, foi explorado a possibilidade de potencializar a atividade clareadora de um ativo modelo, o alcaçuz, por meio da direcionamento de nanoemulsões para as células dos melanócitos. No conjunto, os resultados sugeriram uma melhor disponibilidade do medicamento no local de ação e, conseqüentemente, um contato mais próximo entre as gotículas de nanoemulsão e os melanócitos da linhagem celular B16F1, seja por adsorção ou

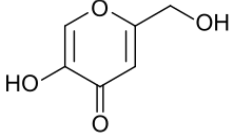
absorção celular (Atrux-Tallau *et al.*, 2014).

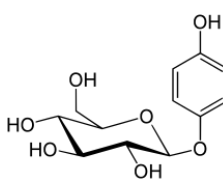
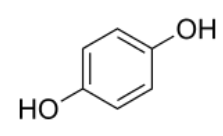
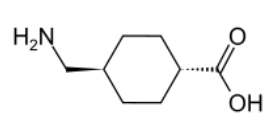
Surini & Mellani (2017) prepararam e avaliaram a estabilidade física de microemulsões e emulsões múltiplas A/O/A contendo α -arbutina, ácido láctico e niacinamida, utilizados como agentes clareadores da pele. As microemulsões permitiram combinar em uma única formulação as ações do ácido láctico como acelerador da renovação celular da epiderme, e a niacinamida, como inibidora da transferência de melanossomas dos melanócitos para os queratinócitos, os quais contribuem para potencializar o efeito clareador da alfa-arbutina.

O palmitato ascórbico (PA) é comumente empregado em formulações tópicas, tanto farmacêuticas quanto cosméticas, para o tratamento do melasma. Entretanto, por ser uma molécula altamente lipofílica, a sua permeação através do estrato córneo e sua difusão através da epiderme, para o alcance aos melanócitos é dificultada, produzindo efeitos antimelasma insuficientes. Em um estudo, o PA foi encapsulado em transferrissomas (TFs) para produzir sistemas com capacidade deformabilidade para aumento da penetração através dos poros da pele. O uso de tais sistemas resultou em um aumento de 14,1 vezes no acúmulo de AP na epiderme, sendo capazes de liberar o AP encapsulado de forma lenta e controlada. Tanto o AP liberado quanto o AP transfersomal demonstraram captura comparável pelos melanócitos, exercendo efeitos inibitórios semelhantes na atividade da tirosinase e na melanogênese. No modelo de melasma em ratos, os transferrissomas apresentaram eficácia antimelasma superior ao AP livre, proporcionando alívio do estresse oxidativo e da inflamação cutânea. Além disso, os transferrissomas não induziram irritação na pele, destacando-se como uma abordagem segura e eficaz para melhorar a entrega de medicamentos altamente lipofílicos na epiderme, para um tratamento aprimorado do melasma (Li *et al.*, 2021).

Quadro 3. Ativos empregados no tratamento tópico do melasma e principais efeitos da nanoencapsulação sobre a atividade terapêutica.

Ativo	Tipo de Nanocarreador	Efeitos observados	Referências
Ácido azelaico 	Lipossomas	Redução no índice de severidade (MASI, <i>Melasma Severity Index</i>) em 41,7% a 85%, e escala de severidade do Melasma (MSS, <i>Melasma Severity Scale</i>) de moderado a leve em pacientes, quando associado com a tretinoína e 4-n-butilresorcinol, em terapia com microagulhamento	Kusumawar <i>et al.</i> , 2019.

		Redução do Melasma e melhoria da qualidade de vida (QoL) de pacientes tratados topicamente, quando associado ao ácido trenexâmico por via oral.	Aki <i>et al.</i> , 2022.
	Nanoemulsões	Redução na atividade da tirosinase e aumento da permeação cutânea do ácido azelaico, alcançando a epiderme e derme, sem causar toxicidade. Melhoria das propriedades sensoriais, elevada espalhabilidade e menor efeito de branqueamento na pele.	Berlitz <i>et al.</i> , 2019.
	Nanopartículas lipídicas sólidas	Elevada capacidade de inibição da enzima tirosinase e redução da melanina em cultura de células B16F10 quando na concentração de 10%, comparável ao creme comercial de ácido azelaico 20%. Redução da citotoxicidade <i>in vitro</i> .	Nautwal & Waikar, 2023.
<i>Continuação Quadro 3</i>			
	Nanopartículas de sílica mesoporosa	Incorporação do ácido azelaico nas nanopartículas de sílica mesoporosa com elevada área superficial aumentou a penetração cutânea do ativo para camadas mais profundas da pele.	Arshad <i>et al.</i> , 2024.
<p>Ácido kójico</p> 	Microemulsões	Melhoria da fotoestabilidade.	Gallarate <i>et al.</i> , 2004.
	Nanopartículas lipídicas sólidas	Controle da liberação e aumento da permeação cutânea.	Khezri <i>et al.</i> , 2020.
	Niossomas	Aumento da penetração cutânea, redução dos efeitos citotóxicos e da irritação dérmica. Maior capacidade de inibição da formação de melanina e da auto-oxidação, quando comparados ao gel de ácido kójico não encapsulado.	Saeedi <i>et al.</i> , 2023.
	Nanoemulsões	Aumento da concentração do éster palmitato do ácido kójico em uma formulação aquosa, com manutenção do efeito despigmentante e antioxidante.	Zilles <i>et al.</i> , 2013.
	Nanopartículas de quitosana/colágeno	Aumento da penetração dérmica do ativo e baixo potencial de irritação dérmica. Maior capacidade de inibição da formação de melanina e da auto-oxidação, quando comparados ao gel de ácido kójico não encapsulado.	Saeedi <i>et al.</i> , 2024.

Arbutin 	Lipossomas	Aumento da deposição do ativo na epiderme e derme.	Wen; Choi; Kim, 2006.
	Complexos nanopartículas de ouro-arbutin	Melhoria no efeito clareador, aumento da atividade anti-inflamatória e ausência de toxicidade associada ao ativo.	Park et al., 2019.
	Niossomas	Aumento da quantidade do ativo nas camadas da pele, redução do efeito citotóxico, redução da irritação cutânea.	Radmard et al., 2021.
	Nanopartículas de quitosana funcionalizadas	Maior acúmulo dos ativos nas camadas mais profundas da pele. Maior eficácia terapêutica evidenciada pela redução mMASI (<i>modified melasma area and severity index</i>), MPSA (<i>epidermal melanin particle size surface area</i>) e do número de antígenos anti-melanoma de ratos reconhecidos por células T (MART-1).	Hatem et al., 2022.
<i>Continuação Quadro 3</i>			
Hidroquinona 	Nanopartículas lipídicas sólidas	Aumento de 3 vezes na quantidade de ativo acumulada na pele e 6,5 vezes menos alcance no compartimento receptor em estudos de permeação em células de Franz, indicando maior efeito localizado e menor absorção sistêmica.	Ghanbarzadeh et al., 2015.
	Carreadores lipídicos nanoestruturados	Melhoria da estabilidade e aumento da permeabilidade cutânea do ativo.	Wu et al., 2017.
	Lipossomas	Não houve diferença no desempenho da hidroquinona lipossomal em estudos clínicos, quando comparada à formulação convencional.	Taghavi et al., 2019.
	Microemulsões	Redução do grau de irritação cutânea.	Üstündağ okur et al., 2019.
Ácido tranexâmico 	Lipossomas revestidos com ácido hialurônico	Aumento da captura em células de melanoma humano A375 e redução da atividade da tirosinase e produção de melanina. Direcionamento dos ativos aos melanócitos e minimização da difusão epidérmica em modelo de hiperpigmentação, além da inibição da ação da tirosinase e da produção de melanina nos animais submetidos à radiação UVB.	Liu et al., 2021.
Outros			

Ácido ascórbico	Microemulsões bicontínuas	Possibilidade de direcionamento do ativo na epiderme e/ou derme.	Pakpayat <i>et al.</i> , 2009.
	Nanopartículas poliméricas de etilcelulose	Liberação sustentada do ativo.	Duarat <i>et al.</i> , 2017.
Ácido linoleico	Etossomas/Transferssomas	Acúmulo do ativo na pele em comparação a forma não encapsulada.	Celia <i>et al.</i> , 2012.
Extrato de alcaçuz com 40% de glabridina	Nanoemulsões funcionalizadas com caproil-ácido hialurônico	Redução da produção de melanina em cultura de células B16F1, pelo aumento da captura celular.	Atrux-Tallau <i>et al.</i> , 2014.
Arbutin, niaciamida, ácido láctico	Nanoemulsões múltiplas	Permitiu a associação de três compostos com atividade no melasma em uma mesma formulação.	Surini & Mellani, 2017.
Palmitato de ascorbila	Transferssomas	Aumento do acúmulo do ativo na epiderme em 14,1 vezes. Melhoria na atividade antimelasma em comparação ao ativo não encapsulado, com alívio efetivo do estresse oxidativo e inflamação na pele, sem causar irritação cutânea.	Li <i>et al.</i> , 2021.

5. CONCLUSÕES

Esta revisão, contou com a leitura de 115 artigos que abordavam desde a especificidade dos nanocarreadores em diversas ações tópicas, até a profundidade da hiperpigmentação como doença. A hiperpigmentação é uma condição dermatológica facial predominante, com implicações psicossociais significativas, caracterizada por manchas marrom-escuras hiperpigmentadas simetricamente distribuídas, com bordas irregulares e serrilhadas. Os padrões de pigmentação podem variar, incluindo padrões centro-faciais, malares e mandibulares. Diversos fatores contribuem para o desenvolvimento e agravamento do melasma, como exposição aos raios ultravioleta, uso excessivo de cosméticos, medicamentos fotossensibilizantes, terapia hormonal e desregulação na síntese do hormônio estimulante dos melanócitos.

Este estudo demonstrou conclusivamente que abordagens baseadas em nanotecnologia, como nanocarregadores moleculares, nanocarregadores inorgânicos e nanocarregadores poliméricos, estão surgindo como tecnologias avançadas para encapsular moléculas hipopigmentantes. Essa encapsulação visa aprimorar sua estabilidade físico-química e permeabilidade através das camadas da pele, para o tratamento da hiperpigmentação. A administração tópica de agentes hipopigmentantes baseados em nanotecnologia pode ser considerada uma abordagem terapêutica primária, complementando terapias adicionais administradas por via oral para o tratamento eficaz da hiperpigmentação.

Deve-se destacar que os nanocarreadores não são excluídos de efeitos adversos potenciais, como toxicidade e alto custo em formulações. A escolha dos nanocarregadores apropriados para aplicação tópica depende principalmente do objetivo, que pode incluir aprimoramento da permeação (para entrega transdérmica) ou direcionamento específico para organelas da pele, além da natureza dos fármacos ativos que serão encapsulados. Ao considerar a aplicação tópica, é crucial levar em conta a compatibilidade dos nanocarregadores com a estrutura da pele.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABD-ALLAH, H.; ABDEL-AZIZ, R. T. A.; NASR, M. Chitosan nanoparticles making their way to clinical practice: a feasibility study on their topical use for acne treatment. **Int. J. Biol. Macromol.**, v. 156, p. 262-270, Aug. 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.04.040>.

AKL, E. M. Liposomal azelaic acid 20% cream vs hydroquinone 4% cream as adjuvant to oral tranexamic acid in melasma: a comparative study. **Journal of Dermatological Treatment**, p. 1–6, 7 abr. 2021.
<https://doi.org/10.1080/09546634.2021.1905765>.

ALDALAEN, S.; NASR, M.; EL-GOGARY, R. I. Angiogenesis and collagen promoting nutraceutical-loaded nanovesicles for wound healing. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 56, p. 101548, apr. 2020.

ALEXANDER, A. et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 164, n. 1, p. 26– 40, nov. 2012.

AMER, S. S. et al. Cosm-nutraceutical nanovesicles for acne treatment: Physicochemical characterization and exploratory clinical experimentation. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 577, p. 119092, mar. 2020.

AMER, S. S. et al. Insights on the Use of Nanocarriers for Acne Alleviation. **Current Drug Delivery**, v. 16, n. 1, p. 18–25, 27 nov. 2018.

AMNUAIKIT, T. et al. Vesicular carriers containing phenylethyl resorcinol for topical delivery system; liposomes, transfersomes and invasomes. **Asian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 13, n. 5, p. 472–484, set. 2018.
<https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.02.004>.

APOLINÁRIO, A. et al. Abrindo a caixa de pandora dos nanomedicamentos: há realmente muito mais espaço lá embaixo. **Quim. Nova**, Vol. 43, No. 2, 212-225, 2020.
<https://doi.org/10.21577/0100-4042.20170481>

ARSHAD, T. et al. Structural Elucidation and Development of Azelaic Acid loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Infused Gel: Revolutionizing Nanodrug Delivery for Cosmetics and Pharmaceuticals. **Heliyon**, v. 10, n. 8, p. e29460–e29460, 1 abr. 2024.

ATRUX-TALLAU, N. et al. Quantitative analysis of ligand effects on bioefficacy of nanoemulsion encapsulating depigmenting active. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 122, p. 390–395, 1 out. 2014.

ATRUX-TALLAU, N. et al. Skin Absorption Modulation: Innovative Non-Hazardous Technologies for Topical Formulations. **The Open Dermatology Journal**, v. 4, n. 1, p. 3–9, 1 jan. 2010.
<http://dx.doi.org/10.2174/1874372201004010003>

AVNI NAUTIYAL; SARIKA WAIRKAR. A reduced dose of Azelaic acid- loaded solid lipid nanoparticles for treatment of hyperpigmentation: In vitro characterization and cell line studies. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 80, p. 104158–104158, 1 fev. 2023.

BADAWI, A. A. et al. Preparation and evaluation of microemulsion systems containing salicylic acid. **AAPS PharmSciTech**, v. 10, n. 4, p. 1081–1084, 2009. <https://doi.org/10.1208/s12249-009-9301-7>

BALZUS, B. et al. Formulation and ex vivo evaluation of polymeric nanoparticles for controlled delivery of corticosteroids to the skin and the corneal epithelium. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 115, p. 122–130, jun. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.02.001>

BANDYOPADHYAY, D. Topical treatment of melasma. **Indian Journal of Dermatology**, v. 54, n. 4, p. 303, Oct. 2009.

BANIHASHEMI, M. et al. Comparison of therapeutic effects of liposomal Tranexamic Acid and conventional Hydroquinone on melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*, v. 14, n. 3, p. 174–177, 14 jul. 2015. <https://doi.org/10.1111/jocd.12152>

BARBOSA, KLEDSON & GUEDES, MONIQUE. Melasma: tratamento e suas implicações estéticas. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**. v30.e2.a2018. jul 2018

BAVELONI, F. G. et al. Nanotechnology-based Drug Delivery Systems as Potential for Skin Application: A Review. **Curr. Med. Chem.**, v. 28, n. 16, p. 3216–3248, 1 maio 2021

BERLITZ, S. et al. Azelaic acid-loaded nanoemulsion with hyaluronic acid – a new strategy to treat hyperpigmentary skin disorders. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 45, n. 4, p. 642–650, 28 jan. 2019.

BIAN, S. et al. Deformable Liposomes for Topical Skin Delivery of Arbutin. **Journal of Korean Pharmaceutical Sciences**, v. 36, n. 5, p. 299–304, 21 out. 2006.

BSEISO, E. et al. Recent advances in topical formulation carriers of antifungal agents. **Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology**, v. 81, n. 5, p. 457, 2015.

CELIA, C. et al. Ethosomes® and transfersomes® containing linoleic acid: physicochemical and technological features of topical drug delivery carriers for the potential treatment of melasma disorders. **Biomedical Microdevices**, v. 14, n. 1, p. 119–130, 29 set. 2011.

CHEN, H. et al. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 315, n. 1-2, p. 52–58, jun. 2006.

CHOI, M. J.; MAIBACH, H. I. Liposomes and Niosomes as Topical Drug Delivery Systems. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 18, n. 5, p. 209–219, 2005.
DIVANBEYGIKERMANI, M.; PARDAKHTY, A.; AMANATFARD, A. Kojic acid and hydroquinone non-ionic surfactant vesicles for topical application. **International Pharmacy Acta**, v. 1, n. 1, p. 110–110, 2018. <https://doi.org/10.22037/ipa.v1i1.20494>.

DUARAH, S.; DURAI, R. D.; NARAYANAN, V. B. Nanoparticle-in-gel system for

delivery of vitamin C for topical application. **Drug delivery and translational research**, v. 7, n. 5, p. 750–760, 2017.

EL-NABARAWI, M. A. et al. Dapsone-Loaded Invasomes as a Potential Treatment of Acne: Preparation, Characterization, and In Vivo Skin Deposition Assay. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 5, p. 2174–2184, 1 jul. 2018.

ELNAGGAR, Y. S. R. et al. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: An update on state of art and recent applications. **Journal of Controlled Release**, v. 180, p. 10–24, abr. 2014.

FADEL, M.; SAMY, N.; NASR, M.; ALYOUSSEF, A.A.. Topical colloidal indocyanine green-mediated photodynamic therapy for treatment of basal cell carcinoma. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 22, n. 4, p. 545–550, 1 jun. 2017.

FANG, C.-L. et al. Delivery and targeting of nanoparticles into hair follicles. **Therapeutic Delivery**, v. 5, n. 9, p. 991–1006, set. 2014.

GALLARATE, M. et al. Photostability of naturally occurring whitening agents in cosmetic microemulsions. **J Cosmet Sci**, v. 55, n. 2, p. 139-148, mar.-abr. 2004. PMID: 15131725.

GARCÉS, A. et al. Formulations based on solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) for cutaneous use: A review. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 112, p. 159–167, jan. 2018.

GHASEMIYEH, P. et al. Cyproterone acetate-loaded nanostructured lipid carriers: effect of particle size on skin penetration and follicular targeting. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 24, n. 7, p. 812–823, 26 abr. 2019.

GHASEMIYEH, P. et al. Different therapeutic approaches in melasma: advances and limitations. **Front Pharmacol.**, v. 15, 2 abr. 2024.

GHASEMIYEH, P.; MOHAMMADI-SAMANI, S. Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages. **Drug Design, Development and Therapy**, v. 14, p. 3271–3289, 12 ago. 2020.

GIANNOS, S. A. Identifying present challenges to reliable future transdermal drug delivery products. **Therapeutic Delivery**, v. 6, n. 9, p. 1033–1041, set. 2015.

GINER-CASARES, J. J. et al. Inorganic nanoparticles for biomedicine: where materials scientists meet medical research. **Materials Today**, v. 19, n. 1, p. 19–28, jan. 2016.

GUTERRES, S. S.; ALVES, M. P.; POHLMANN, A. R. Polymeric nanoparticles, nanospheres and nanocapsules, for cutaneous applications. **Drug Target Insights**, v. 2, p. 147–157, jul. 2007.

HANN, S.-K. et al. Pigmentary Disorders in the South East. **Dermatologic Clinics**, v. 25, n. 3, p. 431–438, jul. 2007.

HASHEMI, S. M.; EMAMI, S. Kojic acid-derived tyrosinase inhibitors: synthesis and bioactivity. **Pharmaceutical and Biomedical Research**, v. 1, n. 1, p. 1–17, 1 jan. 2015.

HATEM, S. et al. Background and different treatment modalities for melasma: Conventional and nanotechnology-based approaches. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 60, p. 101984, dez. 2020.

HATEM, S. et al. Functionalized chitosan nanoparticles for cutaneous delivery of a skin whitening agent: an approach to clinically augment the therapeutic efficacy for melasma treatment. **Drug Delivery**, v. 29, n. 1, p. 1212–1231, 9 abr. 2022.

HATEM, S. et al. in Recent Advances Antioxidant Cosmeceutical Topical Delivery. **Current Drug Delivery**, v. 15, n. 7, p. 953–964, 12 jul. 2018.

HUNTER, C. A. et al. Vesicular Systems (Niosomes and Liposomes) for Delivery of Sodium Stibogluconate in Experimental Murine Visceral Leishmaniasis. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 40, n. 3, p. 161–165, mar. 1988.

HWANG, J.-M. et al. Inhibitory effect of liposome-encapsulated anthocyanin on melanogenesis in human melanocytes. *Pharmaceutical Biology*, v. 51, n. 8, p. 941–947, 9 abr. 2013.

IDSON, B. Percutaneous Absorption. **J. Pharm. Sci.**, v. 64, n. 6, p. 901–924, jun. 1975.

ITO, SHOSUKE. A Chemist's View of Melanogenesis. **Pigment Cell Research**, v. 16, n. 3, p. 230–236, jun. 2003.

KAMEYAMA, K. et al. Inhibitory effect of magnesium L-ascorbyl-2-phosphate (VC-PMG) on melanogenesis in vitro and in vivo. *J. Am. Acad. Dermatol.*, v. 34, n. 1, p. 29-33, jan. 1996. DOI: 10.1016/s0190-9622(96)90830-0. PMID: 8543691.

KANG, H. Y.; ORTONNE, J.-P. What Should Be Considered in Treatment of Melasma. **Annals of Dermatology**, v. 22, n. 4, p. 373, nov. 2010.

KHAN, A. et al. Gold Nanoparticles: Synthesis and Applications in Drug Delivery. **Trop J Pharm Res Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 13, n. 137, p. 1169–1169, jul.2014.

KHEZRI, K. et al. An emerging technology in lipid research for targeting hydrophilic drugs to the skin in the treatment of hyperpigmentation disorders: kojic acid-solid lipid nanoparticles. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 48, n. 1, p. 841–853, 1 jan. 2020.

KNORR, F. et al. Follicular transport route – Research progress and future perspectives. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 71, n. 2, p. 173–180, 1 fev. 2009.

KOO, O. M.; RUBINSTEIN, I.; ONYUKSEL, H. Role of nanotechnology in targeted drug delivery and imaging: a concisereview. **Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine**, v. 1, n. 3, p. 193–212, sep. 2005.

KUSUMAWARDANI, A. et al. The application of liposomal azelaic acid, 4-n butyl resorcinol and retinol serum enhanced by microneedling for treatment of malar pattern melasma: A case series. **Dermatol. Rep.**, v. 11, n. s1, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.4081/dr.2019.8075>.

LAI-CHEONG, J. E.; MCGRATH, J. A. Structure and function of skin, hair and nails. **Medicine**, v. 45, n. 6, p. 347–351, jun. 2017.

LEE, H. C.; THNG, T. G. S.; GOH, C. L. Oral Tranexamic Acid (TA) in the Treatment of melasma: A retrospective analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 75, n. 2, p. 385–392, 1 ago. 2016.

LEE, J. S.; FEIJEN, J. Polymersomes for drug delivery: Design, formation and characterization. **Journal of Controlled Release**, v. 161, n. 2, p. 473–483, jul. 2012.

LEE, M.-H. et al. In vivo anti-melanogenesis activity and in vitro skin permeability of niacinamide-loaded flexible liposomes (Bounsphere™). **J. Drug Deliv. Sci. Technol.**, 2016.

LI, J. et al. Transfersomes improved delivery of ascorbic palmitate into the viable epidermis for enhanced treatment of melasma. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 608, p. 121059–121059, 1 out. 2021.

LIU, Y. et al. Targeting delivery and minimizing epidermal diffusion of tranexamic acid by hyaluronic acid-coated liposome nanogels for topical hyperpigmentation treatment. **Drug Delivery**, v. 28, n. 1, p. 2100–2107, 1 jan. 2021.

LOMBARDI BORGIA, S. et al. Lipid nanoparticles for skin penetration enhancement-correlation to drug localization within the particle matrix as determined by fluorescence and plectric spectroscopy. **Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society**, v. 110, n. 1, p. 151–163, 10 dez. 2005.

LOPRESTI, C. et al. Controlling polymersome surface topology at the nanoscale by membrane confined polymer/polymer phase separation. **ACS nano**, v. 5, n. 3, p. 1775–1784, 22 mar. 2011.

MANCONI, M. et al. Penetration enhancer-containing vesicles: Composition dependence of structural features and skin penetration ability. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 82, n. 2, p. 352–359, oct. 2012.

MARJUKKA SUHONEN, T.; A. BOUWSTRA, J.; URTTI, A. Chemical enhancement of percutaneous absorption in relation to stratum corneum structural alterations. **Journal of Controlled Release**, v. 59, n. 2, p. 149–161, maio 1999.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 38, n. 1, p. 33–54, mar. 2002.

MBAH, C. C.; ATTAMA, A. A. Vesicular carriers as innovative nanodrug delivery formulations. **Elsevier eBooks Organic Materials as Smart Nanocarriers for Drug Delivery**, p. 519–559, 1 jan. 2018.

MIOT, L. et al. Fisiopatologia do melasma Physiopathology of melasma. **Canais Brasileiro de Dermatologia**, v. 84, n. 6, p. 623–658, dez 2009.

MONCADA, B. et al. Molecular Structure and Soncentration of Melanin in the Stratum Corneum of Patients With Melasma. **Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine**, v. 25, n. 3, p. 159–160, jun. 2009.

MURISIER, F.; BEERMANN, F. Genetics of pigment cells: lessons from the tyrosinase gene family. **Histology and Histopathology**, v. 21, n. 5, p. 567–578, 1 may 2006.

MUZZALUPO, R. et al. Pharmaceutical versatility of cationic niosomes derived from amino acid-based surfactants: Skin penetration behavior and controlled drug release. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 529, n. 1-2, p. 245–252, 1 ago. 2017.

N. PAKPAYAT et al. Formulation of ascorbic acid microemulsions with alkyl polyglycosides. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 72, n. 2, p. 444–452, 1 jun. 2009.

NASR, M. et al. Jojoba Oil Soft Colloidal Nanocarrier of a Synthetic Retinoid: Preparation, Characterization and Clinical Efficacy in Psoriatic Patients. **Current Drug Delivery**, v. 14, n. 3, p. 426–432, 28 abr. 2017.

NASR, M. et al. Vesicular aceclofenac systems: A comparative study between liposomes and niosomes. **Journal of Microencapsulation**, v. 25, n. 7, p. 499–512, 7 may. 2008.

NASR, M.; ABDEL-HAMID, S. Optimizing the dermal accumulation of a tazarotene microemulsion using skin deposition modeling. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 42, n. 4, p. 636–643, 2016.

NICOLAIDOU, E.; ANTONIOU, C.; KATSAMBAS, A. D. Origin, Clinical Presentation, and Diagnosis of Facial Hypermelanoses. **Dermatologic Clinics**, v. 25, n. 3, p. 321–326, jul. 2007.

NORLÉN, L. et al. Inter- and Intra-Individual Differences in Human Stratum Corneum Lipid Content Related to Physical Parameters of Skin Barrier Function In Vivo. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 112, n. 1, p. 72–77, jan. 1999.

NOUNOU, M. et al. In vitro release of hydrophilic and hydrophobic drugs from liposomal dispersions and gels. Disponível em: <https://www.semanticscholar.org/paper/In-vitro-release-of-hydrophilic-and-hydrophobic-and-Nounou/ElKbordagui/5c352f1ad749f224b25cfce67a55fa7567605372>. Acesso em: 30 maio 2023.

PANDEY, P. et al. Nanoemulsion: A Novel Drug Delivery Approach for Enhancement of Bioavailability. **Recent Patents on Nanotechnology**, v. 14, 4 jun. 2020.

PARK, J. J. et al. Synthesis of arbutin–gold nanoparticle complexes and their enhanced performance for whitening. **Archives of Pharmacal Research**, v. 42, n. 11, p. 977–989, 29 maio 2019.

RADMARD, A. et al. An eco-friendly and green formulation in lipid nanotechnology for delivery of a hydrophilic agent to the skin in the treatment and management of hyperpigmentation complaints: Arbutin niosome (Arbusome). **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 201, p. 111616, May 2021.

RAMEZ, S. A. et al. Novel methotrexate soft nanocarrier/fractional erbium YAG laser combination for clinical treatment of plaque psoriasis. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, v. 46, n. sup1, p. 996–1002, 15 fev. 2018.

RHYTHM ARORA, SAMEER S. KATIYAR, VARUN KUSHWAH & SANYOG JAIN. Solid lipid nanoparticles and nanostructured lipid carrier-based nanotherapeutics in

treatment of psoriasis: a comparative study, **Expert Opinion on Drug Delivery**, 14:2, 165-177, dec 2016

RIESS, GÉRARD. Micellization of block copolymers. **Progress in Polymer Science**, v. 28, n. 7, p. 1107–1170, jul. 2003.

SAEED GHANBARZADEH et al. Enhanced stability and dermal delivery of hydroquinone using solid lipid nanoparticles. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.136, p. 1004–1010, 1 dez. 2015.

SAEEDI, M. et al. Development of kojic acid loaded collagen-chitosan nanoparticle as skin lightener product: in vitro and in vivo assessment. **Journal of biomaterials science.Polymer ed.**, v. 35, n. 1, p. 63–84, 13 out. 2023.

SAEEDI, M. et al. Eco-friendly preparation, characterization, evaluation of anti-melanogenesis/antioxidant effect and in vitro/in vivo safety profile of kojic acid loaded niosome as skin lightener preparation. **Journal of biomaterials science. Polymer ed.**, v.34, n. 14, p. 1952–1980, 25 abr. 2023.

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, jan. 2018.

SCHOELLHAMMER, C. M.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. Skin permeabilization for transdermal drug delivery: recent advances and future prospects. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 11, n. 3, p. 393–407, 7 jan. 2014.

SEINO, H. et al. Efficient Percutaneous Delivery of the Antimelanogenic Agent Glabridin Using Cationic Amphiphilic Chitosan Micelles. **PLoS One**, v. 11, n. 10, p. e0164061, 3 out. 2016.

SHAIKH, Z. I.; MASHOOD, A. A. Treatment of refractory melasma with combination of topical 5% magnesium ascorbyl phosphate and fluorescent pulsed light in Asian patients. **International Journal of Dermatology**, v. 53, n. 1, p. 93–99, 29 out. 2013.

SHAKER, D. S. et al. Nanoemulsion: A Review on Mechanisms for the Transdermal Delivery of Hydrophobic and Hydrophilic Drugs. **Scientia Pharmaceutica**, v. 87, n. 3, p. 17, 12 jul. 2019.

SHIGETA, Y. et al. Skin Whitening Effect of Linoleic Acid Is Enhanced by Liposomal Formulations. **Biological & pharmaceutical bulletin**, v. 27, n. 4, p. 591–594, 1 jan. 2004.
SINGH, R.; LILLARD, J. W. Nanoparticle-based targeted drug delivery. **Experimental and Molecular Pathology**, v. 86, n. 3, p. 215–223, jun. 2009.

SINGH, S. et al. Decrypting the Potential of Nanotechnology-Based Approaches as Cutting-Edge for Management of Hyperpigmentation Disorder. **Molecules**, v. 28, n. 1, Dec 2023. doi: 10.3390/molecules28010220

SU, S.; M. KANG, P. Recent Advances in Nanocarrier-Assisted Therapeutics Delivery Systems. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 9, p. 837,1 set. 2020.

SULAIMON, S. S.; KITCHELL, B. E. The biology of melanocytes. **Veterinary Dermatology**, v. 14, n. 2, p. 57–65, abr. 2003.

SURINI, S.; MELLANI, T. Formulation and physical evaluation of microemulsion and w/o/w multiple emulsions dosage forms with alpha arbutin, lactic acid, and niacinamide as skin-whitening cosmetics. **International Journal of Applied Pharmaceutics**, v. 9, p. 67, 30 out. 2017.

SWIERCZEWSKA, M.; LEE, S.; CHEN, X. Inorganic nanoparticles for multimodal molecular imaging. **Molecular Imaging**, v. 10, n. 1, p. 3–16, 1 fev. 2011.

TAGHAVI, F. et al. Comparison of therapeutic effects of conventional and liposomal form of 4% topical hydroquinone in patients with melasma. **Journal of Cosmetic Dermatology**, v. 18, n. 3, p. 870–873, 1 jun. 2019.

TALEGAONKAR, S. et al. Vesicular systems: An overview. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 68, n. 2, p. 141, fev. 2006.

TOMIĆ, I. et al. Preparation of in situ hydrogels loaded with azelaic acid nanocrystals and their dermal application performance study. **Int. J. Pharm.**, 2019. TONG, R.; CHENG, J. Anticancer Polymeric Nanomedicines. **Polymer Reviews**, v. 47, n. 3, p. 345–381, jul. 2007.

TORCHILIN, V. P. Recent advances with liposomes as pharmaceutical carriers. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n. 2, p. 145–160, fev. 2005.

ÜSTÜNDAĞ OKUR, N. et al. Preparation, optimization and in vivo anti-inflammatory evaluation of hydroquinone loaded microemulsion formulations for melasma treatment. **Journal of Research in Pharmacy**, v. 23, n. 4, p. 662–670, 15 jul. 2019.

VERMA, P.; PATHAK, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: An overview. **Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research**, v. 1, n. 3, p. 274, jul. 2010.

VIRADOR, V. M. et al. Production of Melanocyte-Specific Antibodies to Human Melanosomal Proteins: Expression Patterns in Normal Human Skin and in Cutaneous Pigmented Lesions. **Pigment Cell Research**, v. 14, n. 4, p. 289–297, Aug 2001.

WEN, A.-H.; CHOI, M.-K.; KIM, D.-D. Formulation of Liposome for topical delivery of arbutin. **Archives of Pharmacal Research**, v. 29, n. 12, p. 1187–1192, dez. 2006.

WU, P.-S. et al. Formulation and Characterization of Hydroquinone Nanostructured Lipid Carriers by Homogenization Emulsification Method. **Journal of Nanomaterials**, v. 2017, p. 1–7, 2017.

XU, W.; LING, P.; ZHANG, T. Polymeric Micelles, a Promising Drug Delivery System to Enhance Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs. **Journal of Drug Delivery**, v. 2013, p. 1–15, 2013.

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, 5 fev. 2013.

ZILLES, J. C. et al. Nanoemulsion containing kojic dipalmitate and rosehip oil: a promising formulation to treat melasma. **Pharmaceutics**, Basel, v. 15, n. 2, art. 468, 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/2/468>. Acesso em: 2024.