

UNIVERSIDADE TECNOLÓGICA FEDERAL DO PARANÁ

MARIANA KLEIN BOMFIN

**MICROEMULSÃO COMO ESTRATÉGIA DE LIBERAÇÃO DE BIOATIVOS EM
FORMULAÇÕES TÓPICAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

TOLEDO

2021

MARIANA KLEIN BOMFIN

**MICROEMULSÃO COMO ESTRATÉGIA DE LIBERAÇÃO DE BIOATIVOS EM
FORMULAÇÕES TÓPICAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

**Microemulsion as a bioactive release strategy in topical formulations -
Literature review**

Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentada como requisito para obtenção do título de Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR).

Orientador: Prof. Dr. Renato Eising.

TOLEDO

2021



[4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Esta licença permite remixe, adaptação e criação a partir do trabalho, mesmo para fins comerciais, desde que sejam atribuídos créditos ao(s) autor(es) e que licenciem as novas criações sob termos idênticos. Conteúdos elaborados por terceiros, citados e referenciados nesta obra não são cobertos pela licença.

MARIANA KLEIN BOMFIN

**MICROEMULSÃO COMO ESTRATÉGIA DE LIBERAÇÃO DE BIOATIVOS EM
FORMULAÇÕES TÓPICAS – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação
apresentado como requisito para obtenção do título
de Bacharel em Engenharia de Bioprocessos e
Biotecnologia da Universidade Tecnológica Federal
do Paraná (UTFPR).

Data de aprovação: 08/dezembro/2021

Dr. Renato Eising
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Dr. Ismael Casagrande Bellettini
Universidade Federal de Santa Catarina

Dra. Viviane da Silva Lobo
Universidade Tecnológica Federal do Paraná

TOLEDO
2021

AGRADECIMENTOS

A todos os professores da Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Toledo, que compartilharam seus valiosos conhecimentos para a minha formação profissional. Em especial aos professores Dr. Cleverson Busso e Dr. Rafael Bini que me orientaram durante iniciações científicas e proporcionaram o meu conhecimento inicial sobre o tema desenvolvido.

Ao professor Dr. Renato Eising, meu orientador, pela confiança, por acreditar nas minhas ideias e me transmitir tranquilidade mesmo quando eu achava que não era possível.

As minhas amigas que sempre me apoiaram e estiveram ao meu lado. Tenho uma enorme gratidão por ter encontrado pessoas tão bondosas, dedicadas e dispostas a fazer o melhor.

A toda minha família. Meus padrinhos, Anédio e Cristina e meu primo Samuel que me acolheram. Minhas avós, Cleusa e Reinilda, que me ofereceram colo sempre que necessário durante a graduação. E especialmente meus pais, Paulo e Dirce e meu irmão Eduardo que mesmo longe sempre se fizeram presentes. Obrigada por todo apoio e suporte.

Por fim, um agradecimento a todos os pesquisadores citados nesse estudo. O trabalho de todos os autores é admirável e contribuiu indescritivelmente para a ciência e avanço de produtos terapêuticos.

RESUMO

Os sistemas de Liberação de Fármacos promovem a liberação sustentada e direcionada de ativos. As microemulsões representam essa tecnologia de entrega e são caracterizadas pela estabilidade térmica, reduzido tamanho de gotículas e capacidade de solubilização de substâncias hidrofílicas e lipofílicas. Dessa forma, esses sistemas são considerados potenciais como veículos tópicos para liberação de compostos bioativos. Nesse contexto, esse trabalho teve como objetivo realizar uma revisão bibliográfica sobre microemulsões com produtos naturais para liberação dérmica e transdérmica de ativos. O estudo foi conduzido através da análise de publicações recentes sobre o tema, avaliando a composição e formas de obtenção dos sistemas microemulsionados. Bem como, as diferentes aplicações e finalidades que são propostas. Assim, foi possível discutir sobre as propriedades benéficas à administração tópica de microemulsões que utilizam óleos essenciais na composição para solubilização de fármacos e que incorporam extratos vegetais para a liberação de bioativos. Com essa revisão foi possível constatar que as microemulsões com produtos naturais são promissoras para as aplicações propostas, devido ao aumento da permeabilidade pela barreira cutânea e estabilidade das substâncias naturais. Assim como, pela redução da toxicidade dos fármacos e efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, são consideradas não citotóxicas e podem potencializar os efeitos terapêuticos.

Palavras-chave: microemulsão; administração tópica; produtos naturais; compostos bioativos.

ABSTRACT

Drug Delivery systems promote the sustained and targeted release of actives. Microemulsions represent this delivery technology and are characterized by thermal stability, reduced droplet size and ability to solubilize hydrophilic and lipophilic substances. Thus, these systems are considered potential as topical vehicles for the release of bioactive compounds. In this context, this work aimed to carry out a literature review on microemulsions with natural products for dermal and transdermal actives release. The study was conducted through the analysis of recent publications on the subject, evaluating the composition and ways of obtaining microemulsified systems. As well as the different applications and purposes that are proposed. Thus, it was possible to discuss the beneficial properties of the topical administration of microemulsions that use essential oils in the composition for drug solubilization and that incorporate plant extracts for the release of bioactives. With this review, it was possible to verify that microemulsions with natural products are promising for the proposed applications, due to the increase in permeability through the skin barrier and stability of natural substances. As well as by reducing drug toxicity and systemic side effects. Furthermore, they are considered non-cytotoxic and can enhance therapeutic effects.

Keywords: Microemulsion; topical administration; natural products; bioactive compounds.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estrutura da pele.....	18
Figura 2 - Camadas da epiderme.	19
Figura 3 - Mecanismos de penetração dos ativos pela pele.	20
Figura 4 - Representação da microestrutura dos tipos de microemulsão: (A) óleo em água, (B) bicontínua e (C) água em óleo.....	22
Figura 5 - Tipos e tamanhos de diâmetro das gotículas de micro, nano e macroemulsões com fase dispersa lipofílica.....	23
Figura 6 - Fluxograma de etapas de obtenção de microemulsões.....	30
Figura 7 - Diagrama de fase pseudoternário hipotético de sistemas compostos por água, óleo e surfactantes.....	32
Figura 8 - Fluxograma etapas para construção do diagrama de fases pseudoternários.....	33
Figura 9 - Representação da classe de surfactantes utilizados em formulações de microemulsão entre os anos de 2011 a 2016.....	35
Figura 10 - Surfactantes e co-surfactantes empregados nos artigos analisados: (a) Quantidade de artigos por surfactantes; (b) Quantidade de artigo por co-surfactantes.....	36
Figura 11 - Esquema do equipamento para medidas de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS).	41
Figura 12 - Representação de células de difusão de Franz.	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de compostos bioativos.	25
Tabela 2 - Valores de EHL dos principais surfactantes e co-surfactantes empregados nos artigos analisados	37
Tabela 3 - Trabalhos referentes à microemulsões com compostos naturais para liberação cutânea de fármacos.	48
Tabela 4 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de extratos vegetais.....	54

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/O – Água em óleo

AmB – Anfotericina B

Cryo-FESEM – Microscopia Eletrônica de Varredura por emissão de campo criogênico

DLS – Espalhamento de Luz Dinâmico

EC – Estrato córneo

EHL – Equilíbrio hidrofílico-lipofílico

HPLC – Cromatografia líquida de alta eficiência

KP - *Kaempferia parviflora*

LTA – Leishmaniose Tegumentar Americana

MEV – Microscopia Eletrônica de Varredura

MTT – Brometo de 3- (4,5-dimetiltiazol-2-il) -2,5-difeniltetrazólio

O/A – Óleo em água

PBS - Tampão fosfato-salino

Pbs GW – *Glochidion wallichianum* MULL. Arg.

PDI – Índice de polidispersão

pH – Potencial hidrogeniônico

ROS – Espécies Reativas de Oxigênio

SLF – Sistema de Liberação de Fármacos

UPLC – Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência

UV – Ultravioleta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	JUSTIFICATIVAS	15
3	OBJETIVOS	16
3.1	Objetivo geral	16
3.2	Objetivo específico	16
4	METODOLOGIA	17
5	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	18
5.1	Pele	18
5.1.1	Permeação de substâncias na pele.....	20
5.2	Sistemas de Liberação Controlada	21
5.3	Emulsões	21
5.3.1	Microemulsões	23
<u>5.3.1.1</u>	<u>Formação de microemulsões</u>	<u>23</u>
<u>5.3.1.2</u>	<u>Composição de microemulsões</u>	<u>31</u>
5.3.1.2.1	<i>Surfactantes</i>	34
5.3.1.2.2	<i>Óleos</i>	38
<u>5.3.1.3</u>	<u>Caracterização das microemulsões</u>	<u>40</u>
5.3.1.3.1	<i>Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)</i>	40
5.3.1.3.1.1	<i>Tamanho da partícula</i>	41
5.3.1.3.1.2	<i>Índice de polidispersão (PDI)</i>	41
5.3.1.3.2	<i>Potencial zeta</i>	42
5.3.1.3.3	<i>Condutividade elétrica</i>	42
5.3.1.3.4	<i>Estabilidade</i>	43
5.3.1.3.1.1	<i>Estabilidade intrínseca</i>	43
5.3.1.3.1.2	<i>Estabilidade térmica</i>	43
5.3.1.3.1.3	<i>Estabilidade acelerada</i>	44
<u>5.3.1.4</u>	<u>Estudo da aplicação</u>	<u>44</u>
5.3.1.4.1	<i>Permeação cutânea in vitro ou in vivo</i>	44
5.3.1.4.2	<i>Citotoxicidade</i>	45
5.3.1.4.3	<i>Liberação do fármaco ou compost bioativo</i>	46
5.4	Aplicações das microemulsões com compostos naturais na liberação cutânea de fármacos	47
5.4.1	Aplicação de lidocaína e cetorolaco	50

5.4.2	Aplicação da Ivermectina	50
5.4.3	Aplicação da Quercetina	51
5.4.4	Aplicação da Anfotericina B.....	52
5.5	Aplicações das microemulsões com extratos vegetais	53
5.5.1	Efeito antioxidante.....	56
5.5.2	Tratamento tópico para vitiligo	58
6	CONCLUSÃO	60
	REFERÊNCIAS.....	61

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais são amplamente utilizadas como fonte de matérias-primas farmacêuticas e para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, devido à potencialidade terapêutica de suas substâncias ativas. Além disso, a sua utilização fundamenta-se na biodiversidade (HEINZMANN; DE BARROS, 2007; SIMÕES; SCHENKEL, 2002; ANVISA, 2021).

Apesar da diversidade e complexidade da composição dos produtos naturais como extratos e óleos vegetais, a aplicação terapêutica é limitada pela reduzida capacidade de liberação dos compostos bioativos das formulações (BONIFÁCIO, 2013). Assim como, a estabilidade desses bioativos e as quantidades que permitem uma formulação segura, eficiente e reprodutível (QUINTÃO et al, 2019).

A administração tópica é uma via alternativa à administração oral e parental que oferece vantagens como a ausência do efeito de primeira passagem hepática, não invasiva, indolor e de fácil aplicação (SHUKLA et al, 2018; ASSAF et al, 2021). Dessa forma, o desenvolvimento de sistemas de entrega dérmica ou transdérmica possibilitam o direcionamento dos ativos ao local de ação e proporcionam a liberação sustentada e controlada (ZAINUDDIN et al, 2021).

Sendo assim, a microemulsão é uma tecnologia de entrega caracterizada pela estabilidade térmica, pequenos tamanhos de gotículas aumentando a permeação de ativos pela pele e, principalmente, pela capacidade de incorporar substâncias hidrofílicas e lipofílicas (ZAINUDDIN et al, 2021; LV et al, 2018). Essa característica é bastante relevante, visto que a baixa solubilidade aquosa de determinados fármacos e produtos naturais é um fator limitante da eficácia de compostos terapêuticos sintéticos e naturais (ALGAHTANI; AHMAD; AHMAD, 2020).

Portanto, as substâncias naturais podem ser incorporadas em sistemas microemulsionados. Os óleos naturais têm sido uma alternativa na formulação como veículos intensificadores da permeação que reduzem a possibilidade de irritação cutânea que representa uma das limitações desses sistemas (ASSAF et al, 2021).

Além disso, podem proporcionar maior estabilidade e biodisponibilidade dos componentes bioativos isolados ou liberados a partir de extratos vegetais (QUINTÃO et al, 2019; NUNES et al, 2018). Bem como, potencializam a solubilidade e entrega tópica de fármacos (LV et al, 2017; Vlaia et al, 2021). Vale ressaltar, que a

associação de produtos naturais e fármacos podem proporcionar um efeito sinérgico melhorando o efeito terapêutico das formulações tópicas (LV et al, 2018).

Nesse contexto, nesse trabalho será realizada uma revisão bibliográfica sobre microemulsões com produtos naturais. Descrevendo a formação, composição e formas de obtenção desses sistemas através do levantamento de publicações científicas. Assim como, serão analisadas as aplicações e finalidades exploradas nas pesquisas.

2 JUSTIFICATIVAS

Os sistemas de liberação controlada representam uma tecnologia que permite a liberação de ingredientes ativos de forma controlada e direcionada. As microemulsões são utilizadas para essa finalidade em aplicações cosméticas e farmacêuticas. Sendo que, apresentam potencial como veículos tópicos para incorporação de compostos bioativos (GARCIA et al, 2021; COSTA; SANTOS, 2017).

Na indústria cosmética há uma crescente necessidade de produtos que apresentem propriedades terapêuticas como atividade antioxidante, anti-inflamatória e fotoprotetora e que os componentes sintéticos das formulações sejam substituídos por naturais. Por esse motivo, os sistemas microemulsionados tópicos representam uma alternativa para aplicação cosmética. Possibilitando a liberação prolongada e, conseqüente, ação dos componentes bioativos por um período mais longo (COSTA; SANTOS, 2017; DAS et al, 2020).

Assim como, as microemulsões podem ser empregadas como veículos de liberação de fármacos para entrega dérmica ou transdérmica, reduzindo possíveis efeitos colaterais sistêmicos. Além disso, a sua capacidade de solubilizar compostos hidrofílicos e lipofílicos e melhorar a biodisponibilidade diminuindo a dose necessária para o efeito terapêutico (DAS et al, 2020; ASSAF et al, 2021).

Entretanto, a alta concentração de surfactantes e óleos nas formulações representam um fator limitante que pode ocasionar irritabilidade cutânea. Assim, a adição de substâncias naturais pode ser benéfica para a redução desse efeito (ASSAF et al, 2021). Bem como, para proporcionar um efeito sinérgico com as propriedades dos compostos bioativos (LV et al, 2018).

Dessa forma, a tecnologia de microemulsões com substâncias naturais pode ser utilizada para diferentes aplicações e finalidades. Sendo necessário avaliar sua composição, a efetividade do efeito terapêutico e potencial citotóxico.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

O objetivo do presente trabalho é apresentar uma revisão bibliográfica sobre a metodologia de microemulsão com produtos naturais como óleos essenciais e vegetais, extratos vegetais, fitonutrientes ou substâncias bioativas isoladas como estratégia para a liberação de ativos em formulações tópicas.

3.2 Objetivos específicos

São objetivos específicos deste trabalho:

- Descrever a metodologia de microemulsão com produtos naturais, esclarecendo sobre sua formação, composição e formas de obtenção.
- Facilitar o acesso a dados das publicações dos últimos anos que empregaram microemulsões com substâncias naturais.
- Avaliar a eficiência da metodologia de microemulsão como estratégia de liberação dérmica e transdérmica de compostos bioativos e fármacos.
- Analisar as diferentes aplicações e finalidades que as formulações tópicas de microemulsões podem ser utilizadas.
- Verificar as principais técnicas de caracterização das propriedades estruturais e físico-químicas dos sistemas microemulsionados e da efetividade das aplicações.

4 METODOLOGIA

Neste trabalho foi realizada uma revisão bibliográfica para sintetizar os conhecimentos sobre microemulsões e conceitos relacionados através da análise de produções científicas. Além disso, para analisar as aplicações e características dos sistemas microemulsionados foi realizado um levantamento bibliográfico de estudos publicados entre 2015 a 2021 que abordam a obtenção de microemulsões com produtos naturais para a liberação tópica de ativos.

Para isso, foram realizadas consultas na plataforma Web of Science disponibilizada via portal CAPES que inclui publicações de revistas como: *Pharmaceutics*, *Colloids and Surfaces B Biointerfaces*, *AAPS Pharmscitech*, *Journal of Molecular Liquids*, entre outras. Sendo que, a busca por referências foi realizada relacionando os seguintes tópicos: microemulsão, tópico, transdérmico e produtos naturais.

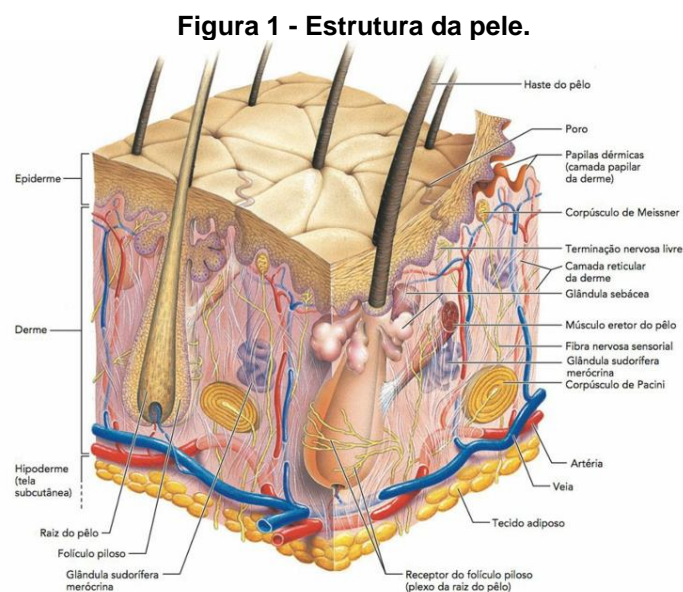
Posteriormente, com a avaliação do título e resumo realizou-se uma pré-seleção de artigos que se enquadravam na proposta. Por fim, foram analisados criteriosamente para a compilação dos objetivos, conhecimentos e resultados nesta revisão.

5 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Essa revisão será dividida em seções, inicialmente para a contextualização do tema serão abordadas seções sobre a pele, sistemas de liberação controlada e emulsões. Posteriormente, será apresentada uma revisão sobre microemulsões abordando sua formação e composição a partir da análise de estudos. Em seguida, será discutida a aplicação de sistemas microemulsionados com substâncias naturais na liberação cutânea de fármacos e extratos vegetais. E, por fim, descrito as análises para caracterização das microemulsões e avaliação da efetividade de sua aplicação.

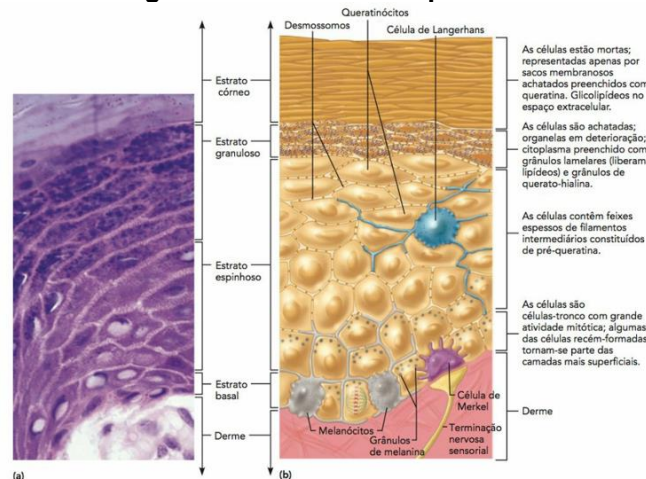
5.1 Pele

A pele é um órgão complexo constituído pela epiderme, derme e a hipoderme (Figura 1) que possui como funções principais a transmissão de estímulos e sensações, regulação da temperatura corporal e proteção. A epiderme é a camada mais externa, formada por quatro camadas: camada basal, camada espinhosa, camada granulosa e a camada córnea apresentadas na Figura 2 (SANTANA, 2015).



Fonte: MARIEB; HOEHN (2009).

Figura 2 - Camadas da epiderme.



Fonte: MARIEB; HOEHN (2009)

A epiderme é responsável pelas principais funções da pele como a formação de barreira entre o organismo e o ambiente externo e a proteção mecânica que limita a absorção de substâncias, controla a absorção da radiação ultravioleta (UV), produção de vitamina D e a termorregulação (LUCAS, 2004; SANTANA, 2015).

A camada basal localiza-se no interior da epiderme e possui melanócitos que atuam, principalmente, na proteção solar natural. Acima está a camada espinhosa constituída por feixes de filamentos de pré-queratina resistentes à tensão e a camada granulosa que previne a desidratação das camadas subjacentes da epiderme. Por fim, a camada superior da epiderme, estrato córneo, formado por queratina e glicolipídeos que a impermeabiliza, evitando a desidratação excessiva (MARIEB; HOEHN, 2009; SANTANA, 2015).

A derme é um tecido conjuntivo constituído por fibras de colágeno e elastina, portanto apresenta resistência e flexibilidade. A resistência da derme a possibilita de sustentar estruturas como pelos, unhas, glândulas sudoríparas e sebáceas. Enquanto, o tecido elástico permite a flexibilidade da pele e recebe suprimento de fibras nervosas, vasos sanguíneos e vasos linfáticos (MARIEB; HOEHN, 2009; SANTANA, 2015).

A hipoderme ou tela subcutânea é a camada mais profunda, constituída adipócitos (células com ácidos graxos) que permitem o acúmulo de energia, isolamento térmico e proteção contra agressões mecânicas (LUCAS, 2004; SANTANA, 2015).

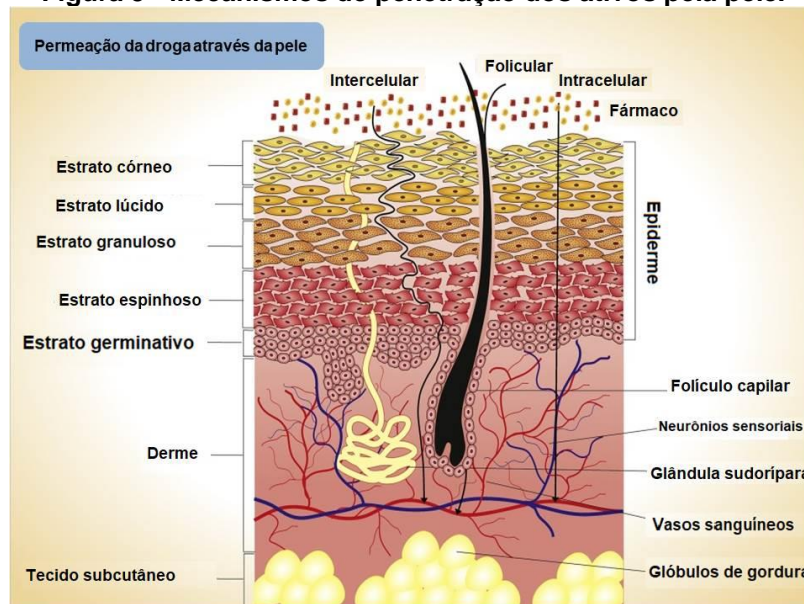
Portanto, os componentes da pele promovem uma barreira cutânea que impede a penetração de substâncias. Sendo que, o estrato córneo (EC) representa a

camada menos permeável da epiderme, devido à queratinização das células e o elevado teor de lipídios intracelulares como ceramidas, colesterol e ácidos graxos. Além disso, essas células são organizadas e agrupadas através da disposição em camadas lamelares contribuindo com a coesividade (NEVES, 2013; PRETO, 2016).

5.1.1 Permeação de substâncias na pele

Existem alguns mecanismos para a penetração de ativos através do EC, conforme representação da Figura 3, como por via transcelular onde os ativos penetram diretamente pelos corneócitos e matriz lipídica intercelular, a principal por via intercelular onde o ativo se difunde somente pela matriz lipídica e através dos apêndices que a substância pode ser absorvida por folículos pilosos (KISHISHITA, 2019; VICENTINI, 2009).

Figura 3 - Mecanismos de penetração dos ativos pela pele.



Fonte: Adaptado de SHUKLA et al. (2018).

Com isso, apesar da difusão de substâncias ativas por via dérmica ou transdérmica serem um desafio, a pele apresenta uma longa extensão e várias possibilidades de modulação da função barreira através de estratégias como os sistemas de liberação (VICENTINI, 2009).

5.2 Sistemas de Liberação Controlada

Os Sistemas de Liberação de Fármacos (SLF) tem o objetivo de promover a liberação do fármaco lentamente no organismo, mantendo uma concentração efetiva do ativo no local de ação durante um período prolongado. Assim, é possível aumentar a biodisponibilidade do fármaco e reduzir reações adversas, toxicidade e o número de doses administradas (GUIMARÃES, 2018).

Assim como a liberação controlada, a via de administração é um dos fatores relevantes para garantir a transferência dos ativos do local de administração até o seu local de ação (GUIMARÃES, 2018). Dessa forma, a pele é uma via alternativa de administração que oferece diversas vantagens como a ausência do efeito de primeira passagem hepática, não invasiva, indolor e de fácil aplicação (SHUKLA et al, 2018; KISHISHITA, 2019).

Essa forma de administração tópica proporciona a entrega dérmica ou transdérmica de substâncias. Sendo que, na dérmica a liberação do ativo é localizada, agindo nas camadas mais superficiais da pele como estrato córneo e derme. Enquanto isso, as formulações transdérmicas permitem a liberação na circulação sistêmica, devido à passagem do ativo pelas camadas cutâneas (MARTINS, VEIGA, 2002; SERAFIM et al, 2013).

Os principais fatores determinantes para a permeação transdérmica são a mobilidade da droga no veículo, a liberação da droga do veículo e a penetração da droga na pele. Por esse motivo, há diversas estratégias que podem ser aplicadas para aumentar a absorção cutânea (SHUKLA et al, 2018; PELTOLA et al, 2003).

A microemulsão pode ser utilizada como um sistema de liberação controlado, devido à suas características que facilitam a permeação de fármacos e compostos bioativos na pele (LAWRENCE, REES, 2000). Portanto, as propriedades e vantagens dessa estratégia como potencial para formulações tópicas serão discutidos.

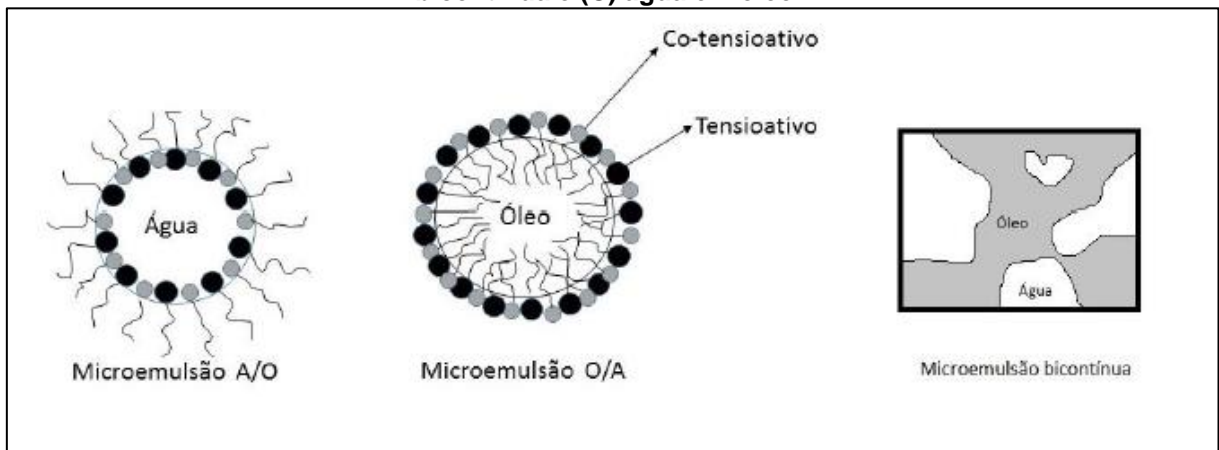
5.3 Emulsões

Emulsões são sistemas coloidais, compostos pela mistura de duas substâncias líquidas imiscíveis, nas quais gotículas de um líquido (fase dispersa)

são dispersas em uma fase líquida de maior quantidade (fase contínua). As substâncias não apresentam forças atrativas entre suas moléculas, portanto gera uma tensão interfacial entre os fluidos. Essa tensão pode ser minimizada através da adição de tensoativos que possuem afinidade com a fase contínua (Callender et al., 2017; Mason et al., 2006).

As emulsões podem ser classificadas de acordo com sua morfologia, conforme representado na Figura 4. Sendo que, podem ser do tipo óleo em água (O/A) onde o óleo é a fase dispersa e a água é a fase contínua ou água em óleo (A/O) onde a água é a fase dispersa e o óleo é a fase contínua e, ainda, podem ser do tipo bicontínua (Mason et al., 2006).

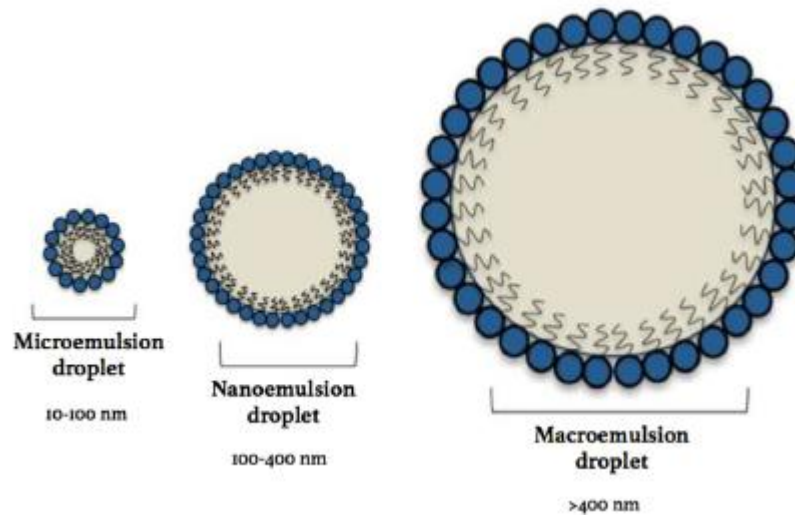
Figura 4 - Representação da microestrutura dos tipos de microemulsão: (A) óleo em água, (B) bicontínua e (C) água em óleo.



Fonte: Preto (2016).

Além disso, as emulsões podem ser classificadas de acordo com sua composição, variando entre os sistemas de macroemulsões, nanoemulsões e microemulsões como representadas na Figura 5. As principais diferenças entre os tipos são o tamanho, método de formação e características de estabilidade (PRETO, 2016). Sendo que, o foco deste trabalho são as microemulsões, devido suas propriedades que serão discutidas detalhadamente a seguir.

Figura 5 - Tipos e tamanhos de diâmetro das gotículas de micro, nano e macroemulsões com fase dispersa lipofílica.



Fonte: Callender et al. (2017)

5.3.1 Microemulsões

As microemulsões são sistemas líquidos transparentes e termodinamicamente estáveis, estabilizados por um agente tensoativo e, geralmente, um co-tensoativo (KOOP, 2012). Apesar da terminologia, as microemulsões apresentam escala nanométrica com um tamanho de gotícula entre 10 a 100 nm (CALLENDER et al., 2017; VICENTINI, 2009).

5.3.1.1 Formação de microemulsões

A formação e a estabilidade das microemulsões podem ser explicadas por diferentes abordagens. Sendo que, o conceito termodinâmico desse processo é o mais reconhecido. Resumidamente, a energia livre de formação de microemulsões está relacionada com a redução da tensão superficial da interface óleo-água, gerada pelo tensoativo e a alteração na entropia do sistema (LAWRENCE, REES, 2000).

Portanto, quando ocorre a formação da microemulsão há uma elevação na área interfacial, devido à formação de inúmeras pequenas gotículas e redução da tensão superficial da interface óleo-água. Além disso, a dispersão das pequenas gotículas aumenta a entropia do sistema. Com isso, a energia livre de

microemulsificação pode ser considerada inferior ao perfil de energia das fases separadas (LAWRENCE, REES, 2000; MCCLEMENTS, 2012).

Por esse motivo, a formação da microemulsão é considerada espontânea, ou seja, não necessita da entrada de energia. Assim como, são consideradas termodinamicamente estáveis, permanecendo sem separação de fases por um elevado período (CALLENDER et al., 2017; LAWRENCE, REES, 2000).

A Tabela 1 apresenta estudos que utilizaram a metodologia de microemulsão incorporando produtos naturais como óleos essenciais e vegetais, fitonutrientes e substâncias bioativas para a liberação tópica de bioativos. Dessa forma, nessa sessão será realizada uma revisão bibliográfica sobre os principais conceitos sobre microemulsões e uma análise os relacionando com os estudos.

Tabela 1 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de compostos bioativos.

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	Referências
Surfactantes	Óleos	Bioativo				
Tween 80 e Plurol® Diisostearique CG e etanol.	Óleo de semente de uva.	Curcumina.	DLS, condutividade elétrica, microscopia de luz polarizada, propriedade reológicas.	HPLC, liberação <i>in vitro</i> , permeação cutânea <i>in vitro</i> , citotoxicidade.	Dermocosmético antioxidante, cicatrizante, anti-inflamatório e antimicrobiano.	Scamorosce nco, C et al (2021).
Cremophor RH40 e Transcutol.	Ácido oleico e limoneno.	Curcumina.	Potencial zeta, estabilidade física e condutividade elétrica.	Permeação cutânea <i>in vitro</i> , estudo de retenção na pele e citotoxicidade.	Atividade cicatrizante, anticarcinogênica, antioxidante e anti-inflamatória.	Zainuddin, N. et al (2021).
Phosal 75 SA.	Myglyol 812.	Coenzima Q10.	Estabilidade química.	Permeação cutânea <i>in vitro</i> , HPLC.	Antioxidante, redução do fotoenvelhecimento e energizante cutâneo.	Tessema, E. N. et al (2020).
Tween® 80 e etanol.	Óleo de <i>Tea Tree</i> (Melaleuca) e Neobee® M-20	Resveratrol.	DLS, PDI, HPLC, MEV e estabilidade.	Liberação <i>in vitro</i> e permeação cutânea <i>in vitro</i> .	Atividades antioxidante, antienvelhecimento, fotoprotetoras e anti-inflamatória.	Das, S. et al (2020).
Kolliphor® HS 15 e Span® 80.	Miristato de isopropila (IPM).	Óleo essencial de Melaleuca.	Condutividade elétrica, DSC, pH, índice de refração, Microscopia de Luz Polarizada e estabilidade.	Permeação cutânea <i>in vivo</i> e análise microbiológica.	Atividade cicatrizante e antimicrobiana.	Assis, K. M. A. et al. (2020).

(Continua)

Tabela 1 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de compostos bioativos

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	Referências
Surfactantes	Óleos	Bioativo				
Cremonphor EL e Transcutol®.	Miristato de isopropila (IPM).	Coenzima Q10.	Estabilidade, DLS, potencial zeta,	HPLC, ensaio de proliferação celular e permeação cutânea <i>in vitro</i> .	Atividade cicatrizante.	Ryu, K. A. et al. (2020).
Tween® 80 e Span® 80.	Óleo de gergelim.	-	DLS, PDI, potencial zeta, Microscopia Eletrônica de Transmissão, índice de refração, condutividade elétrica, pH, estabilidade física e térmica.	Fotoestabilidade, citotoxicidade e proteção UV.	Atividade antioxidante e fotoprotetora.	Ghorbanzad eh, M. et al. (2019).
Tween® 80, Span® 80 e Butanol.	Óleo de <i>Oenocarpus bacaba</i> .	-	Estabilidade, propriedades reológicas e DLS.	Atividade antioxidante.	Atividade antioxidante e cardioprotetora.	Torres, M. P. R. et al. (2019).
Cremonphor EL e propilenoglicol.	Óleo essencial de jasmim, rosa e limão,	Trans-resveratrol.	DLS, PDI, potencial zeta, condutividade elétrica, viscosidade e fotoestabilidade.	Liberação <i>in vitro</i> , atividade antioxidante, citotoxicidade, fotoproteção UVB, permeação cutânea <i>in vitro</i> ,	Atividade fotoprotetora, antioxidante para o tratamento de psoríase e antimicrobiano.	Lv, X. et al. (2018).

(Continua)

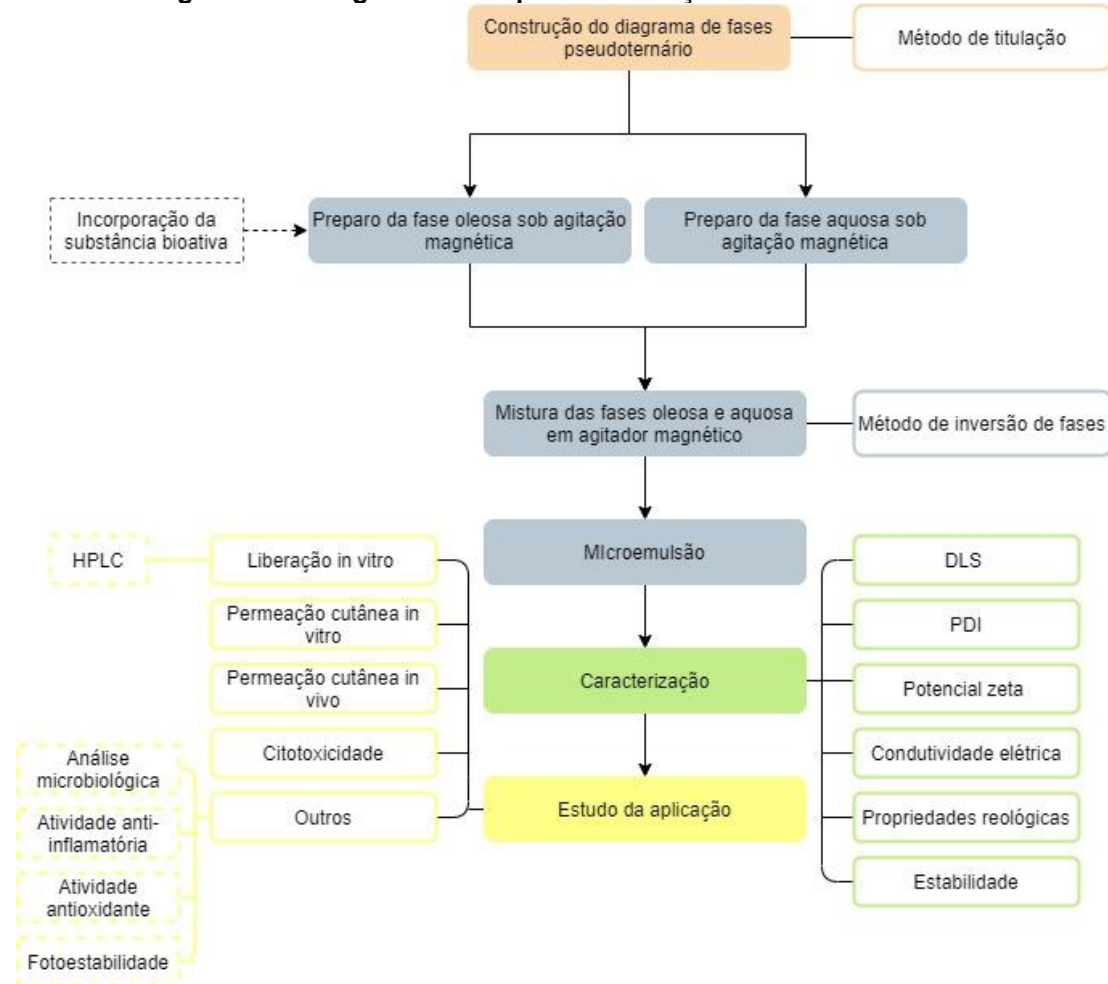
Tabela 1 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de compostos bioativos

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	(Conclusão)
Surfactantes	Óleos	Bioativo				Referências
Tween® 80, Labrasol® e Polietilenoglicol-400.	Capmul MCM C8.	<i>Boswellia carterii</i> (BC).	DLS, PDI, Microscopia Eletrônica de Transmissão, pH e condutividade elétrica.	Permeação cutânea <i>in vitro</i> , HPLC, citotoxicidade, atividade anti-inflamatória,	Atividade anti-inflamatória no tratamento de inflamações autoimunes.	Mostafa, D. M. et al. (2015).
Labrasol®, Oleato de glicerina e Carbonato de isopropila.	Palmitato de isopropila.	Curcumina.	Dispersão de luz e viscosidade.	Penetração cutânea <i>in vitro</i> e HPLC.	Atividade antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano.	Sintov, A. C. (2015).

Fonte: próprio autor (2021)

A partir da análise dos artigos apresentados na Tabela 1 foi elaborado um fluxograma (Figura 6) descrevendo a principal metodologia de obtenção de microemulsões com compostos naturais. As principais etapas são a construção do diagrama de fases pseudoternário, preparo da fase oleosa e aquosa, mistura das fases para a emulsificação, caracterização da microemulsão e estudo através de análises da eficiência para a aplicação tópica do sistema microemulsionado.

Figura 6 - Fluxograma de etapas de obtenção de microemulsões.



Fonte: Próprio autor (2021).

Conforme indicado na Figura 6, para obtenção das microemulsões o método de inversão de fases é o mais aplicado. Essa abordagem consiste em uma técnica de baixa energia onde minúsculas gotículas são formadas espontaneamente no sistema. O método de inversão de fases pode ser aplicado para produzir diferentes tipos de dispersões coloidais. Sendo que, o que difere esses sistemas são a razão surfactante para óleo (MCCLEMENTS, 2012).

Portanto, a capacidade de formação espontânea das microemulsões é economicamente favorável. Assim como, a simplicidade e disponibilidade dos componentes que proporcionam uma formulação de custo relativamente baixo (CALLENDER et al, 2017).

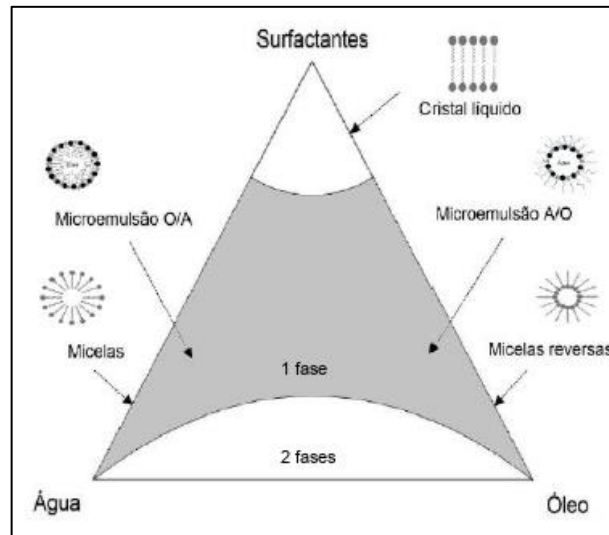
Nas próximas seções serão discutidas as características da composição das microemulsões. Bem como, os métodos de caracterização e avaliação de sua eficiência para aplicação como sistema de liberação tópica de compostos bioativos.

5.3.1.2 Composição de microemulsões

A formulação das microemulsões é composta, principalmente, por uma fase aquosa, uma fase oleosa e um emulsificante. Sendo que, a estrutura química dos emulsificantes e óleos e a concentração dos componentes empregados são determinantes para a formação do sistema microemulsionado (MCCLEMENTS, 2012; KISHISHITA, 2019).

A variação nas quantidades dos componentes pode produzir diferentes sistemas, conforme representado no diagrama de fases pseudoternário hipotético da Figura 7 (KOOP, 2012). Na Figura 7 é possível observar a região de formação de micelas convencionais, micelas reversas, microemulsões do tipo O/A e A/O e sistemas cristal líquido (LAWRENCE, REES, 2000).

Figura 7 - Diagrama de fase pseudoternário hipotético de sistemas compostos por água, óleo e surfactantes.

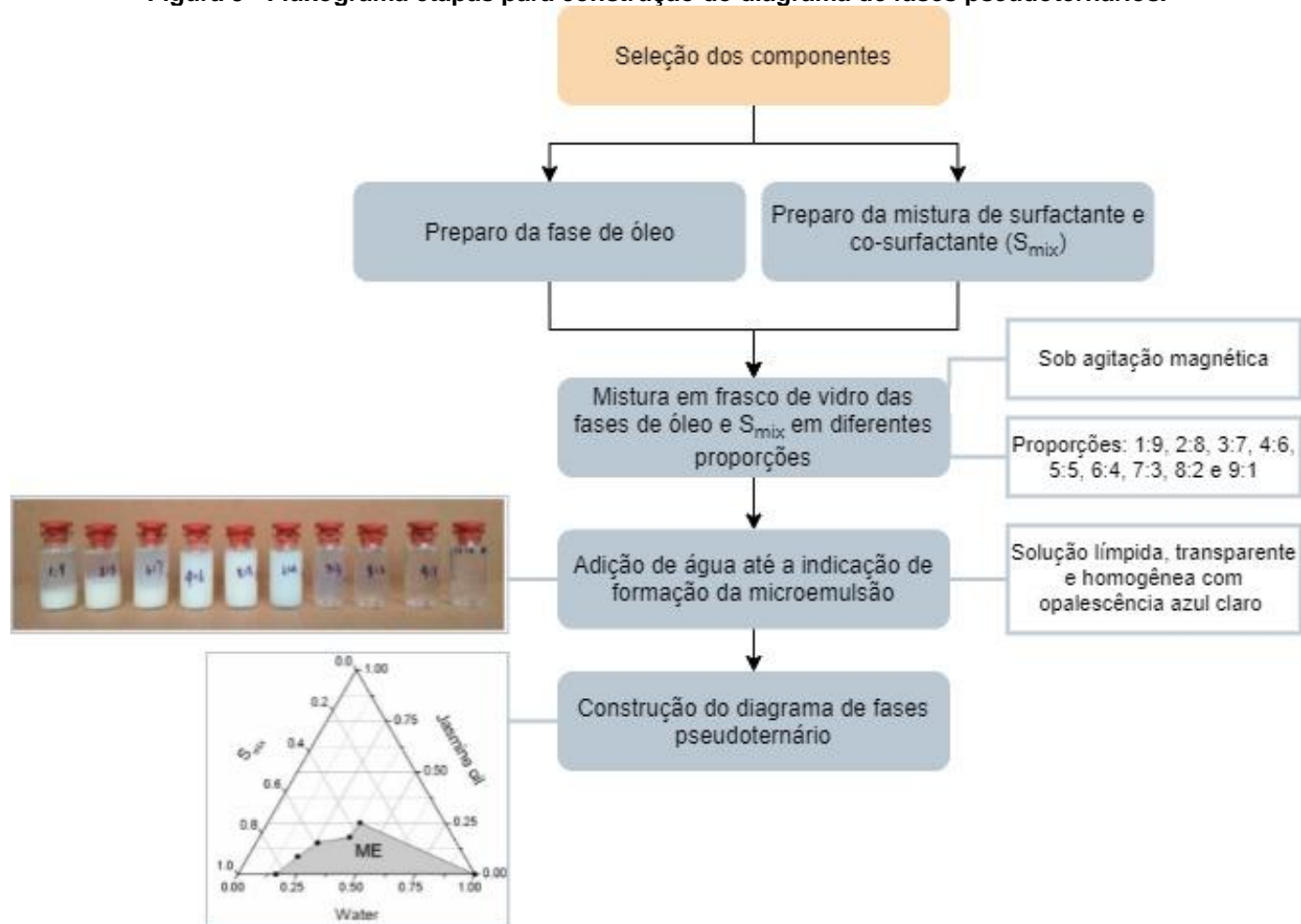


Fonte: Adaptado de LAWRENCE; REES (2000).

Os diagramas de fases ternários e pseudoternários são uma ferramenta para analisar a interação entre os componentes de uma mistura. Os diagramas ternários são aplicados em formulações com apenas três componentes onde cada vértice representa um único composto. Enquanto isso, os diagramas de fases pseudoternários são utilizados em sistemas com mais de três componentes onde cada vértice representa uma mistura binária. Como no caso das microemulsões onde os vértices representam o tensoativo/co-tensoativos, óleo e água (KISHISHITA, 2019; LAWRENCE, REES, 2000).

Portanto, os diagramas de fases pseudoternários são empregados para delinear a formulação de sistemas microemulsionados através da identificação da região de formação de microemulsão. A Figura 8 apresenta o fluxograma com as etapas típicas à construção do diagrama de fases pseudoternários.

Figura 8 - Fluxograma etapas para construção do diagrama de fases pseudoternários.



Fonte: Próprio autor (2021); Lv, et al. (2018).

Conforme a Figura 8 é possível observar que a etapa inicial é a seleção dos componentes da formulação. Nessa etapa é avaliada a solubilidade do composto bioativo em diferentes materiais, a fim de determinar os melhores componentes para a formulação. Visto que, muitos produtos naturais possuem baixa solubilidade em água e podem apresentar baixa dissolução nos sistemas e, conseqüentemente, não permitir a permeação na pele (LV et al, 2018; MOSTAFA et al, 2015).

Para isso, os estudos avaliam a solubilidade dos produtos naturais em diferentes componentes e em alguns casos quantificam os compostos bioativos solubilizados. Como exemplo, o trabalho de Rangsimawong et al (2018) determinou a maior solubilidade de metoxiflavonas a partir do extrato de *Kaempferia parviflora* (KP) no ácido oleico e Mostafa et al (2015) obtiveram a maior quantidade de ácido acetil-11-ceto- β -boswélico (AKBA) com a solubilidade do extrato de *Boswellia carterii* Bird em transcutol. Enquanto isso, Ryu et al (2020) constataram uma elevada solubilidade da Coenzima Q10 em Miristato de Isopropila (IPM).

Com a seleção dos componentes da formulação, é realizada a mistura da fase de óleo e fase surfactante/co-surfactante (Smix). Posteriormente, para analisar a formação de sistemas microemulsionados utiliza-se o método de titulação que é um dos mais empregados nesse processo (DAS et al, 2020; CHEN et al, 2006; OYAFUSO, 2012). Essa metodologia consiste na titulação de água na mistura até a formação do sistema microemulsionado, perceptível visualmente (KISHISHITA, 2019).

Através da análise visual é possível observar a formação de uma solução límpida, transparente, homogênea e com opalescência azul claro que indica a presença de microemulsão (LV et al, 2018). Enquanto isso, a presença de turbidez indica a transição para a emulsão ou a formação de sistemas bifásicos (DAS et al, 2020; PESTANA, 2009).

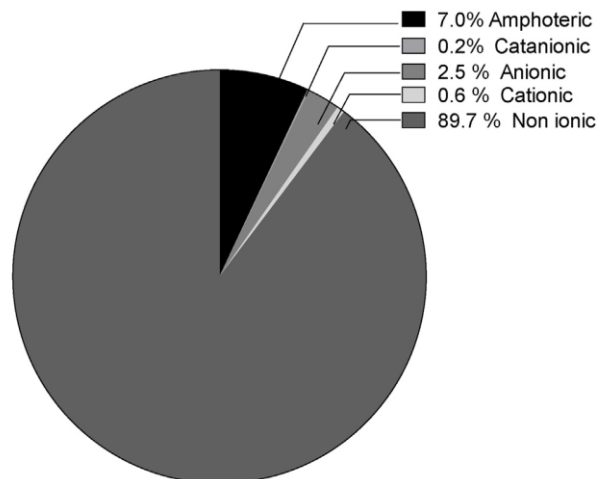
Assim, através do registro da quantidade de cada componente é construído o diagrama de fases pseudoternário que limita o domínio de formação de microemulsão, demonstrando os pontos de transição e a proporção adequada dos componentes para a aplicação pretendida (FORMARIZ et al, 2005; LV et al, 2018).

5.3.1.2.1 Surfactantes

Os surfactantes ou tensoativos são os principais componentes das microemulsões, devido a sua capacidade de estabilizar o sistema ao reduzir a tensão interfacial da água (KOOP, 2012). Essas moléculas possuem características anfifílicas, ou seja, possuem uma parte apolar e outra polar. Por esse motivo, apresentam características hidrofílicas e lipofílicas na mesma molécula (DALTIM, 2011).

Os tensoativos são selecionados entre as classes aniônicos, catiônicos, não iônicos e anfóteros de acordo com sua aplicação. Sendo que, as classes não iônicas e aniônicas são as mais utilizadas pela indústria em geral (DALTIM, 2011). Enquanto isso, segundo a pesquisa de Callender et al (2017), a classe não iônica foi a mais utilizada nas formulações de microemulsões entre os anos de 2011 a 2016, conforme apresentado na Figura 9.

Figura 9 - Representação da classe de surfactantes utilizados em formulações de microemulsão entre os anos de 2011 a 2016.



Fonte: Callender et al (2017).

Esses dados estão relacionados com as características das moléculas não iônicas que possuem maior resistência ao efeito de mudanças de carga e pH. Além disso, são compatíveis com todas as demais classes de tensoativos, principalmente, com os iônicos. Essa característica é determinante, visto que a combinação de diferentes tensoativos ou como citado anteriormente de tensoativos e co-tensoativos aumenta a extensão da região de microemulsão (CALLENDER et al, 2017; DALTIM, 2011; LAWRENCE, REES, 2000).

Enquanto isso, a baixa utilização dos tensoativos catiônicos está relacionada ao seu perfil de alta toxicidade e os anfóteros, principalmente, ao alto custo (DALTIM, 2011).

Uma das abordagens que podem ser utilizadas para selecionar o surfactante adequando à formulação é o parâmetro de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (EHL). Esse parâmetro avalia a estrutura do surfactante em relação aos fragmentos hidrofílicos e lipofílicos da molécula (CALLENDER et al, 2017; LAWRENCE, REES, 2000). A equação 1 apresenta a expressão para determinação do EHL (CALLENDER et al, 2017).

$$EHL = 7 + \sum n^{\circ} \text{ de grupos hidrofílicos} - \sum n^{\circ} \text{ de grupos hidrofóbicos} \quad (1)$$

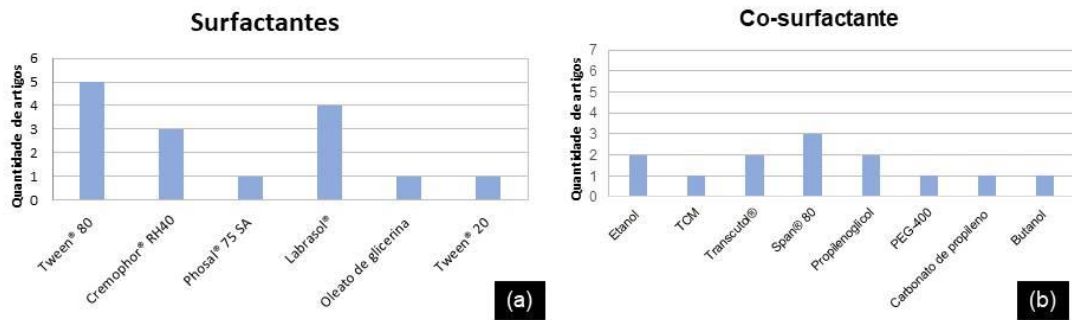
Através da equação 1 é possível observar que são atribuídos valores numéricos aos emulsificantes considerando uma escala adimensional de 1 a 18. Sendo que, um EHL mais alto (acima de 8,0) indica surfactantes hidrofílicos. Enquanto, um valor de EHL mais baixo (abaixo de 8,0) indica o caráter hidrofóbico (PASQUALI; TAUROZZI; BREGNI, 2008; SANTOS, 2011).

Portanto, considerando que o surfactante deve ter maior afinidade com a fase contínua, uma molécula com alto EHL favorece a formação de sistemas do tipo O/A. Enquanto isso, moléculas com baixo EHL favorecem a formação de microemulsões do tipo A/O (CALLENDER et al, 2017; LAWRENCE, REES, 2000).

Além disso, para a escolha do tensoativo e co-tensoativo adequado deve-se avaliar o fármaco que será incorporado ao sistema. Pois, avaliando a polaridade do fármaco será possível determinar o tipo da microemulsão, O/A ou A/O, mais adequado à formulação e, conseqüentemente, o tensoativo necessário (CALLENDER et al, 2017).

A Figura 10 apresenta o levantamento de surfactantes e co-surfactantes utilizados na formulação das microemulsões com substâncias bioativas dos artigos analisados, descritas na Tabela 1.

Figura 10 – Surfactantes e co-surfactantes empregados nos artigos analisados: (a) Quantidade de artigos por surfactantes; (b) Quantidade de artigo por co-surfactantes.



Fonte: Próprio autor (2021).

Na Tabela 2 estão descritos os valores de EHL dos principais surfactantes ou co-surfactantes empregados nos artigos analisados.

Tabela 2 - Valores de EHL dos principais surfactantes e co-surfactantes empregados nos artigos analisados

Surfactante	Valor de EHL	Referência
Labrasol®	12	Leishner et al (2019)
Tween® 80	15	Pasquali; Taurozzi; Bregni, (2008)
Span 80®	4,3	Pasquali; Taurozzi; Bregni, (2008)
Transcutol®	4	Leishner et al (2019)

Fonte: próprio autor (2021)

Com os dados apresentados nos gráficos da Figura 10 (a) é possível observar que os surfactantes mais empregados nas formulações são o Labrasol® e o Tween® 80. Ambos excipientes são classificados como não-iônicos e apresentam um alto valor de EHL, ou seja, são substâncias altamente hidrofílicas. Além disso, estudos demonstram a vantagem da utilização desses tensoativos como promotores de permeação, devido a facilitarem a difusividade de ativos pelas camadas da pele. Bem como, por apresentam estabilidade e baixa toxicidade (PANAPISAL; CHAROENSRI; TANTITUVANONT, 2012; RESENDE, 2013).

Na Figura 10 (b) é possível observar que os álcoois e glicóis como o etanol e o propilenoglicol (PG) são os mais adotados como co-tensoativos. Devido à baixa toxicidade e a massa molecular pequena dessas substâncias que influenciam na curvatura da interface e na energia interfacial (RESENDE, 2013).

A aplicação do Span 80 e Transcutol® como co-surfactantes apresentaram maior destaque. O Span 80 é uma mistura de ésteres parciais de sorbitol mono e

dianidridos de ácido oleico, caracterizado pela insolubilidade em água e solubilidade na maior parte dos solventes orgânicos. Devido ao baixo valor de EHL e, conseqüente, lipofilicidade (LV et al, 2014; HIGUITA, 2017).

O Transcutol[®], obtido pela purificação do éter monoetílico de dietilenoglicol, possui propriedades físicas e químicas semelhantes ao etanol e PG, entretanto apresenta capacidade de solubilização de ativos hidrofílicos e lipofílicos superiores (OSBORNE; MUSAKHANIAN, 2018). Além disso, esse composto é considerado um solubilizante prático lipofílico, ou seja, apresenta um baixo valor de EHL (OSBORNE; MUSAKHANIAN, 2018).

Essa característica é relevante para a análise, pois o equilíbrio dos valores de EHL entre os tensoativos é essencial para garantir a estabilidade e menor tamanho de glóbulos dos sistemas microemulsionados (OLIVEIRA, 2014). Bem como, proporciona a capacidade máxima de solubilização do óleo e a da água (FORMARIZ et al, 2005).

5.3.1.2.2 Óleos

O óleo é um dos excipientes que compõem a fase oleosa da formulação das microemulsões. A combinação do tensoativo, co-tensoativo e óleo é responsável pela alta capacidade desses sistemas em solubilizar fármacos hidrofílicos e lipofílicos. Bem como, aumentar a permeação cutânea através da interação desses componentes com a barreira lipídica e células queratinizadas do estrato córneo (PELTOLA et al, 2003; SHUKLA et al, 2018).

Entretanto, uma das limitações da aplicação tópica de sistemas microemulsionados está relacionada à alta concentração dos componentes da fase oleosa na sua formulação. Sendo que, alguns podem desencadear irritação cutânea ou reações tóxicas (CALLENDER et al, 2017; KREILGAARS, 2002; MCCLEMENTS, 2012). Portanto, é indispensável que os componentes e intensificadores de permeação sejam farmacologicamente inertes, não tóxicos, não alérgicos, compatíveis com os ativos e excipientes, acessíveis e com boas propriedades solventes (MARTINS; VEIGA, 2002).

Os óleos vegetais e essenciais podem ser utilizados como fase oleosa em substituição aos óleos sintéticos para a solubilização de bioativos em formulações cosméticas e farmacêuticas (LV et al, 2018). Como exemplo dessa finalidade, Das et

al (2021) avaliaram uma combinação de óleo essencial de *Tea Tree* (*Melaleuca*) e triglicerídeos de cadeia média para aumentar a solubilidade e biodisponibilidade do resveratrol na pele. Demonstrando que a maior quantidade de óleo proporcionou uma permeação mais rápida do resveratrol pela pele.

O óleo vegetal de semente de uva que possui atividades terapêuticas intrínseca também foi estudado para a entrega tópica da curcumina em dermocosméticos no trabalho de Scamoroscenco et al (2021). O estudo concluiu que o óleo vegetal contribuiu com a alta concentração de 1,6% do peso de curcumina incorporada na microemulsão e, conseqüentemente, na melhoria da permeabilidade transdérmica desse composto bioativo.

Os óleos essenciais de jasmim, rosa e limão foram analisados por LV et al (2018) na melhora da solubilidade, penetração na pele e estabilidade a luz, pH e temperatura do *trans*-resveratrol. Com o intuito de favorecer e permitir sua ação terapêutica como antioxidante e agente de fotoproteção UVB. Sendo que, os resultados demonstraram que a microemulsão protegeu significativamente as células dos danos UVB e a combinação dos surfactantes e óleos essenciais contribuem com a permeação do composto bioativo na pele.

Todos os estudos citados, concluíram que os óleos essenciais aumentaram a solubilidade dos princípios ativos. Esse resultado é importante, pois um dos fatores limitantes das microemulsões é que o ativo deve ser solubilizado em sua respectiva fase. Sendo que, a extensão dessa solubilidade é limitada de acordo com o volume de fase disponível. Portanto, o aumento da solubilidade no óleo contribui com a incorporação de uma quantidade de ativo necessária ao efeito terapêutico desejado (CALLENDER et al, 2017; KREILGAARS, 2002; MCCLEMENTS, 2012).

Vale ressaltar que, quando empregado como fase oleosa na solubilização dos bioativos, a combinação pode sinergicamente potencializar o efeito terapêutico dos compostos bioativos (LV et al, 2018). Mas ainda, os óleos de origem natural podem ser incorporados na formulação somente como princípio ativo. Alguns exemplos são a aplicação de microemulsões bicontínuas com óleo essencial de *Melaleuca* para ação cicatrizante e antibacteriana no tratamento de feridas cutâneas, conforme desenvolvida no trabalho de Assis et al (2020).

Igualmente, no estudo de Ghorbanzadeh et al (2019) um hidrogel com óleo de gergelim microemulsionado foi elaborado. Quando em partículas nanométricas, o óleo de gergelim apresentou efeito antioxidante potencializado e evitou danos a pele

causada pela radiação ultravioleta, devido à liberação de seus compostos ativos possuírem resistência a raios UV.

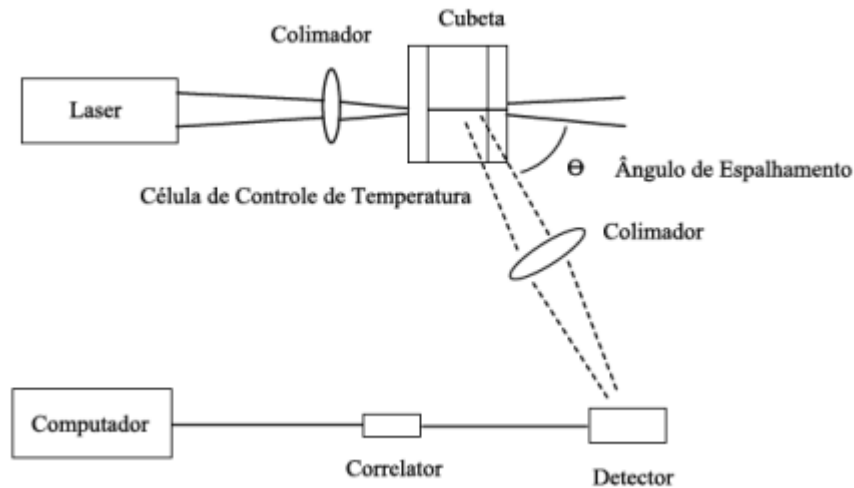
5.3.1.3 Caracterização das microemulsões

A caracterização das microemulsões é fundamental para avaliar as propriedades dos sistemas. Nesta seção serão revisadas as principais técnicas observadas no levantamento bibliográfico para a caracterização das microemulsões com compostos naturais para aplicação tópica.

5.3.1.3.1 Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS)

O Espalhamento de Luz Dinâmico consiste em um feixe de laser incidindo sobre a amostra (DIALETACHI, 2017). A luz incidente atravessa o sistema e é espalhada em diferentes ângulos, denominados de ângulo de espalhamento, conforme representado na Figura 11 (QUEIROZ, 2016).

Figura 11 - Esquema do equipamento para medidas de Espalhamento de Luz Dinâmico (DLS).



Fonte: QUEIROZ (2016).

Quando a luz é direcionada em amostras de dispersão coloidal, a luz pode ser absorvida, espalhada e transmitida através da amostra. Sendo que, a intensidade, polarização e distribuição angular da luz dependem do tamanho, forma e interação entre as partículas. Bem como, pela diferença dos índices refrativos das partículas e do meio de dispersão (QUEIROZ, 2016).

Na análise de DLS, todos esses dados são recebidos pelo detector e transmitidos ao correlator que realiza os devidos cálculos de correlação. Assim, é possível obter informações como o tamanho das partículas e efeitos de polidispersão (DIALETACHI, 2017; QUEIROZ, 2016).

5.3.1.3.1.1 *Tamanho da partícula*

A técnica de DLS é muito empregada na caracterização de microemulsões para a análise do tamanho das gotículas. A análise desse fator é importante, pois o tamanho das partículas influencia a permeação dos componentes pela pele e o perfil de liberação dos fármacos ou compostos bioativos. Além disso, o DLS permite avaliar de que forma a proporção dos componentes impactam no tamanho da gotícula (ZAINUDDIN et al, 2021).

5.3.1.3.1.2 *Índice de polidispersão (PDI)*

O índice de polidispersão representa um parâmetro de qualidade associado ao tamanho da gotícula que demonstra a uniformidade na distribuição dos tamanhos das gotículas do sistema analisado. Para quantificar esse parâmetro é utilizado uma escala de 0 a 1. Sendo que, resultados próximos a zero indicam sistemas monodispersos, ou seja, alta homogeneidade entre as gotículas. Enquanto isso, valores próximos a um indicam que a amostra analisada apresenta diferentes tamanhos de gotículas, denominado de distribuição de tamanho polimodal (KISHISHITA, 2019).

5.3.1.3.2 Potencial zeta

Os agentes emulsificantes da formulação de microemulsões, surfactante e co-surfactante, formam um filme interfacial que pode produzir forças elétricas repulsivas entre as gotas. Esse potencial eletrostático entre as partículas é denominado de potencial zeta e está relacionado com a interação entre as partículas do sistema (ROLAND et al, 2003).

A medida de potencial zeta é uma análise aplicada para determinar a estabilidade potencial dos sistemas coloidais (ZETASIZER, 2004). Assim, é possível avaliar a tendência do sistema à floculação, ou seja, das partículas em suspensão se unir formando agregados que sedimentam com a ação da gravidade (SILVA, 2015). Assim como, determinar a possibilidade de coalescência das gotas, ou seja, a separação de fases dos sistemas (ROLAND et al, 2003).

O potencial zeta é obtido determinando a mobilidade eletroforética através de processo de eletroforese que determina a velocidade que as partículas se movimentam. Os valores de potencial zeta são variáveis de acordo com a natureza dos surfactantes utilizados para estabilizar as gotas e podem ser determinados através de equipamentos como o Zetasizer nano (QUINTÃO et al, 2019; ZETASIZER, 2004).

5.3.1.3.3 Condutividade elétrica

A determinação do coeficiente de condutividade elétrica é realizada através de um medidor de condutividade a temperatura ambiente, a fim de diferenciar a

estrutura dos sistemas microemulsionados e classificá-los como tipo A/O ou O/A (ZAINUDDIN, 2021).

A alta condutividade elétrica indica que a fase aquosa é a fase contínua e, conseqüentemente, o sistema é do tipo A/O. Isso ocorre devido à formação de canais condutores, ocasionados pelas interações atrativas entre as gotículas esféricas da fase de água na microemulsão A/O (DJORDJEVIC et al, 2004). Enquanto isso, quando a fase de óleo é contínua, característico de microemulsões O/A, o resultado é um baixo valor de condutividade elétrica (GHORBANZADEH et al, 2019).

5.3.1.3.4 Estabilidade

A análise da estabilidade das formulações é fundamental para garantir a segurança e qualidade desses sistemas (ROLAND et al, 2003). Sendo que, a instabilidade das microemulsões está relacionada com a observação da formação de coalescência, floculação, separação de fases, rupturas, entre outros fatores prejudiciais a efetividade. Portanto, diferentes técnicas podem ser empregadas para a análise da estabilidade.

5.3.1.3.1.1 Estabilidade intrínseca

A análise de estabilidade intrínseca tem o intuito de avaliar a estabilidade das microemulsões ao longo do tempo. Para isso, podem ser aplicadas diferentes metodologias. Sendo que, geralmente as formulações são armazenadas a temperatura ambiente (21 a 25 °C), em recipientes hermeticamente fechados por um determinado período de tempo. Durante o ensaio, as variações aparentes das amostras são observadas tais como separação de fases, transparência ou turbidez e mudanças na coloração. Além disso, o tamanho das gotas e o PDI das amostras podem ser avaliados para a identificação e qualquer tipo de instabilidade (GHORBANZADEH et al, 2019; ROLAND et al, 2003).

5.3.1.3.1.2 Estabilidade térmica

A estabilidade térmica visa avaliar a ocorrência de instabilidades sob determinadas temperaturas. Para isso, as microemulsões são acondicionadas em recipientes e armazenadas a temperatura ambiente (21 a 25 °C), altas temperaturas (40 a 47 °C) e temperaturas baixas (4 a 6 °C). Vale ressaltar que as faixas de temperaturas podem variar conforme a necessidade de cada experimento (GHORBANZADEH et al, 2019; ROLAND et al, 2003; QUINTÃO et al, 2019).

Posteriormente, os sistemas são submetidos a inspeção visual para identificação da formação de separação de fases e observação da clareza da amostra. Bem como, o tamanho das gotas, potencial zeta, pH, entre outros parâmetros podem ser verificados. A fim de identificar alterações físicas ou químicas decorrentes das alterações de temperatura (GHORBANZADEH et al, 2019; ROLAND et al, 2003; QUINTÃO et al, 2019).

5.3.1.3.1.3 *Estabilidade acelerada*

A técnica de estabilidade acelerada é empregada para determinar a estabilidade física dos sistemas microemulsionados. Para isso, as amostras são submetidas ao teste de centrifugação. A estabilidade na centrifugação está relacionada com a resistência do filme interfacial. Pois, a diferença de densidade entre a fase oleosa e aquosa e a resistência entre as fases interferem diretamente na estabilidade durante a centrifugação (GHORBANZADEH et al, 2019; ROLAND et al, 2003).

5.3.1.4 Estudo da aplicação

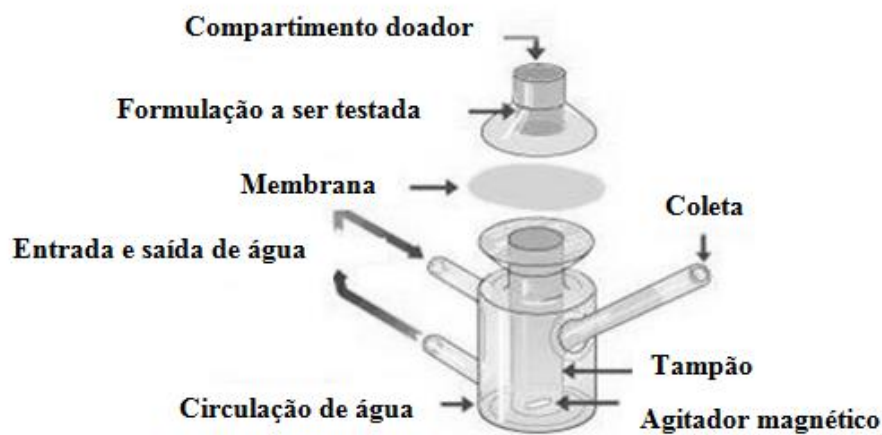
5.3.1.4.1 *Permeação cutânea in vitro ou in vivo*

Uma das principais características das microemulsões é a melhora na permeabilidade de fármaco na pele proporcionada pelos componentes da formulação que atuam como intensificadores. Isso ocorre pela interação dos emulsificantes e óleos com a barreira lipídica e células queratinizadas do estrato córneo (PELTOLA et al, 2003; SHUKLA et al, 2018). Dessa forma, é necessário avaliar a difusão dos compostos ativos após aplicações tópicas (SILVA et al, 2010).

As células de difusão de Franz é uma das técnicas mais empregadas para a compreensão de fatores como dosagem, retenção e permeação para a liberação de compostos na pele. Assim como, são bioensaios propostos para analisar a eficácia e segurança dos produtos antes de sua comercialização (SOUSA et al, 2017).

Esse método *in vitro* tem a capacidade de mimetizar o processo de permeação cutânea através de um aparelho de célula vertical tipo Franz, representada na Figura 12 (SILVA et al, 2010).

Figura 12 - Representação de células de difusão de Franz.



Fonte: SILVA et al (2010).

O aparelho consiste em um compartimento doador e o receptor que ficam separados por uma membrana. A membrana pode ser artificial como acetato de celulose ou biológica como pele de coelhos, orelha de porco ou humana obtida de autópsias ou cirurgias plásticas (NUNES et al, 2018; PRAÇA, 2010; SILVA et al, 2010).

Assim, a amostra analisada permanece em contato com a pele durante um período de tempo e sob condições padronizadas de temperatura. Geralmente, os parâmetros são de 37 °C durante 24 horas. Posteriormente, a permeação do composto de interesse é quantificada por métodos analíticos como o HPLC (LV et al, 2018; LV et al, 2017; NUNES et al, 2018).

5.3.1.4.2 Citotoxicidade

Uma das desvantagens das microemulsões para formulações tópicas está relacionada à utilização dos tensoativos e co-tensoativos em quantidades

superiores a outras formulações. Sendo que, alguns deles podem desencadear irritação cutânea ou reações tóxicas. Portanto, há uma limitação de compostos que devem ser avaliados previamente e aceitos fisiologicamente (CALLENDER, 2017; KREILGAARD, 2002; MCCLEMENTS, 2012).

Por esse motivo, a análise da citotoxicidade dos sistemas microemulsionados é pertinente para garantir a segurança da formulação. Para isso, o teste de MTT pode ser aplicado para determinar a viabilidade celular. Esse ensaio colorimétrico é baseado na redução do composto MTT pela ação da succinato desidrogenases mitocondriais presentes em células metabolicamente ativas. Assim, o sal de tetrazólio amarelo do MTT é reduzido a cristais violetas de formazan que são indicativos de células viáveis (FOROUZ et al, 2020; LV et al, 2018). Por fim, a viabilidade celular pode ser determinada espectrofotometricamente (SCOMOROSCENCO et al, 2021).

5.3.1.4.3 Liberação do fármaco ou compost bioativo

Os ensaios do perfil de liberação *in vitro* são aplicados para avaliar a quantidade de uma determinada substância liberada por unidade de tempo. Assim sendo, um dos métodos mais empregados é a difusão através da membrana de diálise (GERALDO, 2008). Esse teste consiste, resumidamente, na adição da amostra em tubo de membrana de diálise onde permanece sob condições experimentais que simulam as condições *in vivo*, ou seja, temperatura de 37 °C, agitação homogênea e meio de dissolução com pH adequado e isotonicidade como o meio PBS (GERALDO, 2008; SCOMOROSCENCO et al, 2021; LV et al, 2018).

A quantificação dos compostos liberados pode ser realizada por alguns métodos analíticos como HPLC (SCOMOROSCENCO et al, 2021) e método espectrofotométrico UV (LV et al, 2018). Com isso, é possível determinar o perfil de liberação do princípio ativo e as características das formulações para a entrega tópica.

5.4 Aplicações das microemulsões com compostos naturais na liberação cutânea de fármacos

Nesta seção, serão discutidos os artigos que aplicaram as microemulsões para a liberação de fármacos associados com óleos essenciais e vegetais. Com o intuito de analisar e discutir os objetivos e resultados obtidos com essa metodologia. Assim como, verificar a efetividade da aplicação de sistemas microemulsionados com óleos essenciais para a liberação simultânea de fármacos e compostos bioativos.

A Tabela 3 apresenta os principais componentes das formulações, as análises relacionadas à microemulsão e análises da efetividade na aplicação pretendida pelo estudo.

Tabela 3 - Trabalhos referentes à microemulsões com compostos naturais para liberação cutânea de fármacos.

(Continua)

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	Referências
Surfactantes	Óleos	Fármacos				
Brij 97 e hexanol	Óleo de jojoba.	Lidocaína e cetorolaco	DLS, condutividade elétrica, pH, índice de refração, viscosidade e estabilidade.	Citotoxicidade, HPLC e permeação cutânea in vitro	Efeito anestésico prolongado para alívio da dor.	Assaf, S. M et al. (2021).
Tween 80 e etanol	Óleo tea tree e Butanoato de Etila.	Ivermectina	DLS, PDI e cryo-FESEM (MEV).	Permeação in vitro e estabilidade.	Tratamento de doenças parasitárias.	Das, S et al. (2020).
Cremonophor EL e 1-2-propanodiol	Óleo de hortelã-pimenta, cravo e alecrim.	Quercetina	DLS, PDI. Potencial zeta, condutividade elétrica, índice de refração e estabilidade.	Fotoestabilidade, permeação cutânea in vitro e HPLC.	Cicatrização de feridas e atividade antioxidante.	Lv, X et al. (2017).

Tabela 3 - Trabalhos referentes à microemulsões com compostos naturais para liberação cutânea de fármacos.

(Conclusão)

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	Referências
Surfactantes	Óleos	Fármacos				
Tween 20 e kolliphor EL	Óleo de catolé.	Anfotericina B	DLS, potencial zeta, estabilidade, pH, viscosidade e propriedades reológicas.	Liberação in vitro, permeação cutânea in vitro, retenção cutânea, HPLC e citotoxicidade.	Tratamento de leishmaniose cutânea.	Sousa, G. D et al. (2017).

Fonte: próprio autor (2021)

5.4.1 Aplicação de lidocaína e cetorolaco

O trabalho de Assaf et al (2021) estudou a aplicação de sistemas com os fármacos cetorolaco e a lidocaína microemulsionados em óleo de jojoba. Ambos os ativos são efetivos no alívio de dor moderada a intensa. Entretanto, apresentam seu uso limitado, devido à gravidade dos efeitos colaterais gastrointestinais do cetorolaco e a necessidade de administrações frequentes da lidocaína para sua ação anestésica.

Por isso, a administração transdérmica é uma opção de administração não invasiva que permite a liberação prolongada do fármaco, sem a necessidade de aplicações sucessivas para manter o seu efeito. Além disso, proporciona uma melhor adesão dos pacientes e redução nos efeitos colaterais (ASSAF et al, 2021).

O estudo constatou que a adição do óleo de jojoba reduziu ou eliminou em algumas formulações os efeitos irritantes dos tensoativos. Demonstrando que as formulações que continham 70% de tensoativo Brij 97 não provocaram irritabilidade no EC e que a irritação cutânea do hexanol foi minimizada. Assim como, comprovaram que o co-surfactante colabora com a estabilidade dos sistemas (ASSAF et al, 2021).

As microemulsões demonstraram perfis de liberação prolongado da lidocaína, sendo que em 24 horas foi liberado entre 90,3 a 96,5% do fármaco. Enquanto isso, nesse período 60% do cetorolaco foi liberado e o tempo de latência foi reduzido. A maior concentração de surfactante e adição de co-surfactante foi considerado relevante para esse processo. Assim como, o menor tamanho das partículas aumentou a difusão do fármaco pela pele, decorrente do aumento da área de contato (ASSAF et al, 2021).

5.4.2 Aplicação da Ivermectina

Um dos potenciais dos sistemas microemulsionados destacado no trabalho de Das et al (2020) é a capacidade de redução dos efeitos colaterais sistêmicos e a dosagem através da administração tópicas dos fármacos. A ivermectina, utilizada no estudo, é uma droga anti-helmíntica de amplo espectro utilizada no tratamento de

infecções parasitárias. Geralmente, sua administração é oral com altas dosagens, podendo ocasionar efeitos colaterais (DAS et al, 2020).

Por esse motivo, o estudo avaliou a entrega tópica de ivermectina por um sistema contendo o óleo de “*tea tree*”, referente a plantas do gênero *Melaleuca* e que possui propriedades antimicrobianas promissoras ao tratamento de infecções (GNATTA, 2012).

A formulação das microemulsões e géis de microemulsão se mantiveram estáveis em ampla faixa de temperatura (5-40°C), sem indícios de precipitação da ivermectina. Assim como, os géis de microemulsão apresentaram uma permeação significativamente maior quando comparado com o creme comercial (DAS et al, 2020).

O estudo de Das et al (2020) exemplifica o potencial das microemulsões em reduzir a dosagem do fármaco, devido ao potencial de solubilização do fármaco nos óleos empregados. Além disso, a formulação de microemulsão contendo 1% de ivermectina incorporada em gel proporcionou uma permeação cutânea superior quando comparado ao creme comercial Soolantra® com a mesma concentração do fármaco. O estudo indica que a alta penetração do fármaco pelo estrato córneo facilita a ação local sobre os parasitas (DAS et al, 2020).

5.4.3 Aplicação da Quercetina

A quercetina é considerada um potencial antioxidante natural que possui diversas propriedades como atividades anti-inflamatória e antibacteriana benéficas a cicatrização de feridas e atividades antienvhecimento no queratinócitos, rejuvenescedora e efeito clareador da pele. No entanto, seu efeito terapêutico é restrito pela baixa solubilidade em água, permeação na pele e, principalmente, instabilidade a luz, pH e temperatura (LV et al, 2017).

Por esse motivo, o trabalho de Lv et al (2017) avaliou o efeito da metodologia de microemulsão para entrega tópica da quercetina associada com as atividades biológicas dos óleos essenciais de hortelã-pimenta, cravo e alecrim. Portanto, em relação à estabilidade, os resultados indicaram que a microemulsão protegeu a quercetina da degradação em pH ácido e neutro e parcialmente em pH básico.

Além disso, no ensaio de fotoestabilidade, a microemulsão foi considerada muito estável a irradiação UV. Essa informação é muito importante para diversas aplicações. Pois, a exposição a raios ultravioletas pode gerar espécies reativas de oxigênio (ROS) e a atividade antioxidante desse bioativo é capaz de eliminar ROS. Assim, a fotoestabilidade permite que o composto não seja degradado e atue protegendo a pele (LV et al, 2017).

Ainda, a metodologia aumentou significativamente a penetração do bioativo pela pele, aumentando a permeação em 2,5 a 3 vezes mais em comparação com a solução aquosa. Sendo que, a formulação com quercetina solubilizada em óleo essencial de alecrim apresentou a maior permeação cutânea *in vitro* do fármaco. Com isso, concluiu que esse sistema microemulsionado é benéfico para a liberação da quercetina e óleos essenciais (LV et al, 2017).

5.4.4 Aplicação da Anfotericina B

No trabalho de Sousa et al (2016), essa característica foi evidenciada na administração da anfotericina B (AmB) por um sistema microemulsionado com óleo de catolé (*Syagrus cearensis* Noblick) para o tratamento de leishmaniose tegumentar americana (LTA).

As formulações analisadas apresentaram permeação cumulativa, ou seja, apresentaram maior retentividade do que permeabilidade nas camadas da pele. Esse resultado indica que o fármaco foi entregue diretamente no local de ação e não atingiu níveis plasmáticos, reduzindo os efeitos adversos ocasionados pela alta toxicidade do AmB (SOUSA et al, 2016).

Para a aplicação proposta é um resultado ideal, pois permite o tratamento localizado de lesões de leishmaniose cutânea e infecções bacterianas ou fúngicas secundárias associadas a lesão inicial. Vale ressaltar que o estudo foi realizado com uma pele perturbada para analisar com mais precisão a permeabilidade do fármaco, visto que a doença costuma lesionar o estrato córneo (SOUSA et al, 2016).

Além disso, a formulação otimizada que apresentou melhores resultados de retenção no local de ação, apresentava na formulação 0,1 % de anfotericina B, 9,1% de óleo de catolé, 9% de água e 81% de mistura de surfactantes (Tween 20 e Kolliphor EL). Apesar da alta quantidade de surfactantes, apresentou estabilidade física e química e foi classificada como não irritante ou irritante leve. Bem como o

óleo de catolé empregado como fase oleosa também foi classificado como não irritante.

5.5 Aplicações das microemulsões com extratos vegetais

Nesta seção, serão discutidos os artigos que aplicaram as microemulsões para a liberação extratos vegetais como fontes de compostos bioativos benéficos para aplicações cutâneas. Com o intuito de analisar e discutir os objetivos e resultados obtidos com essa metodologia.

A Tabela 4 apresenta os estudos analisados, indicando os principais componentes das formulações, as análises relacionadas à microemulsão e análises da eficácia na aplicação pretendida pelo estudo.

Tabela 4 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de extratos vegetais.

(Continua)

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	Referências
Surfactantes	Óleos	Extratos vegetais				
Tween 80 e Triglicerídeos de cadeia média	-	Extrato glicólico de amêndoa do cacau.	Estabilidade física, DLS, PDI, propriedades reológicas.	HPLC, potencial <i>in vitro</i> do extrato,	Dermocosmético antienvhecimento, antioxidante, anticelulite e fotoprotetoras.	Garcia, L. B et al (2021).
Labrasol® e Transcutol®.	Miristato de isopropila (IPM).	Extrato de <i>Glochidion wallichianum</i> (GW)	DLS, PDI, potencial zeta, pH e propriedades reológicas.	HPLC e permeação cutânea <i>in vitro</i> .	Atividades fotoprotetoras, antioxidante, anti-inflamatórias e antimicrobianas.	Yoon, A. S; Sakdiset, P.(2020).
Labrasol® e Plurol® oleique.	Etiloleato.	Extrato aquoso de <i>Eugenia dysenterica</i> .	DLS, PDI, potencial zeta e estabilidade.	Permeação cutânea <i>in vitro</i> , atividade antioxidante, citototoxicidade e HPLC.	Atividade antioxidante em tratamentos dermatológicos.	Nunes, R. F. et al. (2018).

Tabela 4 - Trabalhos referentes à microemulsões para liberação cutânea de extratos vegetais.

Composição			Análises da microemulsão	Análises de aplicação	Aplicação	(Conclusão)
Surfactantes	Óleos	Extratos vegetais				Referências
Tween® 20 e Polietilenogicol.	Ácido oleico.	Extrato de <i>Kaempferia parviflora</i> .	DLS, PDI, condutividade elétrica, pH, viscosidade e estabilidade.	Permeação cutânea <i>in vitro</i> e UPLC.	Atividade antimicrobiana, anticolinesterásica, antiobesidade e para tratamento de úlcera gástrica.	Rangsimawong, W. et al. (2018).

Fonte: próprio autor (2021)

5.5.1 Efeito antioxidante

Os antioxidantes naturais são uma alternativa à substituição de antioxidantes sintéticos utilizados na formulação de dermocosméticos. Os extratos e substâncias obtidos de fontes naturais como plantas, grãos e frutas representam esses antioxidantes que podem reduzir os efeitos colaterais em comparação aos aditivos sintéticos (COSTA; SANTOS, 2017).

A exposição a raios UV gera processos oxidativos na pele, devido à produção de espécies reativas de oxigênio (ROS). Esse estresse oxidativo é a causa de diversos danos dermatológicos e efeitos indesejáveis como inflamações, queimaduras, fotoenvelhecimento, danos ao DNA e câncer (melanoma) (HARWANSH et al, 2016; COSTA; SANTOS, 2017).

Dessa maneira, os antioxidantes podem atuar minimizando o estresse oxidativo da pele ou proteger o produto da degradação oxidativa. Entretanto, como muitos antioxidantes são empregados na forma de extratos pode haver algumas limitações. Devido, a possibilidade de reações alergênicas, odor e dificuldade de permeação pela barreira dérmica. Além disso, os extratos naturais podem apresentar baixa estabilidade química dos componentes ativos e sofrer influência de fatores com a luz, pH, temperatura e oxigênio (NUNES et al, 2018; COSTA; SANTOS, 2017).

A atividade antioxidante foi uma das principais propriedades exploradas nos trabalhos de Nunes et al (2018), Yoon e Sakdiset (2020) e Rangsimawong et al (2018) que empregaram diferentes extratos vegetais para aplicações dermocosméticas e farmacêuticas. Esses estudos tinham como propósito melhorar a estabilidade do extrato, a fim de preservar o potencial antioxidante. Bem como, facilitar a permeação dérmica ou transdérmica dos compostos bioativos.

Nunes et al (2018) empregaram o extrato aquoso de *Eugenia dysenterica* DC (Myrtaceae), espécie brasileira popularmente conhecida como “cagaita”. Os taninos, flavanóides, terpenos, saponinas e, principalmente, catequinas são os compostos bioativos mais presentes no extrato de *E. dysenterica* que proporcionam atividade antioxidante, anti-inflamatória e anticarcinogênica.

Esse estudo comparou a estabilidade térmica de diferentes formulações de microemulsões do tipo O/A e do tipo A/O contendo o extrato vegetal e a catequina

isolada com soluções aquosas do extrato e a catequina isolada por 90 dias. Foi possível observar que o efeito das microemulsões do tipo A/O foi mais pronunciado na preservação do composto bioativo de maior interesse, ou seja, a catequina (Nunes et al, 2018).

Assim como, o sistema microemulsionado proporcionou maior estabilidade ao composto bioativo. Pois, após o ensaio de estabilidade as soluções aquosas do extrato e da catequina isolada mantinham uma teor de 20,7% e 9,2% de catequina, respectivamente. Enquanto isso, as microemulsões com extrato vegetal permaneceram com 66,7% e a com catequina isolada com 94,4%. Portanto, a metodologia foi bastante favorável a estabilidade (Nunes et al, 2018).

Apesar disso, as formulações do tipo O/A promoveram um efeito intensificador mais acentuado na penetração dos compostos bioativos na pele. Devido à interação dos surfactantes e gotículas com o estrato córneo. A retenção de catequina no estrato córneo foi reduzida em 4 vezes e 70 vezes para as formulações de microemulsão com extrato e a catequina isolada, respectivamente. Assim, permitindo que a catequina alcance as camadas da pele desejáveis para o tratamento com antioxidantes como a epiderme e derme viáveis. Além disso, todas as formulações foram consideradas irritantes leves, compatíveis para aplicação tópica (Nunes et al, 2018).

Uma das constatações do estudo de Nunes et al (2018) aponta que as formulações com extrato aquoso de *E. Dysenterica* apresentaram efeito mais promissor quando comparado a catequina isolada. Pois, o extrato vegetal contém diversos compostos bioativos e não somente um componente isolado. Portanto, o conjunto desses compostos bioativos pode potencializar o efeito antioxidante (Nunes et al, 2018).

O *Glochidion wallichianum* MULL. Arg. (GW) e o *Kaempferia parviflora* (KP) conhecido como “gingibre preto” são consumidos em receitas tailandesas por proporcionar diversos benefícios a saúde. A atividade antioxidante é potencial nesses produtos naturais, devido à presença de polifenóis como o ácido gálico no GW e de flavanóides, principalmente metoxiflavonas no KP (YOON; SAKDISET, 2020; RANGSIMAWONG et al, 2018).

Apesar das propriedades promissoras, a absorção oral desses componentes é limitada. Por esse motivo, Yoon e Sakdiset (2020) e Rangsimawong et al (2018)

analisaram a entrega transdérmica dos extratos vegetais de GW e KP através de sistemas microemulsionados.

Uma das constatações relevantes desses estudos é que o alto teor de água nas formulações pode colaborar com a permeabilidade na pele. A principal explicação é o aumento da hidratação, promovendo o inchaço do estrato córneo e, conseqüente, aumento do fluxo dos bioativos pela pele (YOON; SAKDISET, 2020; RANGSIMAWONG et al, 2018).

Entretanto, para promover um efeito de passagem transdérmica é necessário a adição de componentes intensificadores da permeação compatíveis com a formulação. Bem como, a definição de uma proporção específica e ideal dos componentes (YOON; SAKDISET, 2020; RANGSIMAWONG et al, 2018).

A atividade antioxidante promovida por polifenóis e metilxantinas, presentes no extrato glicólico de grãos de cacau (*Theobroma cacao L.*), também foi explorado no trabalho de Garcia et al (2021). A formulação de microemulsões foi desenvolvida para futura investigação do efeito fotoprotetor para aplicações como protetor solar natural em cosméticos.

5.5.2 Tratamento tópico para vitiligo

O vitiligo é um distúrbio de pigmentação caracterizado pela baixa produção de melanina na pele, ocasionada pela ausência ou redução do número de melanócitos. Uma origem celular autoimune e genética da doença são sugeridas, entretanto os mecanismos ainda não foram esclarecidos (QUINTÃO et al, 2019).

Entre as estratégias de tratamento do vitiligo está a aplicação tópica de furacumarinas. Esse composto bioativo está presente em grandes quantidades no extrato da planta *Brosimum gaudichaudii* utilizado a muito tempo na medicina tradicional (QUINTÃO et al, 2019).

Esse extrato vegetal apresenta capacidade de estimular a migração celular de melanócitos e síntese de melanina (QUINTÃO et al, 2019). Entretanto, os extratos vegetais contendo furacumarinas apresentam elevada toxicidade pela dosagem e pelo tempo de exposição. Por esse motivo, o estudo de Quintão et al (2019) propôs sistemas microemulsionados para administração do extrato em doses controladas para absorção cutânea das furacumarinas.

Para avaliar o perfil de segurança de formulações com extratos vegetais é indispensável investigar a concentração de componentes que penetram a pele, proporcionando um efeito terapêutico eficaz, seguro e reprodutível. Bem como, a estabilidade das microemulsões. Dessa forma, na investigação de Quintão et al (2019), os sistemas com extrato de *B. Gaudichaudii* apresentaram estabilidade quando armazenados em refrigeração ou em temperatura ambiente. Entretanto, altas temperaturas provocaram instabilidade através do aumento do tamanho da gota que pode levar à agregação das gotas que causam a coalescência (QUINTÃO et al, 2019).

Em relação a penetração pela pele, o estudo avaliou a penetração dos biomarcadores bergapten e psoraleno. Esses compostos presentes no extrato possuem uma difusão facilitada pela pele e podem causar toxicidade. Sendo assim, os resultados demonstraram que as microemulsões reduziram a penetração cutânea desses compostos, evitando a absorção sistêmica e reduzindo a possibilidade de eventos tóxicos. Além disso, as formulações foram classificadas como irritantes fracos, portanto promissores para o tratamento seguro de vitiligo (QUINTÃO et al, 2019).

6 CONCLUSÃO

Com a revisão bibliográfica apresentada é possível verificar que as microemulsões com produtos naturais representam uma tecnologia promissora para aplicações tópicas. Através da análise de referências recentes foi possível concluir que esses sistemas possuem diferentes aplicações como tratamento de doenças de pele como vitiligo e melanomas.

Foi possível observar que os sistemas microemulsionados proporcionam um aumento na permeação cutânea, devido às características da formulação e ao reduzido tamanho das gotículas. Dessa forma, as propriedades dos compostos com atividade antioxidante, cicatrizante, antimicrobiana e anti-inflamatória são potencializadas.

Além disso, as publicações que utilizaram óleos vegetais e essências como veículo para a liberação de fármacos demonstraram que a estratégia pode reduzir a toxicidade dos fármacos e efeitos colaterais sistêmicos. Bem como, a associação dos medicamentos convencionais com produtos naturais pode intensificar a ação terapêutica mesmo com uma dosagem inferior.

Apesar da composição das microemulsões ser considerada potencialmente irritante essa revisão permitiu corroborar que quando utilizados componentes e concentrações adequadas às formulações não apresentam citotoxicidade. Portanto, o estudo da formulação é imprescindível tanto para a obtenção do sistema quanto para impedir a irritação cutânea.

REFERÊNCIAS

- ALGAHTANI, M. S; AHMAD, M. Z; AHMAD, J. Nanoemulsion loaded polymeric hydrogel for topical delivery of curcumin in psoriasis. **Journal of Drug Delivery: Science and Technology**, v. 59, 2020.
- ASSAF, S. M. et al. Jojoba oil-based microemulsion for transdermal drug delivery. **Research in Pharmaceutical Sciences**, v. 16, n. 4, p. 326-340, 2021.
- ASSIS, K. M. A. Bicontínuos microemulsões contendo *Melaleuca alternifolia* essencial oil como agente terapêutico para cicatrização de feridas cutâneas. **Drug Delivery and Translational Research**, v. 10, p. 1748-1763, 2020.
- CALLENDER, S. P. et al. Microemulsion utility in pharmaceutical: implications for multi-drug delivery. **International Journal of pharmaceuticals**, v. 526, p. 425-442, 2017.
- CHEN, H. et al. Microemulsion-based hydrogel formulation of ibuprofen for topical delivery. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 315, n. 1-2, p. 52-58, 2006.
- COSTA, R; SANTOS, L. Delivery systems for cosmetics – From manufacturing to the skin of natural antioxidants. **Powder Technology**, v. 322, p. 402-416, 2017.
- DALMORA, M. E; DALMORA, S. L; OLIVEIRA, A. G. Inclusion complex of piroxicam with β -cyclodextrin and incorporation in cationic microemulsion. In vitro drug release and in vivo topical anti-inflammatory effect. **International Journal of Pharmaceuticals**, v. 222, n. 1, p 45-55, 2001.
- DALTIN, D. **Tensoativos: química, propriedades e aplicações**. São Paulo: Blucher, 2011.
- DAS, S. et al. Development of microemulsion based topical ivermectin formulations: Pre-formulation and formulation studies. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 189, 2020.
- DAS, S. et al. Microemulsion composed of combination of skin beneficial oils as vehicle: Development of resveratrol-loaded microemulsion based formulations for skin care applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, p. 111161, 2020.
- DAS, S. et al. Microemulsion composed of combination of skin beneficial oils as vehicle: Development of resveratrol-loaded microemulsion based formulations for skin care applications. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 194, 2020.
- DIALETACHI, E. L. G. **Espalhamento Dinâmico de Luz em Sistemas Coloidais Diluídos**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Instituto de Física, São Paulo, 2017.
- FORMARIZ, T. P. et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como sistemas de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.

FOROUZ, F. et al. Development of an oil-in-water self-emulsifying microemulsion for cutaneous delivery of Rose Bengal: Investigation of anti-melanoma properties. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 10, 2020.

GARCIA, L. B. et al. Incorporation of glycolic extract of cocoa beans (*Theobroma cacao* L.) into microemulsions and emulgels for skincare. **Industrial Crops and products**, v. 161, 2021.

GERALDO, V. P. N. **Filmes nanoestruturados contendo lipossomos para a liberação controlada de ibuprofeno**. Dissertação (Mestrado em Ciências e Engenharia dos Materiais) - Universidade de São Paulo, Instituto de Física de São Carlos, São Carlos, 2008.

GHORBANZADEH, M. et al. Formulation, clinical and histopathological assessment of microemulsion based hydrogel for UV protection of skin. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 179, p. 393-404, 2019.

GNATTA, J. R. **Comparação da eficácia antimicrobiana de sabonetes contendo óleo essencial de Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) e triclosan na higienização de mãos artificialmente contaminadas**. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Escola de Enfermagem, São Paulo, 2012.

GUIMARÃES, A. D. A. S. **Hidrogéis à base de quitosana/poli(álcool vinílico) para liberação de fármaco visando uso potencial como curativo**. Tese (Doutorado em Ciência e Engenharia de Materiais) – Centro de Tecnologia, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018.

HARWANSH, R. K. et al. Enhancement of photoprotection potential of catechin loaded nanoemulsion gel against UVA induced oxidative stress. **Journal of Photochemistry and Photobiology, B: Biology**, v. 160, p. 318-329, 2016.

HIGUITA, D. M. C. **Avaliação de surfactantes de grau alimentício na formação de microemulsões W/O para posterior encapsulação de betalaina por coacervação complexa**. Tese (Doutorado em Engenharia e Tecnologia de Alimentos) – Universidade Estadual “Júlio de Mesquita Filho”, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, São José do Rio Preto, 2017.

KISHISHITA, J. **Desenvolvimento e avaliação biofarmacotécnica/farmacodinâmica de formulações tópicas contendo betametasona**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, 2019.

KOOP, H. S. **Hidrogéis binários de xantana e galactomananas com incorporação de curcumina visando uso tópico**. Tese (Doutorado em Ciências) – Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

KREILGAARD, M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. **Advanced drug delivery reviews**, v. 54, p. S77-S98, 2002.

LAWRENCE, M. J; REES, G. D. Microemulsion-based media as novel drug delivery systems. **Advanced drug delivery reviews**, v. 45, n. 1, p. 89-121, 2000.

LUCAS, R. Semiologia da pele. **Semiologia Veterinária: A Arte do Diagnóstico**. São Paulo: Editora Roca, p. 641-676, 2004.

LV, X. et al. Improvement of the solubility, photostability, antioxidant activity and UVB photoprotection of *trans*-resveratrol by essential oil based microemulsions for topical application. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 48, p. 346-354, 2018.

LV, X. Preparation of essential oil-based microemulsions for improving the solubility, pH stability, photostability, and skin permeation of quercetin. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, p. 3097-3104, 2017.

LV, G. et al. Characterization of the addition of lipophilic Span 80 to the hydrophilic Tween 80 – stabilized emulsions. **Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects**, v. 447, p. 8-13, 2014.

MARIEB, E. N.; HOEHN, K. **Anatomia e fisiologia**. Porto Alegre: Artmed Editora, 2009.

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

MARTINS, M. R; 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, 2002.

MASON, T. G. et al. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. **Journal of physics: condensed matter**, v. 18, p. 635-666, 2006.

MCCLEMENTS, D. J. Nanoemulsions *versus* microemulsions: terminology, differences, and similarities. **Soft Matter**, v. 8, p. 1719-1729, 2012.

MOSTAFA, D. M. et al. Transdermal microemulsions of *Boswellia carterii* Bird: formulation, characterization and *in vivo* evaluation of anti-inflammatory activity. **Drug Delivery**, v. 22, n. 6, 2015.

NEVES, J. H. O. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões antimicrobianas e anti-inflamatórias contendo óleo de copaíba (*Copaifera multijuga*)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2013.

NUNES, R. F. et al. Incorporation of *Eugenia dysenterica* extract in microemulsions preserves stability, antioxidant effect and provides enhanced cutaneous permeation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 265, p. 408-415, 2018.

OLIVEIRA, E. C. V. **Desenvolvimento de nanoemulsões contendo ácido ursólico para otimização do tratamento da doença de chagas**. Tese (Doutorado em Ciências), Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2014.

OSBORNE, D. W; MUSAKKANIAN, J. Skin penetration and permeation properties of Transcutol® – Neat ou diluted mixtures. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 8, p. 3512-3533, 2018.

OYAFUSO, M. H. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas micro e nanoestruturados para a administração cutânea de Acetado de Dexametasona**.

Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2012.

PANAPISAL, V; CHAROENRI, S; TANTITUVANONT, A. Formulation of micromulsion systems for dermal delivery of sylimarin. **AAPS PharmSciTech**, v. 13, n. 2, p. 389-39, 2012.

PELTOLA, S. et al. Microemulsions for topical delivery of estradiol. **International Journal of Pharmaceutical**, v. 254, n. 2, p. 99-107, 2003.

PESTANA, K. C. **Microemulsões biocompatíveis de anfotericina B para administração oral. Estudo estrutural, liberação *in vitro* e farmacocinética pré-clínica.** Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Araraquara, 2009.

PRAÇA, F. S. G. **Liberação e permeação *in vitro* de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais.** Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, 2010.

PRETO, V. L. S. M. **Desenvolvimento de microemulsões para aplicação tópica.** Dissertação (Mestrado em Engenharia Química) - Escola Superior de Tecnologia e Gestão, Instituto Politécnico de Bragança, Bragança, 2016.

QUEIROZ, R. P. **Estudo da formação de agregados de agarose através da análise reológica e espalhamento dinâmico de luz.** Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Centro de Ciências Exatas e da Terra, Natal, 2016.

QUINTÃO, W. S. C. et al. Microemulsions incorporating *Brosimum gaudichaudii* extracts as a topical treatment for vitiligo: *In vitro* stimulation of melanocyte migration and pigmentation. **Journal of Molecular Liquids**, v. 294, 2019.

RANGSIMAWONG, W. et al. Development of microemulsions and microemulgels for enhancing transdermal delivery of *Kaempferia parviflora* extract. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, p. 2058-2067, 2018.

RESENDE, Q. G. M. **Estudo da formação de microemulsões contendo óleo essencial de *Citrus sinensis* (L.) osbeck: efeito dos co-tensoativos e avaliação da interação das microemulsões com modelo de estrato córneo.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade Federal de Sergipe, 2014.

ROLAND, I. et al. Systematic characterization of oil-in-water emulsions for formulation design. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 263, p. 85-94, 2003.

RYU, K. A. et al. Topical delivery of coenzyme Q10-loaded microemulsion for skin regeneration. **Pharmaceutics**, v. 12, v. 4, p. 332, 2020.

SANTANA, G. M. D. **Desenvolvimento e caracterização de filmes poliméricos baseados em agarose com a incorporação de ciprofloxacina para utilização como novo substituto temporário de pele.** Dissertação (Mestrado em Engenharia

Biomédica) – Centro de Tecnologia e Geociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

SCOMOROSCENCO, C. et al. Novel gel microemulsion as topical drug delivery system for curcumin in dermatocosmetics. **Pharmaceutics**, v. 13, n.4, 2021.

SERAFIM, M. C. et al. A utilização da forma farmacêutica transdérmica como possibilidade terapêutica na medicina antroposófica. **Arte Médica Ampliada**, v. 33, n. 4, p. 153-159, 2013.

SHUKLA, T. et al. Biomedical applications of microemulsion through dermal and transdermal route. **Biomedicine e Pharmacotherapy**, v. 108, p. 1477-1494, 2018.

SILVA, J. A. et al. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, p. 125-131, 2010.

SINTOV, A. C. Transdermal delivery of curcumin via microemulsion. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 481, p. 97-103, 2015.

SOUSA, G. D. et al. Biopharmaceutical assessment and irritation potential of microemulsions and conventional systems containing oil from *Syagrus cearensis* for topical delivery of Amphotericin B using alternative methods. **AAPS PharmSciTech**, v. 18, p. 1833-1842, 2017.

TESSEMA, E. N. et al. Investigation of ex vivo skin penetration of coenzyme Q10 from microemulsions and hydrophilic cream. **Skin Pharmacology and Physiology**, v. 33, p. 293-299, 2020.

TORRES, M. P. R. et al. Development, characterization and stability of microemulsions of babaca, *Oenocarpus babaca* oil. **Biotechnology**, v. 49, n. 3, 2019.

VICENTINI, F. T. M. D. C. **Efeito fotoquimioprotetor de quercetina incorporada em microemulsões contra os danos na pele causados pela radiação ultravioleta**. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2009.

VLAIA, L. et al. Topical biocompatible fluconazole-loaded microemulsions based on essential oils and Sucrose Ester: formulation design based on pseudo-ternary phase diagrams and physicochemical characterization. **Processes**, v. 9, n. 1, 2021.

YOON, A. S; SAKDISET, P. Development of microemulsions containing *Glochidion wallichianum* leaf extract and potential for transdermal and topical skin delivery of Gallic Acid. **Scientia Pharmaceutica**, v. 88, n. 4, 2020.

ZAINUDDIN, N. et al. Cetyltrimethylammonium bromide-nanocrystalline cellulose (CTAB-NCC) based microemulsions for enhancement of topical delivery of curcumin. **Carbohydrate Polymers**, v. 254, 2021.

ZHANG, X. et al. Comparative study of surface-active properties and antimicrobial activities of disaccharide monoesters. **PLOS ONE**, v. 9, n. 12, p. 1-19, 2014.