

The image features a central blue wireframe sphere composed of numerous small dots connected by thin lines, creating a mesh-like structure. This sphere is set against a background of concentric, semi-transparent blue circles. Scattered throughout the background are various faint, light-blue letters and symbols, including 'BN', 'S', 'F', 'Y', 'A', 'R', 'J', 'W', 'ADVE', and '0'. The overall color palette is a range of blues, from light to dark, giving it a technological and academic feel.

Artigos de Divulgação



<http://revistarebram.com/index.php/revistauniar>

NANOESTRUTURADOS LIPÍDICOS COMO ESTRATÉGIA PARA A UTILIZAÇÃO TÓPICA DE CURCUMINA CONTRA O ENVELHECIMENTO CUTÂNEO

Palloma Farias da Silva*; Anne Beatriz Cunha Barros**; Lindomara Cristina Félix da Silva**; Elisangela Afonso de Moura Kretzschmar***

*Mestre em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal da Paraíba.

**Graduanda em Biotecnologia, Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa - Paraíba.

***Docente do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular, Universidade Federal da Paraíba.

*Autor para correspondência e-mail: elisdoc@cbiotec.ufpb.br.

PALAVRAS-CHAVE

Nanobiotecnologia
Estresse Oxidativo
Carreador Lipídico
Preparação Tópica

KEYWORDS

Nanobiotechnology
Oxidative Stress
Lipid Carrier
Topical Preparation

RESUMO: A pele é um revelador do envelhecimento saudável, em que diversos recursos buscam desacelerar a sua senescência e impedir os danos causados pelos fatores extrínsecos. A curcumina, composto ativo da *Curcuma longa* L., vem sendo estudada como um possível adjuvante anti-envelhecimento, por apresentar propriedades funcionais, em principal, as atividades antioxidantes e anti-inflamatórias. Entretanto, a sua instabilidade química e biodisponibilidade dificultam a sua utilização. Neste contexto, pesquisas vêm sendo realizadas com o propósito de encapsular a cúrcuma em nanoestruturas. O objetivo desta revisão é atrelar o potencial da curcumina no processo de envelhecimento cutâneo às abordagens que utilizam a nanotecnologia, através de nanoestruturas lipídicas, a fim de melhorar sua aplicabilidade no uso tópico. Para obtenção dos dados, foi realizada uma pesquisa qualitativa através de uma busca sistemática utilizando os bancos de dados Google Acadêmico, Web of Science e Pubmed com diferentes combinações de palavras-chaves. Apesar de inúmeros estudos correlacionando a curcumina e a nanotecnologia, neste trabalho foi possível observar a escassez de resultados que trazem a participação desta substância no processo de envelhecimento, sendo necessária uma maior exploração por meio de pesquisas, tendo em vista o grande interesse comercial da curcumina para o desenvolvimento racional de fármacos.

LIPID NANOSTRUCTURES AS A STRATEGY FOR THE TOPICAL USE OF CURCUMIN AGAINST SKIN AGING

ABSTRACT: The skin is a revealer of healthy aging, in which several resources seek to slow down its senescence and prevent the damage caused by extrinsic factors. Curcumin, the active compound of *Curcuma longa* L., has been studied as a possible anti-aging adjuvant, due to its functional properties, mainly antioxidant and anti-inflammatory activities. However, its chemical instability and bioavailability make its use difficult. In this context, research has been carried out with the purpose of encapsulating turmeric in nanostructures. The objective of this review is to link the potential of curcumin in the skin aging process to approaches that use nanotechnology, through lipid nanostructures, in order to improve its applicability in topical use. To obtain the data, a qualitative research was carried out through a systematic search using the Google Scholar, Web of Science and Pubmed databases with different combinations of keywords. Despite numerous studies correlating curcumin and nanotechnology, in this work it was possible to observe the scarcity of results that bring the participation of this substance in the aging process, requiring further exploration through research, in view of the great commercial interest of curcumin for rational drug development.

Recebido em: 30/07/2022

Aprovação final em: 01/09/2022

DOI: <https://doi.org/10.25061/2527-2675/ReBraM/2022.v25i3.1453>

INTRODUÇÃO

O envelhecimento cronológico e o fotoenvelhecimento alteram a elasticidade da pele, a qual passa por modificações estruturais, principalmente nas fibras de elastina, que são alterações provocadas pelo processo de envelhecimento que apresenta elevada frequência e pode gerar desconforto (YAAR; GILCHREST, 2001; LODEN, 2005).

Nas últimas décadas, ocorreu um crescimento no desenvolvimento da ciência e tecnologia aplicada a indústria da beleza, a aparência tornou-se, para muitos, critério de seleção social e profissional introduzindo um amplo cenário no comércio da estética, principalmente depois da introdução de uma nova geração de cosméticos tecnológicos, que prometem uma maior afinidade a membrana plasmática, aumentando a eficácia das formulações e proporcionando resultados satisfatórios quanto a atividade nas camadas mais profundas da pele (ZYCHAR; KATAOKA; AUDI, 2016).

Entre o desenvolvimento da ciência e tecnologia, surge a nanotecnologia e os sistemas de nanoentrega, que são áreas inovadoras da ciência que abrangem o projeto, caracterização, fabricação e aplicação de materiais, dispositivos e sistemas em escala nanométrica de 1 a 100nm (GUPTA *et al.*, 2022). A nanotecnologia, sendo reconhecida como uma das tecnologias revolucionárias, é amplamente estudada na área de cosméticos e cosmeceúticos (DE LUCA *et al.*, 2013; MARTINELLO; AZEVEDO, 2009).

A utilização de cremes, géis, loções e outras formas farmacêuticas para limpar, hidratar a pele e amenizar o processo de envelhecimento vêm sendo cada vez mais procurados, tornando a nanotecnologia uma das tecnologias mais procuradas para compor esses produtos (DE LUCA *et al.*, 2013).

Diante disso, os nanocosméticos tem mostrado mais pontos positivos, quando comparados aos cosméticos convencionais, principalmente por atuarem de uma forma eficiente nas camadas da pele, devido sua melhor penetração de ingredientes ativos, estabilização de substâncias, melhoria na eficácia sensorial dos produtos e a possibilidade de liberação controlada dos ativos, os nanocosméticos se mostram mais eficazes que os produtos convencionais, considerando o desenvolvimento de nanoestruturas como carreadores de ativos benéficos à saúde da pele (ZYCHAR; KATAOKA; AUDI, 2016; DE LUCA *et al.*, 2013;

Os carreadores lipídicos se destacam frente a outros nanossistemas, como forma de superar a biodisponibilidade, melhorando a solubilidade e liberação prolongada de fármacos na pele, evitando efeitos irritantes (KAMEL; MOSTAFA, 2015; KAMEL; ABBAS; FAYEZ, 2017).

Após a aplicação, esses carreadores formam um filme de partículas ultrafinas, promovendo a penetração dos bioativos na parte superior da epiderme, aumentando assim, a eficiência farmacêutica. A distribuição e penetração de partículas lipídicas na pele têm sido estudadas quanto a variação de tamanho e composição (WISSING; LIPPACHER; MÜLLER, 2001).

A preocupação com a estética vai além da superficialidade e se enquadra como um ato saudável e preventivo contra doenças, uma vez que a nova geração de produtos típicos contra o envelhecimento está cada vez mais preocupada em cosméticos que vão além de um efeito estético. São, em geral, provenientes de substâncias ativas capazes de obter ações benéficas ao organismo, como atividade imunomoduladora, anti-inflamatória e antioxidantes que utilizam de mecanismos moleculares para aumentar a efetividade do produto (TSAI *et al.*, 2012; SERAFINI *et al.*, 2020).

A curcumina (IUPAC: 1,6-heptadieno-3,5-diana-1,7-bis (4-hidroxi-3-metoxifenil) é um pigmento que faz parte dos componentes ativos da *Curcuma longa* L. (Açafrão-da-terra), pertencente à família Zingiberaceae, um arbusto perene endêmico de origem indiana. A *Curcuma longa* L. é considerada um poderoso fitoterápico e tem recebido grande atenção nas últimas duas décadas como agente antioxidante, anti-inflamatório e anticâncer (MARTINELLO; AZEVEDO, 2009; TOMEH; HADIANAMREI; ZHAO, 2019).

Apesar da *Curcuma longa* L. conter outros curcuminóides em sua composição, estima-se que a curcumina seja 77% entre os presentes, sendo ainda detentora da ação terapêutica de maior significância. A

relevância da curcumina é decorrente do seu potencial terapêutico como agente anti-inflamatório, antidiabético, anticâncer e antienvelhecimento, que impulsiona pesquisas com ensaios clínicos *in vivo* e *in vitro* com o intuito de comprovar sua eficácia (SUETH-SANTIAGO *et al.*, 2015; NELSON *et al.*, 2017).

Porém, dentre todos os benefícios mencionados anteriormente, a baixa solubilidade em água e a baixa biodisponibilidade limitam seu uso clínico no tratamento do câncer. Além disso, as propriedades básicas da pele, podem ser uma barreira, diminuindo a penetração percutânea da curcumina. Por esse motivo, o desenvolvimento de formulações estáveis de carreadores de drogas que melhoram a penetração na pele e a eficácia terapêutica com efeitoscolaterais reduzidos é um desafio essencial para muitos pesquisadores (KOTHA; LUTHRIA, 2019).

Tendo em vista a busca por novas estratégias terapêuticas, as propriedades ativas da curcumina, e a capacidade dos nanossistemas lipídicos em fornecer uma entrega controlada, a presente revisão tem como objetivo elencar estudos e estratégias envolvendo a curcumina encapsulada em nanocarreadores e a sua eficácia contra antienvelhecimento cutâneo.

METODOLOGIA

As bases de dados consultadas foram: Google Acadêmico, *Web of Science* e *Pubmed* que foram escolhidas pelo grande acervo virtual de pesquisas. As consultas foram realizadas, levando como critérios de inclusão os últimos 20 anos, ou seja, artigos de 2001 até julho de 2021 sem critério de escolha. As palavras chaves utilizadas para pesquisa foram: “Fisiologia da Pele”, “Envelhecimento Cutâneo”, “Curcumina e Bioatividade”, “Curcumina em Preparações Tópicas”, “Nanoestruturas Lipídicas”, “Nanoestruturas Lipídicas com Curcumina”. E foram escolhidos artigos de pesquisas originais com o livre acesso. Para análise dos artigos foi construído quadros informativos para melhor visualização dos resultados.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O processo de envelhecimento da pele é um evento fisiológico que ocorre desde o nascimento. Até o momento, a literatura mostra que esse processo está frequentemente relacionado a fatores intrínsecos e extrínsecos, onde os fatores intrínsecos são programados geneticamente e inevitáveis, no entanto os fatores extrínsecos por sua vez podem ser controlados (BONTÉ *et al.*, 2019).

Em geral, os fatores intrínsecos são mudanças nas estruturas da pele resultantes de mudanças moleculares. Com o tempo o organismo apresenta um aumento nas mutações DNA, dificuldades no reparo do DNA, sofre encurtamento dos telômeros, disfunções hormonais, metabólicas e imunológicas (ZOUBOULIS; MAKRANTONAKI, 2011) e isso resulta em diversas manifestações clínicas como: adelgaçamento da pele, xerose, rugas finas e atrofia, mudanças na pigmentação, levando proeminência dos vasos sanguíneos, perda de elasticidade e maior fragilidade da pele (MENOITA; SANTOS; SANTOS, 2013).

Os fatores extrínsecos estão diretamente relacionados ao estilo de vida do indivíduo e ao ambiente no qual é exposto. Os principais contribuintes dessa subdivisão são: a poluição atmosférica, ingestão calórica, tabagismo, mudança climática, uso de medicamentos e em especial as radiações ultravioletas (UV) (FARAGE *et al.*, 2008). Diversas teorias ainda vêm sendo estudadas para elucidar o processo de envelhecimento, pois é um processo contínuo que atinge a função e a aparência da pele (PINTO; MEJIA, 2009) e, como os fatores extrínsecos são evitáveis e ocasionados diretamente pelo ambiente e estilo de vida do indivíduo, são, em geral, os alvos das terapias antienvelhecimento disponíveis.

A pele humana é altamente sensível a mudanças de temperatura e umidade, quanto maior a temperatura maior será a quantidade de água evaporada resultando em uma resposta hiperproliferativa e pró-inflamatória. Já em temperaturas baixas a pele se torna endurecida dificultando a evaporação e isso ocorre independentemente da umidade do ar. A temperatura adequada é essencial para que ocorra a correta estruturação de proteínas estruturais e lipídeos da pele que necessitam de temperaturas específicas para suas conformações adequadas (STRONG; SUFFREDINI, 2014; GRUPTA *et al.*, 2020). Quanto à radiação ultravioleta, de comprimento de onda mais curto (UVB) e de comprimento de onda mais longo (UVA) fazem parte da luz do sol e ambas causam alterações na pele. A UVB (280-320nm) atinge as camadas mais externas como a epiderme enquanto a UVA (320-400nm) é capaz de penetrar até a derme (STRONG;

SUFFREDINI, 2014), o fotoenvelhecimento é o processo de envelhecimento devido a exposição recorrente a luz, geralmente a UV solar.

O fotoenvelhecimento se inicia com a degradação das fibras de colágeno, que conseqüentemente formam as rugas. Um dos impactos mais significativos da UV solar é a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que induzem mecanismos de sinalização celular, ativando receptores de superfície, como o fator de crescimento da epiderme (EGF), interleucina (IL), fator de crescimento tumoral (TNF) e a via de sinalização MAP quinase. Todos esses fatores resultam na ativação de fatores de transcrição, como o NF- κ B, e na expressão de citocinas pró-inflamatórias, por exemplo, além de serem responsáveis pelo depósito irregular de elastina na matriz extracelular e pela redução da matriz dérmica (GRUPTA *et al.*, 2020; XU *et al.*, 2018). A resposta à exposição às radiações UV traz um processo semelhante ao da cicatrização, a diferença é que a nova estrutura dérmica possui desorganização estrutural das novas fibras proteicas e baixa resistência, comprometendo a visibilidade estética da pele (VIEIRA *et al.*, 2011).

O Quadro 1 reporta alguns efeitos da curcumina contra o envelhecimento cutâneo.

Quadro 1- Efeitos da curcumina contra o envelhecimento cutâneo.

Ação do Envelhecimento	Benefícios da Curcumina	Referência
Foto envelhecimento pela exposição solar	Protege os envelhecimento fibroblastos contra o foto envelhecimento	LIU <i>et al.</i> , 2018.
Hiperpigmentação cutânea	Evita a hiperpigmentação cutânea	SHROTRIYA <i>et al.</i> , 2018; BARCHITTA <i>et al.</i> , 2019.
Taxa diminuída de proliferação celular	Aumento da proliferação de fibroblastos	TEJADA <i>et al.</i> , 2016.
Diminuição na síntese do colágeno e pouca adesão do colágeno os fibroblastos	Regula o metabolismo do colágeno	LIU <i>et al.</i> , 2018.
Acúmulo de radicais livres e diminuição da capacidade antioxidante celular	Proteção celular contra o estresse oxidativo ao mesmo tempo que aumenta mecanismos antioxidantes do próprio organismo.	SERAFINI <i>et al.</i> , 2020.
Diminuição da função de barreira e aumento da sensibilidade a lesões	Remodelação do tecido na cicatrização	TEJADA <i>et al.</i> , 2016; SHROTRIYA <i>et al.</i> , 2018; BARCHITTA <i>et al.</i> , 2019; TU <i>et al.</i> , 2021.
Diminuição na capacidade de reparação da pele	Regeneração epitelial	TEJADA <i>et al.</i> , 2016.
Anormalidades vasculares	Aumento da densidade vascular	TEJADA <i>et al.</i> , 2016.
Resistência celular a apoptose	Regulação positiva de proteínas pró-apoptóticas; Regulação negativa de proteínas anti-apoptóticas.	TSAI <i>et al.</i> , 2012.
Fragilidade no sistema imunológico e maior susceptibilidade a infecções cutâneas	Modula o sistema imunológico	FARHORD <i>et al.</i> , 2019; GOENKA, JOHNSON; SIMON, 2021; VOLLONO <i>et al.</i> , 2019.
Redução da autofagia	Induz a autofagia celular	SINHA <i>et al.</i> , 2016

Fonte: Elaborado pelos Autores.

Nesse sentido foi encontrado na literatura um estudo que avaliou a capacidade da curcumina em proteger os fibroblastos dérmicos humanos contra o fotoenvelhecimento induzido por irradiação ultravioleta (UVA), utilizando a metodologia de fibroblastos tratados com 0-10 μM de curcumina por 2 h e subsequentemente expostos a várias intensidades de irradiação UVA, evidenciou um efeito fotoprotetor e reparador de células danificadas através do aumento da expressão da proteína do fator de crescimento transformador- β (TGF- β) e Smad2 / 3, e a diminuição da expressão do inibidor de TGF- β , Smad7, além de regular o metabolismo do colágeno, diminuindo a expressão da proteína da metaloproteinase da matriz (MMP) -1 e MMP-3 (LIU *et al.*, 2018).

Já quando avaliado os impactos da radiação ultravioleta B (UVB) a curcumina apresentou ação na diminuição da citotoxicidade ocasionada pela UVB (BEN *et al.*, 2017), um estudo realizado com microemulsão de curcumina foi capaz de aumentar a redução da citotoxicidade induzida por UV em células epidérmicas que causou um aumento de aproximadamente 17 vezes na atividade da caspase-3, indicando um aumento na apoptose das células epidérmicas, no mesmo estudo foi mostrado que a curcumina também é capaz de ativar a via Keap1-Nrf2-EpRE que desempenha um papel central na proteção das células contra o estresse oxidativo (SERAFINI *et al.*, 2020).

O extrato de cúrcuma possui efeitos sobre os danos à pele, causando mudanças na espessura e elasticidade da pele, pigmentação, evitando a formação de rugas e melanina, assim como, o aumento no diâmetro e no comprimento dos vasos sanguíneos da pele causadas por radiação ultravioleta B em baixa dose e de longa duração, sendo sugerido que na prevenção do envelhecimento da pele induzido por UVB, a cúrcuma pode atuar devido à inibição dos aumentos na expressão de MMP-2 causados pela irradiação crônica (SUMIYOSHI; KIMURA, 2009).

É importante notar que o efeito preventivo da curcumina contra danos induzidos por UVB na pele também pode ser a consequência de eventos moleculares, como regulação negativa de controles proliferativos celulares, envolvendo dímero de timina, apoptose, fator de transcrição NF- κ B e respostas inflamatórias ou supra regulação de p53 (TSAI *et al.*, 2012).

Wozniak e colaboradores (2021), abordaram o uso da terapia fotodinâmica (PDT) e observaram que a curcumina encapsulada em lipossomas foi confirmada como um foto sensibilizador viável em PDT de linhas de células de câncer de pele. O aumento da biodisponibilidade e estabilidade revelaram uma potente atividade anticâncer em carcinoma de células escamosas e linhas de células de melanoma, essa pesquisa ocorreu utilizando a curcumina em lipossomas de fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC) em células de câncer de pele (SCC 25) representando o carcinoma de células escamosas cutânea; MUG-Mel2, representando uma linha de células de melanoma; e queratinócitos normais HaCaT, grupo controle.

A curcumina também protagoniza diversos estudos relacionados a cicatrização de feridas cutâneas, com diversas metodologias tópicas disponíveis, mas o que caracteriza seus benefícios na cicatrização é o seu envolvimento na remodelação dos tecidos, formação de granulação e deposição de colágeno, com indícios que esse polifenol atua também na melhorada regeneração epitelial, no aumento da proliferação de fibroblastos e na densidade vascular (TEJANA *et al.*, 2016).

Existem diferentes tipos de nanoestruturas utilizadas para uso tópico da curcumina. Entretanto, a técnica mais recorrentemente utilizada são as provenientes de fontes lipídicas. Como exemplo a união da curcumina com nanoemulsão, lipossomas, nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e carreador lipídico nanoestruturado (CLN) (CODEVILLA *et al.*, 2015; KARTHIKEYAN; SENTHIL; MIN, 2020).

As nanoemulsões podem ser formadas pela dispersão de dois líquidos imiscíveis estabilizadas pelo uso de um tensoativo apropriado (MASON *et al.*, 2006), ou seja, são soluções coloidais água-em-óleo ou óleo-em-água. O pequeno tamanho das gotículas é responsável por suas propriedades ópticas, reológicas e de entrega de medicamentos aprimoradas, em comparação com as formulações tradicionais (TRADOS, 2004).

Sistemas como as nanoemulsões se consolidam como uma das estratégias mais comuns para diminuir os problemas de biodisponibilidade e solubilidade da curcumina, as pesquisas evidenciam que a concentração e o tipo de insumos utilizados para sua produção podem inviabilizar sua eficiência (SINHA *et al.*, 2016; RAI *et al.*, 2018; YOUSEF; ALHAJJ; SHARMA, 2020).

Os lipossomas podem ser descritos como vesículas com bicamadas concêntricas, onde o volume de fluido é encapsulado por bicamadas de fosfolípidios e são amplamente utilizados como sistemas de liberação controlada, além de ser um sistema biodegradável e biocompatível e se comportarem como um nanomaterial excepcionalmente versátil no campo da cosmética (KATZ; DEWAN; BRONAUGH, 2015). Em lipossomas a curcumina não só sofre influência das estruturas lipossomais como é capaz de afetar a ordem dos lípidios dentro da membrana em diferentes profundidades. A curcumina lipossomada é capaz de promover a absorção da curcumina na célula, com duração da intensidade da fluorescência celular maior e mais longa, que a curcumina livre (KARIMI *et al.*, 2018).

As nanopartículas lipídicas sólidas (NLS) e os carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) são dois novos sistemas de entrega compostos por uma única camada de invólucros com um centro lipoidal (KAUL *et al.*, 2018; HOODA; SRADHANJALI, 2017) e são usados para a formulação de produtos farmacêuticos e cosmecêuticos (MONTENEGRO *et al.*, 2016).

Essas formulações são caracterizadas por uma matriz lipídica em estado sólido com um tamanho na faixa nano. Eles mostram biocompatibilidade e segurança aprimoradas e atuam como um sistema de entrega de transportador bem-sucedido em aplicações cosmecêuticas (SANTOS *et al.*, 2019).

Comparando os dois, a natureza cristalina dos SLNs leva a uma menor eficiência de encapsulamento do medicamento em comparação com os CLNs, que têm um encapsulamento comparativamente melhor. Além disso, os LNSs têm uma vida útil curta, juntamente com taxas de liberação de drogas mais lentas em comparação com os CLNs (WISSING; MÜLLER, 2003). Pesquisas com extrato de cúrcuma carregado com CLN, provou através de experimentos *in vitro* que a utilização da nanotecnologia foi capaz de aumentar significativamente a atividade antioxidante e aumentar a atividade antibacteriana quando comparado ao extrato de cúrcuma livre (KARTHIKEYAN; SENTHIL; MIN, 2020). O Quadro 2 reporta várias metodologias encontradas nesta revisão que podem ser utilizadas para incorporar curcumina em sistemas de liberação nanoestruturados.

Pesquisas realizadas por Algahtani, Ahmad e Ahmad (2020), utilizando um hidrogel polimérico carregado com nano emulsão contendo curcumina (CUR-NEG), demonstrou a eficácia antipsoriática do CUR-NEG em relação ao hidrogel contendo curcumina livre (Quadro 2). Além disso, quando comparado a um medicamento padrão mostrou eficácia terapêutica competitiva e cura mais precoce dos sintomas. O nanossistema demonstrou estabilidade físico-química de 90 dias sem mudança substancial nos parâmetros de qualidade do sistema.

Entre os estímulos que induzem a senescência celular está a ativação de oncogênese (ALIMIRAH *et al.*, 2020). O câncer de pele é a neoplasia maligna mais comum em todo o mundo e está aumentando rapidamente em incidência (LIANG *et al.*, 2021), surgindo a necessidade de se propor tratamentos alternativos e eficazes. Num estudo realizado por Lagunes e colaboradores (2020) foi proposto a utilização de nano emulsões contendo curcumina na expressão dos genes Cdk4, Ccne2, Casp8 e Cldn4 envolvidos no processo de carcinogênese da pele em camundongos transgênicos K14E6. Onde a nano emulsão apresentou tamanho de partícula de 44 nm, que diminuiu em 91,81% o índice de tumorigênese, além de uma redução na área tumoral de 89,95% em comparação com o grupo não tratado. Além disso, uma análise histológica realizada, evidenciou que o grupo administrado com curcumina livre desenvolveu carcinoma epidermóide micro invasivo, e com a nano emulsão apresentou apenas leve inflamação.

Outro estudo, atrelado ao tratamento alternativo de câncer de pele, analisou a eficácia da coadministração iontoforética de curcumina e siRNA anti-STAT3 usando lipossomas em células de melanoma de camundongo B16F10 (JOSÉ *et al.*, 2018). A curcumina foi encapsulada em lipossomas catiônicos baseados em DOTAP e complexada com siRNA STAT3. Diante disso, foi relatado que os lipossomas contendo curcumina foram capazes de penetrar até uma profundidade de 160µm no interior da pele após

Quadro 2 – Conteúdo bibliográfico contendo curcumina em nanoestruturas lipídicas e seus efeitos benéficos.

Objetivo da pesquisa	Nanoestrutura	Tipo de Experimentação	Resultados Evidenciados	Referência
Desenvolver hidrogel polimérico carregado com nano emulsão para administração tópica de curcumina na psoríase.	Nano emulsão	<i>In Vitro</i> <i>Ex Vivo</i> <i>In Vivo</i>	Eficácia aumentada do hidrogel contendo nano emulsão em relação à curcumina livre no hidrogel.	[A] ALGAHTANI; AHMAD; AHMAD, 2020.
Avaliar o efeito de nano emulsões de curcumina na expressão dos genes envolvidos no processo de carcinogênese da pele em camundongos.	Nano emulsão	<i>In Vivo</i>	Diminuição em 91,81% do índice de tumorigênese; Redução na área tumoral de 89,95% em comparação com o grupo não tratado.	[B] LAGUNES <i>et al.</i> , 2020.
Avaliar a eficácia da administração iontoforética de curcumina e siRNA anti-STAT3 usando lipossomas catiônicos contra o câncer de pele.	Lipossoma	<i>In Vitro</i> <i>In Vivo</i>	A coadministração de curcumina e siRNA de STAT3 inibiu significativamente o crescimento de células cancerosas em comparação à curcumina lipossomal ou siRNA de STAT3 sozinho.	[C] JOSÉ <i>et al.</i> , 2018.
Avaliar a influência nas características termodinâmicas e de permeação cutânea de lipossomas contendo curcumina.	Lipossoma	<i>Ex Vivo</i>	Lipossomas mais deformáveis mostraram melhora na deposição na epiderme, atuando como um reservatório para a molécula ativa.	[D] CAMPANI <i>et al.</i> , 2020.
Desenvolver gel tópico contendo nano partículas de lipídios sólidos de curcumina para o tratamento de pigmentação e dermatite de contato irritante.	Nanopartícula Lipídica Sólida	<i>In Vitro</i> <i>Ex Vivo</i> <i>In Vivo</i>	O gel foi capaz de suprimir proficientemente o inchaço da orelha e o teor de água da pele em camundongos.	[E] SHROTRIYA <i>et al.</i> , 2018.
Elevar a biodisponibilidade tópica do tetrahidrocurcumina (THC) pós-incorporação em um sistema nanocarreador com suadagem final em hidrogel.	Nanopartícula Lipídica Sólida	<i>In Vitro</i> <i>Ex Vivo</i> <i>In Vivo</i>	Atividade anti-inflamatória aumentada do gel de THC-SLNs. Além disso, testes de irritação cutânea, oclusão e estabilidade indicaram que a formulação é não irritante e estável com uma oclusão desejada;	[F] KAKKAR <i>et al.</i> , 2018.
Desenvolver NLSs contendo um núcleo modificado com uma dispersão sólida na matriz lipídica para modular os padrões de liberação da pele.	Nanopartícula Lipídica Sólida	<i>In vitro</i>	A curcumina preparada como dispersões sólidas e encapsuladas em nanopartículas lipídicas promoveram aumento da liberação e penetração na pele quando comparada à curcumina em dispersões sólidas ou em sistemas lipídicos.	[G] PHAM; TRAN; TRAN T, 2019.
Projetar nano carreadores de lipídios PEGuilados (PLN) carregados com curcumina (Cur) para direcionar o câncer de pele por terapia fotodinâmica.	Nanopartícula Lipídica Sólida	<i>In Vitro</i> <i>Ex Vivo</i> <i>In Vivo</i>	PLN podem estender o efeito da Cur para camadas mais profundas da pele, especialmente após a irradiação, melhorando a penetração e a deposição de Cur. A luz não apresentou interferência nessa deposição.	[H] FADEEL; KAMEL; FADEL, 2020.
Melhorar a penetração da curcumina pouco solúvel nas camadas tópicas da pele para o tratamento de psoríase crônica inflamatória e acne vulgar mediada por microrganismos.	Carreador Lipídico Nanoestruturado	<i>In Vitro</i> <i>Ex Vivo</i>	Captação celular melhorada para curcumina-NLC e liberação <i>in-vitro</i> estendida até 48 horas. Permeação e retenção na pele 3,24 vezes melhor quando comparado com gel de curcumina livre;	[I] RAPALLI <i>et al.</i> , 2020.
Desenvolver géis tópicos de CUR à base de carreadores lipídicos nano estruturados (NLCs) e combinação de cafeína para o tratamento facilitado da psoríase.	Carreador Lipídico Nanoestruturado	<i>In Vitro</i> <i>Ex Vivo</i> <i>In Vivo</i>	O gel NLC foi considerado um sistema de entrega potencial para tratamento local da psoríase, com liberação sustentada até o final de 12h e estabilidade de 6 meses;	[J] IRIVENTI; GUPTA, 2020.

Fonte: Elaborado pelos Autores.

a aplicação iontoforética. Além disso, a coadministração de lipossomas contendo curcumina e siRNA de STAT3 inibiu significativamente o crescimento de células cancerosas em comparação com a curcumina lipossomal ou siRNA de STAT3 sozinho. A administração iontoforética do complexo lipossoma-siRNA carregado com curcumina mostrou eficácia semelhante na inibição da progressão do tumor e supressão da proteína STAT3 em comparação com a administração intratumoral.

Para a utilização tópica de qualquer nanossistema, deve-se avaliar a capacidade de permeação cutânea destes. No estudo realizado por Campani e colaboradores (2020), objetivou-se avaliar tanto a permeação cutânea, como as características termodinâmicas de lipossomas carregados com curcumina. Neste trabalho, foram obtidos lipossomas com tamanho entre 110-130nm com índice de polidispersidade $\leq 0,20$, os quais demonstraram uma deposição melhorada na epiderme, atuando como um reservatório para a curcumina. A partir dos resultados obtidos, os autores sugerem que a aplicação de lipossomas de alta carga seria útil para melhores acumulações dérmicas tópicas de ativos, prolongando o efeito destes.

Além do câncer, outras doenças de pele como a dermatite de contato irritativa estão entre as preocupações dermatológicas mais frequentes. Dessa forma, Shrotriya e colaboradores (2018) realizaram um estudo com o objetivo de desenvolver um gel para uso tópico, com nanopartículas de lipídios sólidos contendo curcumina para o tratamento de pigmentação e dermatite de contato irritante (Quadro 2). Foram obtidas formulações com tamanho de partícula de 51nm, com 93% de eficiência de encapsulação e liberação controlada do ativo por até 24 h. Análises realizadas, demonstraram que o gel contendo cúrcuma encapsulada no nanossistema tiveram potencial de direcionamento para a pele, uma deposição de pele e atividade antioxidante melhoradas, propriedades de oclusão eficientes e capacidade de inibição da tirosinase em relação ao gel contendo cúrcuma livre. Por fim, o gel contendo cúrcuma encapsulada no nanossistema também não demonstrou irritação da pele nos estudos de irritação da pele, tornando este sistema um bom candidato no tratamento da dermatite de contato irritativa.

Kakkar e colaboradores (2018) apresentam resultados promissores para novos caminhos terapêuticos em diversas doenças da pele que causam inflamação. O estudo visa aumentar a biodisponibilidade da tetrahidrocurcumina (THC) que possui propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes. A atividade foi avaliada em um modelo de camundongos com feridas de excisão, com atividade significativamente melhorada pelo nanossistema, em comparação com a THC livre em gel.

Outro estudo envolvendo nanopartículas lipídicas sólidas foi desenvolvido por Pham e colaboradores (2019), que adicionaram um núcleo modificado de dispersão sólida (SD) na matriz lipídica, para modulação dos padrões de liberação tópica. O diferencial desse estudo está no aprimoramento na liberação da curcumina com a presença do SD solidificado, quando comparado com formulações de curcumina pura, ou nanopartículas lipídicas sólidas sem a presença do núcleo modificado.

A curcumina pode ser utilizada no combate ao câncer atrelada a terapia fotodinâmica, como mostra Fadeel e colaboradores (2020), que utilizaram a curcumina encapsulada em nanocarreadores lipídicos com poli (etilenoglicol). Diferentes surfactantes foram testados nas formulações, porém os carreadores usando Tween apresentaram tamanho de partículas menores.

Rapalli e colaboradores (2020), apresentam resultados de melhor eficácia da curcumina encapsulada por carreadores lipídicos nanoestruturados (CLN) na administração tópica. A liberação *in vitro* da curcumina encapsulada foi estendida (48 horas) em comparação com a curcumina livre que mostrou uma liberação de 100% em 4 horas. Além disso, a curcumina-CLN apresentou uma melhor absorção celular em queratinócitos. Ainda utilizando carreadores lipídicos nanoestruturados de curcumina e cafeína, foram desenvolvidos em géis tópicos para o tratamento da psoríase com liberação sustentada, onde foi relatada atividade promissora e aprimorada em comparação com a formulação convencional comercializada (IRIVENTI; GUPTA, 2020).

CONCLUSÃO

No cenário atual de pesquisas, os estudos sobre a utilização da curcumina na pele estão em desenvolvimento acelerado e, apesar da dificuldade de utilização clínica devido à sua baixa biodisponibilidade, essa molécula ainda é considerada uma grande promessa como substância bioativa farmacológica. Na presente revisão, foi evidenciado que para a administração dérmica a curcumina parece ter um efeito clínico promissor devido a facilidade de administração, proveniente da própria estrutura tegumentar da pele e a facilidade na experimentação de estudos *in vitro* e *in vivo*. Ademais foi observado relevante utilização tópica da curcumina associada a ferramentas nanotecnológicas, vários artigos trazem pesquisas que comprovam que a curcumina incorporada a nanossistemas tem suas atividades melhoradas de forma significativa em comparação à substância livre. Por fim, apesar dos crescentes estudos sobre curcumina e atividade tópica aliados à nanotecnologia, existe uma demanda por pesquisas que evidencie o mecanismo de ação em abordagens relativas ao seu efeito protetor antienvhecimento.

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, p. 101847, 2020.
- ALIMIRAH, F.; PULIDO, T.; VALDOVINOS, A.; ALPTEKIN, S.; CHANG, E.; JONES, E.; DIAZ, D. A.; FLORES, J.; VELARDE, M. C.; DEMARIA, M.; DAVALOS, A. R.; WILEY, C. D.; LIMBAD, C.; DESPREZ, P. Y.; CAMPISI, J. Cellular Senescence Promotes Skin Carcinogenesis through p38MAPK and p44/42MAPK Signaling Senescence and Skin Carcinogenesis. **Cancer research**, v. 80, n. 17, p. 3606-3619, 2020.
- BARCHITTA, M.; MAUGERI, A.; FAVARA, G.; MAGNANO SAN LIO, R.; EVOLA, G.; AGODI, A.; BASILE, G. Nutrition and wound healing: An overview focusing on the beneficial effects of curcumin. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 5, p. 1119, 2019.
- BONTÉ, F.; GIRARD, D.; ARCHAMBAULT, J. C.; DESMOULIÈRE, A. Skin changes during ageing. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II*. **Ciências Clínicas**, p. 249-280, 2019.
- CAMPANI, V.; SCOTTI, L.; SILVESTRI, T.; MARCO, B.; GIUDEPPE, R. Skin permeation and thermodynamic features of curcumin-loaded liposomes. **Journal of Materials Science: Materials in Medicine**, v. 31, n. 2, p. 1-8, 2020.
- CODEVILLA, C. F., BARIN, J. S., DA SILVA, C. D. B., DA SILVA, T. M., & DE MENEZES, C. R. Incorporação da curcumina em sistemas nanoestruturados: **Revisão**. **Ciência e Natura**, 37(5), 152-163, 2015.
- DE LUCA, C.; PIRES, M. C. C. L.; CORAZZA, S.; HIGUCHI, C. T. A atuação da cosmetologia genética sobre os tratamentos antienvhecimento. **InterfacEHS**, v. 8, n. 2, 2013.
- FADEEL D, KAMEL R, FADEL M. PEGylated lipid nanocarrier to improve photodynamic therapy for skin carcinoma using curcumin: in-vitro / in-vivo studies and histopathological examination. **Scientificreports**. V. 10, n. 1, p. 1-10, 2020.
- FARAGE, M. A.; MILLER, K. W.; ELSNER, P.; MAIBACH, H. I. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. **International journal of cosmetic science**, v. 30, n. 2, p. 87-95, 2008.

FARHORD, B.; MORTEZAEE, K.; GORADEL, N. H.; KHANLARKHANI, N.; SALEHI, E.; NASH-TAEI, M. S.; SAHEBKAR, A. Curcumin as an anti-inflammatory agent: Implications to radiotherapy and chemotherapy. **Journal of cellular physiology**, v. 234, n. 5, p. 5728-5740, 2019.

FORTES, T. M. L.; SUFFREDINI, I. B. Avaliação de pele em idoso: revisão da literatura. **J Health Sci Inst**, v. 32, n. 1, p. 94-101, 2014.

GOENKA, S.; JOHNSON, F.; SIMON, S. R. Novel chemically modified curcumin (CMC) derivatives inhibit tyrosinase activity and melanin synthesis in B16f10 mouse melanoma cells. **Biomolecules**, v. 11, n. 5, p. 674, 2021.

GREENWALD, B. Y. M.; ZLOTKIN, F. M.; SOROKA, Y.; SASSON B. S.; BITTON, R.; PELED H. B.; KOHEN, R. L. Curcumin protects the skin against UVB-induced cytotoxicity via the Keap1-Nrf2 pathway: the use of a microemulsion delivery system. **Oxidative medicine and cell longevity**, v. 2017, 2017.

GUPTA, T.; SINGH, J.; KAUR, S.; SANDHU, S.; SINGH, G.; KAUR, I. P. Enhancing bioavailability and stability of curcumin using solid lipid nanoparticles (CLEN): A covenant for its effectiveness. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 8, p. 879, 2020.

GUPTA, V.; MOHAPATRA, S.; MISHRA, H.; FAROOQ, U.; KUMAR, K.; ANSARI, M. J.; ALDAWSARI, M. F.; ALALAIWE, A. S.; MIRZA, M. A.; IQBAL, Z. Nanotechnology in Cosmetics and Cosmeceuticals—A Review of Latest Advancements. **Gels**, v. 8, n. 3, p. 173, 2022.

HOODA, A.; SRADHANJALI, M. Formulation and Evaluation of Novel Solid Lipid Microparticles for the Sustained Release of Ofloxacin. **Pharmaceutical Nanotechnology**, v. 5, n. 4, p. 329-341, 2017.

IRIVENTI P, GUPTA NV. Topical delivery of nanostructured lipid carriers loaded with a mixture of curcumin and caffeine for the effective treatment of psoriasis. **Pharmacognosy Magazine**. v. 16, n. 68, p. 206, 2020.

JOSÉ, A.; LABALA, S.; NINAVE, K. M.; GADE, S. K.; VENUGANTI, V. V. K. Effective skin cancer treatment by topical co-delivery of curcumin and STAT3 siRNA using cationic liposomes. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 1, p. 166-175, 2018.

KAKKAR V, KAUR IP, KAUR AP, SAINI K, SINGH KK. Topical delivery of tetrahydrocurcumin lipid nanoparticles effectively inhibits skin inflammation: in vitro and in vivo study. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 44, n. 10, p. 1701-1712, 2018.

KAMEL, R.; ABBAS, H.; FAYEZ, A. Diosmin/essential oil combination for dermal photo-protection using a lipoid colloidal carrier. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 170, p. 49-57, 2017.

KAMEL, R.; MOSTAFA; D. M. Rutin nanostructured lipid cosmeceutical preparation with sun protective potential. **Journal of photochemistry and photobiology B: biology**, v. 153, p. 59-66, 2015.

KARIMI, N.; GHANBARZADEH, B.; HAMISHEHKAR, H.; MEHRAMUZ, B.; KAFIL, H. S. Antioxidant, antimicrobial and physicochemical properties of turmeric extract-loaded nanostructured lipid carrier (NLC). **Colloid and Interface Science Communications**, v. 22, p. 18-24, 2018.

- KARTHIKEYAN, A.; SENTHIL, N.; MIN, T. Nanocurcumin: a promising candidate for therapeutic applications. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 487, 2020.
- KAUL, S.; GULATI, N.; VERMA, D.; MUKHERJEE, S.; NAGAICH, U. Role of nanotechnology in cosmeceuticals: a review of recent advances. **Journal of pharmaceutics**, v. 2018, 2018.
- KOTHA, R. R.; LUTHRIA, D. L. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. **Molecules**, v. 24, n. 16, p. 2930, 2019.
- LAGUNES, B. A.; RIVADENEYRA, M. A.; CASTRO, R. Q.; PALACIOS, C. T.; PAGOLA, P. G.; SARMIENTO, C. C.; VARELA, R. G.; AGUILERA, A. A.; GARCIA, H. S. Curcumin Nanoemulsions Stabilized with Modified Phosphatidylcholine on Skin Carcinogenesis Protocol. **Current Drug Metabolism**, v. 21, n. 3, p. 226-234, 2020.
- LIANG, S.; SHAMIM, M. A.; SHAHID, A.; CHEN, M.; CLEVELAND, K. H.; PARSA, C.; ORLANDO, R.; ANDRESEN, B. T.; HUANG, Y. Prevention of Skin Carcinogenesis by the Non- β -blocking R-carvedilol Enantiomer R-carvedilol Prevents Skin Cancer. **Cancer Prevention Research**, v. 14, n. 5, p. 527-540, 2021.
- LIU, X.; ZHANG, R.; SHI, H.; LI, X.; LI, Y.; TAHA, A.; XU, C. Protective effect of curcumin against photoaging induced by ultraviolet A radiation in human dermal fibroblasts. **Molecular medicine reports**, v. 17, n. 5, p. 7227-7237, 2018.
- LODEN, M. The clinical benefit of moisturizers. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 19, n. 6, p. 672-688, 2005.
- MARTINELLO, T.; AZEVEDO, V. C. **Nanotechnology in Cosmetics. Racine Institute, published in Pharmaceutical Industry**. 2009. Disponível em: <http://www.racine.com.br/portalaracine/farmacias-e-drogarias/manipulacaomagistral/nanotecnologia-em-cosmeticos>. Acesso: 07/30/2019.
- MASON, T. G.; WILKING, J. N.; MELESON, K.; CHANG, C. B.; GRAVES, S. M. Nanoemulsions: formation, structure, and physical properties. **Journal of Physics: condensed matter**, v. 18, n. 41, p. R635, 2006.
- MENOITA E., SANTOS V., SANTOS A. S. **The skin on the elderly person**. Associação amigos do grandeaging. [Internet periodical], 2013. Disponível em: <http://journalofagingandinnovation.org/pt/volume2-edicao1-janeiro2013/a-pele-na-pessoa-idosa/>. Acesso em: 20/12/2020.
- MONTENEGRO, L.; LAI, F.; OFFERTA, A.; SARPIETRO, M. G.; MICICCHÈ, L.; MACCIONI, A. M.; VALENTI, D.; FADDA, A. M. From nanoemulsions to nanostructured lipid carriers: A relevant development in dermal delivery of drugs and cosmetics. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 32, p. 100-112, 2016.
- NELSON, K. M.; DAHLIN, J. L.; BISSON, J.; GRAHAM, J.; PAULI, G. F.; WALTERS, M. A. The essential medicinal chemistry of curcumin: miniperspective. **Journal of medicinal chemistry**, v. 60, n. 5, p. 1620-1637, 2017.
- PARDEIKE, J.; HOMMOSS, A.; MÜLLER, R. H. Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. **International journal of pharmaceutics**, v. 366, n. 1-2, p. 170-184, 2009.