



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Kelly Vieira Pedrosa

Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Natural polymers-based systems for topical management of atopic dermatitis and wound healing”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marta Costa e do Professor Doutor Francisco Veiga apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2021



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Kelly Vieira Pedrosa


Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Natural polymers-based systems for topical management of atopic dermatitis and wound healing”, referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação da Dra. Marta Costa e do Professor Doutor Francisco Veiga apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho 2021

Eu, Kelly Vieira Pedrosa, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2015240173 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Natural polymers-based systems for topical management of atopic dermatitis and wound healing” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade e Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguarda sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 16 de julho de 2021

  
\_\_\_\_\_

(Kelly Vieira Pedrosa)

*“I would argue that the difference quite often lies in the abilities called here emotional intelligence, which include self-control, zeal and persistence, and the ability to motivate oneself.”*

*- Daniel Goleman*

## **Agradecimentos**

*Aos meus queridos pais, acima de tudo. Obrigada pela dedicação, apoio sem medida e o interesse genuíno na minha felicidade. Ensinaram-me o significado de amor incondicional. Estiveram sempre lá para aplaudir cada vitória e apoiar no fracasso. Acreditaram em mim e tornaram os meus sonhos em realidades.*

*O meu amor e admiração por vocês, não cabe em palavras. Amo-vos!*

*Ao meu irmão, pela constante presença, carinho e preocupação para comigo.*

*À minha avó, por ser o meu maior exemplo de força. Como é bom conversar consigo!*

*Às minhas primas, Carmen e Lara, pela franca amizade e por saber que posso contar sempre com a vossa sincera opinião e amparo em qualquer momento, seja qual for a circunstância.*

*Às amigas de longa data, por demonstrarem que apesar da distância e de seguirmos caminhos diferentes, que toda a alegria em cada encontro se mantém. É um privilégio poder continuar a colecionar momentos inesquecíveis com vocês.*

*A todas as pessoas que conheci ao longo do meu percurso académico e que me ensinaram tanto, mais do que alguma vez imaginei. Saliento, o companheirismo, trabalho de equipa e confiança, que pude partilhar com a Sofia. Destaco ainda, a grande sorte que tive em conhecer a minha maravilhosa madrinha Daniela, exemplo de generosidade, que me apoiou desde o primeiro dia.*

*À Daniela e Ana Sofia, por amenizarem um pouco os tempos de pandemia, com a partilha de momentos hilariantes, que jamais esquecerei.*

*Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Veiga, pelo trabalho exímio, profissionalismo, disponibilidade e dedicação a este projeto.*

*À minha orientadora, Dra. Marta Costa um sincero agradecimento por todo o apoio que me prestou, mas também por inculcar em mim um maior sentido de responsabilidade.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e toda a sua envolvente.*

*Todos vós, têm um cantinho especial no meu coração!*

# ÍNDICE

## PARTE I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

LISTA DE ABREVIATURAS .....	10
1 – INTRODUÇÃO .....	11
2 – ENQUADRAMENTO – FARMÁCIA SÃO MARTINHO .....	12
3 – ANÁLISE SWOT .....	14
3.1. Pontos Fortes ( <i>Strengths</i> ) .....	14
3.1.1. Localização, horário de funcionamento e população envolvente .....	14
3.1.2. Integração na equipa e autonomia .....	15
3.1.3. Estruturação do plano de estágio – do <i>back office</i> ao <i>front office</i> .....	16
3.1.4. Serviços disponibilizados .....	17
3.1.5. Realização prévia de um estágio de verão .....	18
3.1.6. Dualidade do sistema informático .....	18
3.2. Pontos Fracos ( <i>Weaknesses</i> ) .....	18
3.2.1. Prescrição por DCI e respetivo nome comercial .....	18
3.2.2. Preparação de medicamentos manipulados .....	19
3.2.3. <i>Stocks</i> reduzidos .....	20
3.2.4. Produtos de dermofarmácia e puericultura .....	20
3.3. Oportunidades ( <i>Opportunities</i> ) .....	21
3.3.1. Novas estratégias face ao contexto de pandemia .....	21
3.3.2. Formações internas .....	22
3.4. Ameaças ( <i>Threats</i> ) .....	22
3.4.1. COVID-19 .....	22
3.4.2. Medicamentos esgotados .....	23
3.4.3. Lacunas na prescrição da receita eletrónica .....	24
4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	24
REFERÊNCIAS .....	26
ANEXOS .....	28
Anexo I. Funções desempenhadas .....	28
Anexo II. Casos práticos .....	29
Anexo III. Sítio da Internet para notificação de reação adversa, por profissionais de saúde .....	33
Anexo IV. Interação através das redes sociais pela Farmácia São Martinho .....	35
Anexo V. Ficha de marcação de teste rápido de antigénio para SARS-CoV-2 e respetiva declaração do resultado do teste .....	36
Anexo VI. Resumo da análise SWOT do estágio em farmácia comunitária – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças .....	39

## **PARTE II - Natural polymers-based systems for topical management of atopic dermatitis and wound healing**

LIST OF ABBREVIATIONS.....	41
ABSTRACT.....	42
RESUMO .....	43
1 - INTRODUCTION .....	45
3 - POLYMERS.....	48
4 - NATURAL POLYMERS.....	49
4.1. Isolated application of natural polymers.....	50
4.1.1. Polysaccharides.....	50
4.1.1.1. Chitin/ Chitosan.....	50
4.1.1.2. Alginate .....	51
4.1.1.3. Agarose.....	52
4.1.1.4 Starch.....	53
4.1.1.5 Hyaluronic Acid.....	53
4.1.2. Proteins.....	54
4.1.2.1. Silk fibroin .....	54
4.1.2.2. Collagen/gelatin .....	55
4.2. - Natural polymer-based blends .....	55
5 - NATURAL POLYMERS-BASED HYBRID SYSTEMS FOR TOPICAL APPLICATION.....	57
5.1. Natural polymers applied as nanocarriers' ingredients.....	57
5.1.2. Starch-based polymeric nanoparticles .....	60
5.2. Natural polymers applied as formulations' semi-solid bases .....	60
5.2.1. Chitosan-based gels .....	60
5.2.2. Chitosan-based hydrogels.....	61
5.2.3. Silk fibroin-based composites .....	63
5.2.4. Agarose-based hydrogels .....	63
5.2.5. Hyaluronic acid-based hydrogels.....	64
5.2.6. Alginate-based hydrogels and gels.....	65
5.2.7. Collagen-based hydrogels .....	66
5.2.8. Gelatin-based Elastomers.....	67
5.3. Hybrids of natural polymers-based blends.....	69
5.3.1. Alginate/gelatin-based hydrogels.....	69
5.3.2. Chitosan/gelatin-based xerogels .....	70
6 - ADVANTAGES, DISADVANTAGES, AND FUTURE CHALLENGES .....	71
7 - CONCLUSION.....	73
8 - REFERENCES.....	76

---

## **PARTE I**

### **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária (Farmácia São Martinho)**



Estágio sob a orientação da Dra. Marta Costa

---



*“O farmacêutico é um agente de saúde, cumprindo-lhe executar todas as tarefas que ao medicamento concernem, todas as que respeitam às análises clínicas ou análises de outra natureza de idêntico modo suscetíveis de contribuir para a salvaguarda da saúde pública e todas as ações de educação dirigidas à comunidade no âmbito da promoção da saúde.”*

*In Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos*

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**BPFC** – Boas Práticas de Farmácia Comunitária

**CDI** – Denominação Comum Internacional

**FFUC** – Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**FSM** – Farmácia São Martinho

**MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

**MNSRM** – Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

**MSRM** – Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

**PVP** – Preço de Venda ao Público

**SWOT** – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

## I - INTRODUÇÃO

“As farmácias comunitárias constituem, muitas vezes, o primeiro elo de ligação do utente aos serviços de saúde” <sup>[1]</sup>. Perante a necessidade da prestação de cuidados de saúde, dado o acesso fácil e gratuito, é primeiramente à farmácia que o utente se dirige. Esta premissa, ainda se torna mais relevante, se for tomada consciência da ausência de quaisquer outras estruturas de saúde, em inúmeras zonas do território nacional, assumindo as farmácias um papel preponderante na imediata resolução de transtornos de saúde menores <sup>[2]</sup>.

O farmacêutico é reconhecido como um agente de saúde pública altamente especializado no medicamento, tendo um papel importante em todo o seu circuito, inclusivamente na dispensa e respetiva toma pelo utente <sup>[3]</sup>. Esta atividade central na área do medicamento permite destacar e diferenciar o farmacêutico face aos outros profissionais de saúde <sup>[2]</sup>. Dada a sua posição privilegiada, vários são os serviços disponibilizados pela profissão, que adicionalmente contribuem para uma ação cada vez mais centrada na gestão da qualidade de vida do cidadão, como a promoção da literacia em saúde, gestão da terapêutica, administração de medicamentos, monitorização de parâmetros bioquímicos, deteção precoce da pessoa com doença e sensibilização da comunidade para a adoção de estilos de vida mais saudáveis <sup>[2,3]</sup>. Supletivamente, a emergência de um mercado cada vez mais competitivo, acompanhado de uma população mais informada e exigente, tem direcionado o farmacêutico comunitário para a adoção de estratégias de *marketing* e gestão.

De acordo com o plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), disponibilizado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), a formação do farmacêutico termina com o ingresso num Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, de carácter obrigatório. O pináculo do período formativo é, sem dúvida, a oportunidade dada a todos os futuros farmacêuticos de contactar com a realidade profissional, possibilitando a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos e práticos anteriormente adquiridos, bem como o desenvolvimento de competências essenciais à profissão farmacêutica. Entre elas, destaco o aumento do sentido de responsabilidade, autonomia, empatia, capacidade de comunicar e a transparência de uma constante disponibilidade e confiança ao utente.

Como estudante do MICF, exponho o presente relatório, que consiste numa apreciação crítica à luz da minha privilegiada experiência enquanto estagiária, elaborado no âmbito do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária, que teve início a 1 de fevereiro e término a 28 de junho de 2021, com uma duração total de 810 horas, sob dedicada orientação da Dra. Marta Costa, Diretora Técnica da Farmácia São Martinho (FSM).

Ao longo do relatório, observa-se a adoção de uma análise, segundo a técnica SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), ferramenta simples e eficaz, que me permitiu avaliar os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças, que influenciaram a minha aprendizagem e aplicação de conhecimentos, durante o decorrer do estágio em farmácia comunitária. Ademais, esta análise será previamente complementada por um enquadramento da FSM, bem como pela apresentação de um resumo das tarefas realizadas no decorrer do estágio (Anexo I) e quatro casos práticos (Anexo II e III), relativos a situações ocorridas perante o atendimento ao utente.

## **2 - ENQUADRAMENTO – FARMÁCIA SÃO MARTINHO**

### *Localização e Horário de Funcionamento*

---

A FSM é parte integrante do grupo Salrifarma - Produtos Farmacêuticos, Lda., tendo como Diretora Técnica, a Dra. Marta Costa. Esta farmácia localiza-se na Rua da Escola Agrícola, em São Martinho do Bispo, pertencente ao distrito de Coimbra, e possui um funcionamento de segunda-feira a sábado, no horário compreendido entre as 8:30 e as 20:00 horas. Para além do horário habitual, a inserção da FSM no regime de rotatividade das farmácias do distrito de Coimbra, confere-lhe a responsabilidade de abertura por 24h, no seu respetivo dia de serviço. Além disso, como o horário de funcionamento da farmácia não inclui interrupção para almoço, permite que as pessoas que trabalham na região se possam deslocar à farmácia durante este período. Constituindo, uma vantagem na rentabilização e gestão do seu tempo, ponto fulcral na nossa sociedade atual, que se mostra cada vez mais ocupada.

12

---

### *Equipa Técnica*

---

A longa data de exercício profissional de alguns elementos da equipa técnica e a competência e a admirável simpatia de todas as profissionais, garantem uma freguesia de utentes fiéis. O ambiente familiar criado ao longo dos anos, permite que se conheçam melhor as histórias clínicas dos utentes, o que possibilita uma resposta mais eficaz às necessidades de cada um deles. A posterior chegada de novas colaboradoras mais jovens, veio enriquecer a equipa com novos pontos de vista e ferramentas mais dinâmicas, sobretudo ao nível do mundo digital, que ajudam na divulgação de sorteios e campanhas da farmácia (Anexo IV). A equipa técnica é constituída por quatro colaboradoras, três das quais são farmacêuticas e uma é técnica auxiliar de farmácia, a quem se junta também, uma auxiliar operacional, que assegura a limpeza da farmácia.

## Instalações da Farmácia

As instalações da FSM obedecem às Boas Práticas de Farmácia Comunitária (BPFC) e ao Decreto-Lei n.º 75/2016, de 8 de novembro, que estabelece o atual regime jurídico das farmácias de oficina <sup>[4,5]</sup>. O Artigo 29.º do Decreto-Lei mencionado, explana o dever das farmácias de possuir instalações apropriadas ao garante da segurança, conservação e preparação dos medicamentos, bem como, da acessibilidade, comodidade e privacidade dos utentes e do respetivo pessoal <sup>[4]</sup>.

A FSM possui um espaço interior dividido, essencialmente, em duas áreas, *front office* e *back office*. Apenas com um piso, com a sala de atendimento bem próxima do armazém de stocks, permite que o apoio prestado aos vários utentes se faça com maior agilidade e de forma menos morosa. Fator importante a considerar, visto que a farmácia também recebe utentes esporádicos, que apenas se encontram de passagem e normalmente, pretendem que o atendimento se faça com maior rapidez. A área de *front office* é constituída pela sala de atendimento ao público e pelo gabinete de atendimento personalizado. A sala de atendimento ao público dispõe de um balcão contínuo com três postos de atendimento, cada qual equipado com o software Sifarma 2000® e o Novo Módulo de Atendimento; um vasto leque de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de saúde e bem-estar; e, uma zona de espera com assentos, destinados, maioritariamente, aos idosos, pessoas com mobilidade reduzida e acompanhantes. O gabinete de atendimento personalizado permite a comunicação entre o utente e o farmacêutico, de forma mais privada, onde também se realiza a medição de parâmetros analíticos, como a pressão arterial, o colesterol total, triglicéridos e a glicémia capilar. Este espaço é ainda usado para a prestação de diversos serviços: administração de injetáveis e vacinas, consultas de osteopatia, nutrição e podologia e rastreios auditivos. A área de *back office* é constituída pela zona de receção de encomendas, zona de armazenamento, escritório, laboratório para a preparação de medicamentos manipulados e instalações sanitárias.

## Serviços Disponibilizados

As farmácias podem prestar outros serviços farmacêuticos, a par da dispensa de medicamentos/produtos de saúde, com importante relevância para a promoção da saúde e do bem-estar dos utentes. “As farmácias foram evoluindo na prestação de serviços de saúde e, de meros locais de venda de medicamentos, bem como da produção de medicamentos manipulados para uso humano e veterinário, transformaram-se em importantes espaços de saúde, reconhecidos pelos utentes” <sup>[6]</sup>. Neste sentido, a FSM oferece serviços farmacêuticos à população, como a determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia capilar, colesterol total e triglicéridos),

determinação da pressão arterial, administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação e medicamentos injetáveis, avaliação do risco cardiovascular, apoio ao domicílio, realização de testes de gravidez, testes rápidos de antigénio do *Streptococcus A* e, mais recentemente, testes rápidos de anticorpos (IgM e IgG) e testes rápidos de antigénio para o SARS-CoV-2. Para além destes, o farmacêutico pode aconselhar e reencaminhar o utente para serviços prestados por outros profissionais de saúde, que colaboram com a própria farmácia, realizando consultas de nutrição, osteopatia e podologia, bem como, rastreios auditivos.

### **3 → ANÁLISE SWOT**

De acordo com as “Normas Orientadoras” cedidas aos estudantes do MICE, para a realização da unidade curricular “Estágio”, o presente relatório segue o padrão de uma análise SWOT, acrónimo em inglês para *Strengths, Weaknesses, Opportunities* e *Threats* [7]. A análise SWOT é uma técnica de planeamento estratégico, inicialmente desenvolvida por Albert Humphrey, por volta da década de 60, para aplicação em qualquer organização, em contexto de negócios, como suporte para a tomada de decisões, preponderantes na obtenção de melhorias [8].

“Concentre-se nos pontos fortes, reconheça as fraquezas, agarre as oportunidades e proteja-se das ameaças” [9]. Nesta aceção, e de acordo com os pressupostos de uma análise SWOT, doravante, passarei a expor a apreciação da minha prestação no decorrer do estágio em farmácia comunitária, através do enfoque nos pontos fortes, mas não desvalorizando, os pontos fracos, por meio da análise do ambiente interno. Ainda que, não imediatamente controláveis, por meio da análise do ambiente externo, também devem ser consideradas as oportunidades que foram surgindo, bem como, as ameaças identificadas. De forma resumida, o Anexo VI reúne os pontos fortes, os pontos fracos, as oportunidades e as ameaças encontrados.

#### **3.1. Pontos Fortes (*Strengths*)**

##### **3.1.1 Localização, horário de funcionamento e população envolvente**

A localização estratégica da FSM permite o contacto com um vasto leque de utentes com necessidades distintas, pela proximidade a uma diversidade alargada de infraestruturas. Logo de imediato, se encontra uma escola primária, uma igreja, um banco e um centro de análises clínicas. A área circundante é constituída de muitos habitantes locais, utentes habituais da farmácia, mas também de estudantes de instituições de ensino superior, situadas

ali perto, que provém de outras regiões do país. Além disso, existem outros espaços de interesse público (estabelecimentos comerciais, ginásios, instituições privadas de saúde, entre outras) e transportes coletivos, que acabam por atrair também pessoas de outros cantos da cidade de Coimbra. Em simultâneo, o horário alargado de segunda-feira a sábado, sem interrupção para almoço, e ainda, os dias de serviço permanente, permite também aumentar o número potencial de utentes.

No entanto, a FSM apresenta-se, essencialmente, como uma farmácia local, que serve sobretudo utentes fidelizados e habituais da vizinhança, devido à longa data de exercício profissional e simpatia da equipa técnica. Por sua vez, apesar da ampla distribuição etária, a grande fatia dos utentes possui uma idade mais avançada, que está associada a uma maior probabilidade de medicação com regime crónico e, conseqüentemente, maior frequência de idas à farmácia. Nesta faixa etária pode explorar melhor o aconselhamento de suplementos alimentares (essencialmente, para problemas gastrointestinais, dores musculares e articulares e afeções das vias respiratórias), produtos de higiene oral (sobretudo para limpeza de próteses) e dispositivos médicos. Por outro lado, num meio mais rural e em que as pessoas de idade mais avançada vivem muitas vezes solitárias cresce o número de animais de estimação e também, os cuidados com os mesmos. Nesta aceção, pode conhecer melhor os produtos de uso veterinário, bem como a aplicação de medicamentos de uso humano em animais (ex.: alopurinol é indicado na redução da formação de ácido úrico em humanos <sup>[10]</sup>, mas também é usado como adjuvante no tratamento da Leishmaniose canina). E ainda, dado o contexto pandémico, com o gradual desconfinamento viu-se a chegar à farmácia muitos estudantes jovens em que pude sobretudo aplicar conhecimentos acerca de contraceção de emergência e aconselhar suplementos para melhorar a qualidade do sono e diminuir a ansiedade ligeira.

Desta forma, vi a minha aprendizagem mais enriquecida pela oportunidade de atender várias faixas etárias e diferentes classes profissionais, sociais e económicas, que, certamente, proporcionaram o contacto com diferentes situações clínicas e abordagens terapêuticas.

### **3.1.2. Integração na equipa e autonomia**

A longa data de exercício profissional da equipa técnica da FSM, ganha junto da população, uma certa sensação de pertença à própria farmácia. Este ambiente familiar, a simpatia e a “arte de bem receber” por parte das colaboradoras, vinca a confiança que o utente deposita no atendimento prestado. Considero que esta harmonia entre o farmacêutico e o utente, observada por mim ao longo dos vários meses de estágio, me deu

mais segurança, quando me cabia a função de aconselhar algum produto ou simplesmente dispensar um medicamento. A habituação dos próprios utentes com a chegada de novos aprendizes e, conseqüentemente, maior compreensão e tolerância, contribuiu, conjuntamente, para a minha maior desinibição na relação com o utente.

A FSM conta já com a receção de inúmeros estagiários, pelo que a equipa acolhe e se adapta facilmente à integração de novos elementos. A constante disponibilidade demonstrada por toda a parte integrante da equipa, determinou não só a aprendizagem da maioria dos processos envolvidos numa farmácia, mas também desenvolveu em mim, um maior grau de autoconfiança, essencial para um confortável esclarecimento de dúvidas. Tanto, que desde o primeiro dia me incutiram “pergunta sempre que precisares, as vezes que forem precisas”. Assim, pude sentir-me mais integrada na equipa e na dinâmica da farmácia, ao mesmo tempo que abria espaço ao ganho de mais conhecimentos, fundamentais à minha evolução como futura profissional farmacêutica. Assim, pude adquirir as competências necessárias, que me foram dando liberdade, para a realização completa e autónoma das mais variadas tarefas. Não obstante, qualquer colaboradora demonstrou sempre especial atenção na advertência de possíveis falhas, do mesmo modo que valorizou atividades bem-sucedidas, o que levou ao aperfeiçoamento das tarefas que ia realizando.

Sobretudo, aprendi que para o sucesso de um grupo de trabalho em contexto empresarial/institucional, o exímio sentido de responsabilidade, profissionalismo e rigor, devem andar de mãos dadas com o respeito, espírito de ajuda, humildade, boa disposição e amizade. Todos estes fatores positivos contribuíram para o meu autoconhecimento na relação com os outros, na medida em que hoje, me sinto mais preparada para o ingresso em futuras equipas profissionais.

### **3.1.3. Estruturação do plano de estágio – do *back office* ao *front office***

Aprendi que para um atendimento de excelência há uma série de passos que o precedem que têm de ser realizados e interiorizados. A fase inicial focou-se em toda a dinâmica de *back office* em que pude rececionar encomendas e fazer a sua verificação, fazer a gestão de produtos reservados pagos e não pagos, contactar com a forma como os medicamentos se encontravam armazenados (por forma farmacêutica, por ordem alfabética e por ordem de dosagem), bem como, arrumar os produtos e fazer a gestão de *stocks* e prazos de validade de acordo com o método *First Expired, First Out*. O facto de não existir *robot* na FSM ajudou a memorizar mais facilmente os princípios ativos e respetivos nomes comerciais. Estas funções desempenhadas foram cruciais para uma melhor prontidão no



aconselhamento, durante o atendimento ao utente. Considero ainda, que foi essencial a tomada do sentido de responsabilidade quanto aos telefonemas entre outras farmácias, armazenistas e utentes. Cada assunto tratado por telefone era de imediato comunicado às restantes colegas para que não houvesse esquecimentos e para reunir a opinião de todas de forma a resolver melhor cada problema que ia surgindo. Numa fase posterior, tomei conhecimento do local de armazenamento de cada “Documento de Psicotrónicos”, dos talões de complementaridade dos organismos de participação e das receitas manuais, bem como, observei a conferência do receituário. Posteriormente, aos poucos fui interiorizando a forma como os lineares estavam organizados na área de *front office*,

Sem dúvida que as tarefas mencionadas preenchem grande parte do trabalho numa farmácia pelo que é essencial fazê-las acima de tudo para as perceber, para que o trabalho de *front office* seja mais eficaz. Cada vez mais o sucesso das farmácias também depende da boa gestão realizada atrás do balcão, por isso é importante adquirir todo o conhecimento e estratégias que seguram a satisfação do cliente e a boa sustentabilidade económica de uma farmácia.

#### **3.1.4. Serviços disponibilizados**

Tal como mencionado acima, atualmente, há uma crescente versatilidade dos serviços disponibilizados, o que revela cada vez mais o papel das farmácias comunitárias na sociedade, promovendo a saúde dos cidadãos como um todo e não apenas focando na dispensa de medicamentos. Nesta aceção, foi-me dada liberdade para um primeiro contacto com o público, através da medição da pressão arterial, serviço que permitiu conquistar mais rapidamente a confiança dos utentes habituais. Por outro lado, dado o contexto pandémico outros serviços na farmácia mereceram maior atenção, pelo que tive oportunidade de realizar o teste rápido de anticorpos (IgM e IgG) e agendar e recolher os dados dos utentes para a realização do teste rápido de antigénio para o SARS-CoV-2 (Anexo V). Aqui, destaco o esforço dos farmacêuticos em aprender a executar o teste rápido de antigénio, um serviço farmacêutico inovador, e se disponibilizarem a testar cada vez mais cidadãos, o que tem contribuído de forma crucial para interromper a cadeia de transmissão da COVID-19. E ainda, me coube a função de preparar alguns pedidos para o serviço de apoio ao domicílio, como pude acompanhar as colegas farmacêuticas neste serviço.

### **3.1.5. Realização prévia de um estágio de verão**

O facto de ter realizado anteriormente um estágio de verão de 140 h numa outra farmácia, também integrada num grupo de farmácias e sem a utilização de *robot*, com armazenamento de medicamentos em gaveta, deu a possibilidade de me familiarizar mais rapidamente com a forma de trabalhar da FSM. Para além de ter armazenado os produtos no local correto, também procedi à receção de encomendas e respetiva verificação das embalagens, prazos de validade e cálculo do preço de venda ao público (PVP) na farmácia anterior, utilizando o *software* Sifarma 2000<sup>®</sup>, o mesmo utilizado na FSM. Desta forma, estas tarefas foram de fácil execução para mim logo no início do estágio na FSM.

### **3.1.6. Dualidade do sistema informático**

Considero que o facto de ter trabalho com duas versões do sistema informático na FSM, Sifarma 2000<sup>®</sup> e o Novo Módulo de Atendimento, me enriqueceu muito pela positiva e fez com que não estivesse focada em funções memorizadas. Houve uma preferência pela utilização do Novo Módulo de Atendimento, já que este permite fazer a dispensa de medicamentos e outros produtos para vários utentes associados a um mesmo atendimento, gerir melhor reservas pagas, a qualquer momento do atendimento consegue-se voltar para trás para fazer alterações (não é necessário abater vendas e refazê-las novamente), entre outras vantagens, comparando com o Sifarma 2000<sup>®</sup>. Apesar disso, o Novo Módulo de Atendimento é um sistema que ainda está a ser implementado e como tal necessita de atingir uma adaptação total ao seu uso. No entanto, a dualidade do sistema informático foi particularmente importante numa farmácia com bastantes utentes fidelizados, pois grande parte deles queriam aviar receitas, mas não tinham conhecimento acerca de quais os laboratórios que costumavam levar. Assim, consultando o sistema mais antigo, o Sifarma 2000<sup>®</sup>, poderia consultar quais os laboratórios anteriormente dispensados para um utente específico. O histórico de cada utente do Sifarma 2000<sup>®</sup> não tinha sido transferido para o histórico do Novo Módulo de Atendimento.

## **3.2. Pontos Fracos (*Weaknesses*)**

### **3.2.1. Prescrição por DCI e respetivo nome comercial**

Durante o curso, o ensino é centrado na aprendizagem dos princípios ativos e respetivos mecanismos de ação, sem dar grande importância aos respetivos nomes comerciais. Entende-se essa abordagem de ensino, já que permite focar a atenção no agente

responsável pela ação farmacológica e também porque desde 2012, a prescrição médica é realizada por Denominação Comum Internacional (DCI), dando uma maior flexibilidade de escolha para o utente <sup>[11]</sup>. Ora, inicialmente esta foi uma barreira enfrentada por mim enquanto estagiária, pois possuía um grande desconhecimento acerca da associação entre o princípio ativo e respetivo nome comercial. Alguns utentes fidelizados chegavam à farmácia e imploravam por vendas suspensas, indicando muitas vezes apenas o nome comercial e por vezes dito de forma errada, o que aumentada a demora no atendimento, por tentar perceber qual seria de facto o medicamento pretendido. No entanto, e dados os seis meses de estágio, esta dificuldade foi ficando cada vez menor com a realização de tarefas como a receção de encomendas e atendimento ao público. Para além disso, a maior liberdade de escolha entre o nome comercial e os vários genéricos pode ser desvantajosa, na medida em que os utentes muitas vezes decoram o aspeto das embalagens, sem tomar atenção à designação do princípio ativo, podendo resultar em duplicação da terapêutica (exemplos em que o utente toma simultaneamente o medicamento de marca e o genérico ou dois genéricos diferentes).

### **3.2.2. Preparação de medicamentos manipulados**

A preparação de medicamentos manipulados é um serviço disponibilizado em farmácia comunitária, mas que é cada vez menos comum, dado o desenvolvimento da Indústria Farmacêutica. Apesar de não ter contactado muito com este serviço, pude numa fase inicial observar e posteriormente auxiliar na preparação de uma pomada de vaselina contendo enxofre a 6% para aplicação tópica em lesões resultantes de Escabiose (Sarna) e uma solução oral de propranolol (5 mg/ml) para uma criança. Estas preparações permitiram-me aplicar em contexto prático os conhecimentos adquiridos na unidade curricular de farmácia galénica, particularmente o uso do aparelho TOPITEC<sup>®</sup> e a aplicação de técnicas de pulverização e acondicionamento. Relembrei também que o cálculo do PVP se obtém com base no valor dos honorários da preparação, das matérias-primas e dos materiais de embalagem. A ficha de preparação do manipulado era armazenada em *dossier* juntamente com a cópia da respetiva receita médica e o rótulo devidamente preenchido. E ainda, tive oportunidade de realizar a preparação extemporânea de um antibiótico em particular, o Clamoxyl<sup>®</sup>, que é comercializado na forma de pó liofilizado, mas aquando da sua administração, é requerida a adição de água purificada para se obter o mesmo medicamento na forma de suspensão oral.

### 3.2.3. Stocks reduzidos

Cada vez mais as farmácias têm que racionalizar e gerir melhor os seus *stocks*, para não ocorrerem quebras desnecessárias, com conseqüentes perdas económicas. De facto, esta perspetiva leva a que se defina um número mínimo e máximo de embalagens para um certo medicamento ou produto de saúde, conforme a sua rotatividade, para se poder equilibrar a oferta com a procura por parte dos utentes. No entanto, existem cada vez mais laboratórios a produzir o mesmo princípio ativo, pelo que aumenta a probabilidade de um determinado utente pedir um medicamento de um laboratório específico, que pode não se encontrar na farmácia. Apesar disso, na maior parte das vezes conseguia-se fazer uma encomenda instantânea e o medicamento chegava em algumas horas à farmácia, não excluindo que alguns utentes mostravam algum desagrado por terem que esperar ou porque precisavam do medicamento no momento. Por outro lado, devido à maior quantidade de embalagens receitadas pelo médico, dado a inacessibilidade a consultas médicas em tempos de pandemia, havia uma tendência para querer levar um maior número de embalagens relativamente ao *stock* estipulado, especialmente de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Ora, para além dos *stocks* se encontrarem estipulados de acordo com a rotatividade dos medicamentos antes do período pandémico, foi publicada a Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro que define um número máximo de 2 embalagens ou 4 embalagens (no caso de embalagem unitária) do mesmo medicamento a serem dispensadas por utente, por receita e por mês, salvo devida justificação <sup>[12]</sup>. No entanto, os *stocks* reduzidos foram sendo ajustados às necessidades dos utentes, durante o decorrer do estágio, para que a falta de medicamentos não compromettesse os próximos atendimentos. Esta atualização permitiu mostrar empatia e cuidado com o utente, aumentando a sua fidelização.

### 3.2.4. Produtos de dermofarmácia e puericultura

Como já referido, e à semelhança de outras farmácias locais, a grande fatia dos utentes da FSM possuía uma idade mais avançada, que está associada a uma maior probabilidade de medicação com regime crónico. Os idosos normalmente inserem-se num nível socioeconómico mais baixo, pelo que acabam por focar os seus recursos financeiros limitados em medicamentos, não investindo tanto em outros produtos de saúde e bem-estar. Estes produtos, são geralmente associados a quem possuem um nível socioeconómico mais elevado. Por outro lado, se outrora as farmácias possuíam a venda exclusiva de produtos de saúde e bem-estar, nomeadamente, produtos de dermofarmácia e puericultura,

atualmente outros estabelecimentos comerciais também podem usufruir dos lucros da sua venda, aumentando a competitividade. Tal como muitas outras farmácias que são afetadas pelo fator concorrência, a FSM não é reconhecida pela venda de um vasto leque destes produtos, pelo que enfraquece a sua procura por parte dos clientes e, conseqüentemente, o seu aconselhamento. Em suma, a idade avançada dos utentes e os estabelecimentos concorrentes constituíram um ponto fraco, na medida em que não pude explorar largamente o aconselhamento nas áreas da dermofarmácia e puericultura.

### **3.3. Oportunidades (*Opportunities*)**

#### **3.3.1. Novas estratégias face ao contexto de pandemia**

Dado o atual contexto pandémico do país e do mundo, as farmácias viram-se coagidas a adaptar as suas valências às novas necessidades da população, sem comprometer a qualidade dos seus serviços. Neste sentido, destaco a importância do serviço de apoio ao domicílio e a possibilidade da dispensa de medicamentos hospitalares em farmácia, a utentes em regime de ambulatório. O serviço de apoio ao domicílio, tornou-se uma ajuda importantíssima para muitos utentes, que se encontravam em isolamento profilático ou infetados pelo SARS-CoV-2 e necessitavam, muitas vezes, de entrega de medicamentos/produtos de saúde em suas casas. Alguns destes utentes reportavam a família a viver longe, sem possibilidade de lhes prestar este auxílio.

O Ministério da Saúde emitiu o Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril, que “determina as medidas de carácter excecional e temporário de fornecimento de medicamentos dispensados por farmácia hospitalar em regime de ambulatório, a pedido do utente, através da dispensa em farmácia comunitária ou da entrega dos medicamentos no domicílio”. A intervenção das farmácias comunitárias num serviço de proximidade, articulado com os Serviços Farmacêuticos Hospitalares, surge como meio para o fornecimento de medicamentos de dispensa hospitalar, ao mesmo tempo que diminui as deslocações dos utentes a hospitais. Portanto, entende-se que esta medida teve como principal objetivo evitar deslocações que pudessem potenciar o contacto com aglomerados de pessoas e, assim proteger a população da exposição ao vírus <sup>[13]</sup>. Este novo serviço que já algum tempo vem sendo debatido, ganha agora uma importância primordial. Sem dúvida, que o serviço de dispensa de medicamentos hospitalares foi uma oportunidade única de alargar os meus conhecimentos. Para além de ter contactado pela primeira vez com o Sifarma Clínico®, plataforma onde se realiza o registo da dispensa do medicamento hospitalar, pude deparar-me com princípios ativos não dispensados habitualmente em farmácia comunitária (ex.:

tamoxifeno, golimumab, anastrozol, entre outros). E mais importante, pude aprimorar o meu sentido de responsabilidade ao estar atenta a novos sinais e sintomas indicadores de agravamento da doença e a interações medicamentosas ou efeitos não desejáveis recorrentes do uso do medicamento.

### **3.3.2. Formações internas**

Tal como outra área da ciência, entende-se que a área farmacêutica tenha que estar permanentemente atualizada de forma a dar resposta às necessidades emergentes dos utentes da farmácia. É notória a evolução da ciência e tecnologia, que transmite para o mercado novos produtos que merecem a atenção e aprendizagem das suas potencialidades por parte do farmacêutico. Neste sentido, fiquei agradavelmente surpreendida pela diversidade de formações complementares a que os farmacêuticos podem ter acesso para aprender mais. Ainda que apenas enquanto estagiária, ao longo do estágio tive oportunidade de assistir a formações pós-laborais *online* e na própria farmácia que me deram uma perspetiva enriquecedora face aos novos produtos que têm chegado ao mercado, bem como a desafios atuais na população. Pude assistir a formações da Perrigo®, Aboca®, Fresenius®, Aveeno®, Babe®, entre outros, e aprender mais sobre endometriose, que com certeza completaram a minha aquisição de conhecimentos e facilitaram o aconselhamento ao utente.

## **3.4. Ameaças (*Threats*)**

### **3.4.1. COVID-19**

Se por um lado a pandemia trouxe algumas oportunidades à farmácia e aos farmacêuticos, por outro não deixou de ser uma ameaça. Apesar de adotar medidas preventivas, como o uso de máscara e desinfeção das mãos, o contacto com os utentes na medição da pressão arterial e a convivência com a restante equipa, em conjunto com o facto de não ter sido vacinada, deixava-me sempre em estado de alerta e com algum receio de poder ficar infetada. Foi real o meu descontentamento quanto ao facto de os estagiários em farmácia comunitária não terem usufruído do acesso a vacinação contra a COVID-19. Tal como outros estagiários na área da saúde, os estagiários em farmácia têm um papel preponderante na prestação de cuidados diretos ao doente, para além de que os farmacêuticos na mesma altura já tinham sido vacinados. Não se entende esta diferenciação que apenas contribuiu para a revolta e aumento da ansiedade de quem iniciava os seus estágios em farmácia comunitária. Para além do mais, foi notória a dificuldade em comunicar com os utentes pela presença de barreiras físicas como as máscaras e o postigo. E

finalmente, aos poucos se ia notando a diminuição da capacidade económica por aqueles que perderam os seus empregos, em que havia cada vez mais um foco dos escassos recursos financeiros para a medicação essencial, e o descarte da preferência por produtos de saúde e bem-estar. Situação inevitável, mas que dificultou a flexibilidade no aconselhamento de suplementos alimentares, MNSRM, entre outros.

### **3.4.2. Medicamentos esgotados**

Ao longo do período de estágio, algumas foram as vezes em que o utente chegava e simplesmente não havia o produto que ele pretendia. Esta situação, torna-se particularmente mais grave, quando se trata de medicamentos essenciais para o tratamento de certas doenças ou que exigem um uso crónico. Mais ainda, quando o utente em questão está muitíssimo habituado ao medicamento que se encontra esgotado, oferecendo resistência à mudança para outro laboratório, e, sobretudo, perante a inexistência de alternativas. A problemática dos medicamentos esgotados levanta um enorme descontentamento por parte do utente e leva à falta de credibilidade no próprio farmacêutico. A realidade económica do país leva as distribuidoras farmacêuticas a exportar para mercados mais atrativos, o que leva, conseqüentemente, ao ineficiente abastecimento de medicamentos às farmácias portuguesas. Contudo, torna-se complexo e inoportuno explicar que a falha no fornecimento de certos medicamentos depende de razões alheias à farmácia.

A situação pandémica veio trazer muitos pontos negativos para a sociedade, incluindo-se o aumento da ansiedade e insónia, pelo que passaram a ser cada vez mais as receitas com medicação para este fim. Neste contexto, recordo que o medicamento genérico diazepam, nas dosagens de 5 mg e de 10 mg, em embalagem de 60 comprimidos, esteve temporariamente indisponível a nível nacional. À data encontrava-se disponível a opção do nome comercial Valium<sup>®</sup>, nas mesmas dosagens, mas apenas em embalagem de 25 comprimidos. Acontecia que o utente se dirigia à farmácia, com um receituário para levantar a embalagem de 60 comprimidos, mas estava esgotada, não sendo possível substituir pela embalagem de 25 comprimidos. A falta deste medicamento, aliado à dificuldade de obter uma consulta médica em tempos de pandemia, deixava as pessoas completamente frustradas, por verem neste medicamento uma solução para a sua ansiedade.

Em suma, considero que a ocorrência de medicamentos esgotados constituiu um fator de insegurança no decorrer dos atendimentos ao utente que realizei. Ao mesmo tempo, revelou-se uma oportunidade para mim, na medida em que ao contactar com a

insatisfação do público, desenvolvi estratégias para direcionar o meu discurso, por forma a amenizar a comunicação entre farmacêutico e utente.

### **3.4.3. Lacunas na prescrição da receita eletrónica**

Um dos pontos que melhor caracteriza a boa organização e gestão de uma farmácia é associação de um determinado código numérico ao respetivo medicamento ou produto de saúde e bem-estar. Porém, durante o decorrer do estágio pude deparar-me com a alteração do código de MSRM, em particular o Zomarist<sup>®</sup>, que foi prescrito por nome comercial, mas o código antigo passado pelo sistema informático do médico, não coincidia com o código das novas embalagens disponíveis na farmácia, inviabilizando a sua leitura e comparticipação. O código antigo deixou de estar sujeito a comparticipação. Outro ponto bastante desagradável prende-se com a indicação na receita eletrónica de um preço mínimo bastante mais baixo para o medicamento, que não corresponde ao preço dos medicamentos genéricos e de marca que existem nas farmácias ou nos armazéns disponíveis. Pontualmente, alguns utentes solicitavam o medicamento genérico mais barato, que esperavam ter o preço indicado na receita, mas na realidade, o preço do medicamento genérico mais barato disponível na farmácia ou armazéns era superior. Finalmente, e com maior regularidade, acontece existirem medicamentos esgotados no sistema informático dos médicos, que ainda se encontram disponíveis em algumas farmácias comunitárias (aquelas com *stocks* maiores) e, vice-versa. Existem medicamentos esgotados em farmácia comunitária que aparecem como disponíveis no sistema informático dos médicos.

Considero que deverá haver melhorias na atualização dos sistemas informáticos, para que o utente não tenha que voltar a recorrer a uma consulta médica, ficando com o medicamento por aviar, nem que fique com dúvidas quanto ao preço mínimo dos medicamentos. Situações deste tipo levantam desconfiança por parte do utente e descredibilizam a posição do farmacêutico.

## **4 - CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Finalizado o estágio em farmácia comunitária, posso concluir que esta etapa foi de extrema importância para poder aplicar e consolidar os conceitos teóricos anteriormente abordados durante o curso, agora em contexto real, bem como reter muitos outros conhecimentos, que só o contacto com a realidade de farmácia comunitária poderia fornecer. Considero que a integração numa equipa de excelência me permitiu evoluir sem medos e aceitar melhor os desafios propostos que serão decerto aqueles que acompanharão



o meu futuro. Para além de ter crescido intelectualmente e profissionalmente, os ensinamentos a nível pessoal são aqueles que mais me surpreenderam, pois, o companheirismo, a amizade, a compreensão para com o outro, a humildade, a noção de trabalho em equipa e o respeito independentemente da hierarquização profissional, fizeram-me ficar confortável quanto ao ingresso em futuras equipas de trabalho. Depois deste percurso, sinto-me verdadeiramente mais preparada e confiante como futura farmacêutica.

Após ter percebido o papel do farmacêutico na comunidade, todo o seu esforço para atender às mais diversas necessidades dos utentes mesmo em período pandémico, entusiasmo para manter uma formação contínua de modo a informar e aconselhar cada vez melhor os utentes, prestar os mais diversos serviços, entre muitas outras valências, faz-me querer enaltecer cada vez mais a profissão farmacêutica e dar o devido valor.

## REFERÊNCIAS

1. PITA, J.R. – Épocas da farmácia em Portugal e na Europa: sinopse histórica [Acedido a 8 de abril, 2021]. Disponível em: <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/46449/1/EpocasFarmacia.pdf>
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – A Farmácia Comunitária [Acedido a 7 de abril, 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Um Compromisso para a saúde: o Valor do Farmacêutico [Acedido a 8 de abril, 2021]. Disponível em: <http://www.valordofarmaceutico.com>
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Decreto-Lei nº 75/2016, de 8 de novembro. Diário da República. Série I, nº214/2016, p. 3930-3944 [Acedido a 17 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/home/-/dre/75688299/details/maximized>
5. Ordem dos Farmacêuticos - Boas Práticas de Farmácia Comunitária [Acedido a 17 de abril de 2021]. Disponível em: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma\\_geral\\_sobre\\_as\\_infraestruturas\\_e\\_equipamentos\\_20240917255ab147e12498f.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e_equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf)
6. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Portaria nº1429/2007, de 2 de novembro. Diário da República. Série I, nº211/2007, p. 7993 – 7993 [Acedido a 18 de abril de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/pesquisa/-/search/629418/details/maximized>
7. RENAULT, V. - SWOT Analysis: *Strengths, Weaknesses, Opportunities, and Threats* [Acedido a 11 de abril de 2021]. Disponível em: <https://ctb.ku.edu/en/table-of-contents/assessment/assessing-community-needs-and-resources/swot-analysis/main>
8. SEARCHCIO – SWOT Analysis (*strengths, weaknesses, opportunities, and threats analysis*). [Acedido a 11 de abril de 2021]. Disponível em: <https://searchcio.techtarget.com/definition/SWOT-analysis-strengths-weaknesses-opportunities-and-threats-analysis>
9. TZU, S. – A Arte da Guerra [Acedido a 12 de abril, 2021]. Disponível em: <https://avaliarabiblioteca.webnode.com.pt/>
10. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Zyloric®. [Acedido a 29 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

11. INFARMED - Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde [Acedido a 27 de junho de 2021]. Disponível em: [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas\\_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispenza/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790)
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE – Portaria n.º 284-A/2016 de 4 de novembro. Diário da República. Série I, n.º 212/2016, p. 3908-(2) a 3908-(11) [Acedido a 29 de junho de 2021]. Disponível em: <https://dre.pt/web/guest/pesquisa/-/search/75660778/details/normal?!=I>
13. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – Despacho n.º 4270-C/2020, de 7 de abril de 2020. Diário da República. Série 2, n.º 69, p.182 [Acedido a 21 de abril de 2021]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/saude-regula-dispenza-de-medicamentos-hospitalares-nas-farmacias-comunitarias/>
14. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Differin® 1 mg/g creme. [Acedido a 21 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
15. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Laevolac® 666,7 mg/ml xarope [Acedido a 30 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
16. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Daflon® 500 mg comprimidos [Acedido a 30 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
17. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Faktu® 50 mg/g + 10 mg/g pomada retal [Acedido a 30 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
18. INFARMED, I.P. - Resumo das Características do Medicamento Bisoprolol 5 mg. [Acedido a 29 de junho de 2021]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

## **ANEXOS**

### **Anexo I. Funções desempenhadas**

- ✓ Conferência, receção e armazenamento de encomendas;
- ✓ Gestão de reservas pagas e não pagas para clientes;
- ✓ Controlo dos prazos de validade e confirmação de *stocks*;
- ✓ Dispensa de MSRM e outros produtos farmacêuticos;
- ✓ Aconselhamento de MNSRM, suplementos alimentares, dispositivos médicos, produtos de uso veterinário, produtos de higiene oral, produtos cosméticos e de higiene corporal;
- ✓ Avaliação atenta de prescrições médicas;
- ✓ Observação da dispensa de medicamentos hospitalares;
- ✓ Determinação da pressão arterial;
- ✓ Auxílio na preparação de medicamentos manipulados;
- ✓ Preparações extemporâneas;
- ✓ Recolha de medicamentos fora da validade e respetivas embalagens para posterior preparação do contentor da ValorMed, a fim do tratamento correto dos resíduos;
- ✓ Recolha de radiografias antigas, uma medida de proteção ambiental, mas que também pretende ajudar financeiramente quem precisa com o dinheiro obtido da venda da prata obtida dessas radiografias;
- ✓ Realização do teste rápido de anticorpos (IgM e IgG) para SARS-CoV-2;
- ✓ Promoção da literacia em saúde, especialmente na cedência de autotestes para SARS-CoV-2 e a pessoas já vacinadas, alertando para a manutenção de medidas de prevenção de contágio.

## **Anexo II. Casos práticos**

### Caso prático 1

Uma jovem com cerca de 18 anos dirige-se à farmácia e de seguida baixando a máscara mostra a sua pele da face com eritema. Refere ainda que tinha estado na esplanada ao sol com amigos e não entendia porque ficou com a pele com sensação de “arder”. Ao pensar que o creme Differin<sup>®</sup>, comprado anteriormente na farmácia, poderia ter causado uma reação alérgica, trouxe também a sua embalagem para me questionar. De facto, o creme Differin<sup>®</sup> contém 0,1% de adapaleno, um composto usado no tratamento cutâneo da acne vulgaris, mas que apresenta a desvantagem de ser fotossensibilizante <sup>[14]</sup>. Como tal, o aconselhamento à utente foi dirigido no sentido de relembrar a aplicação do Differin<sup>®</sup> apenas à noite, evitar exposição solar, proceder à aplicação de um protetor solar de rosto, nomeadamente o ANTHELIOS FLUÍDO INVISÍVEL SPF50+ da La Roche-Posay<sup>®</sup>, que é indicado para pele sensível e não contém perfume. E também, o aconselhamento de um creme que pudesse hidratar e aliviar a sensação de ardor e a vermelhidão visível, como o TOLERIANE ULTRA FLUIDO da La Roche-Posay<sup>®</sup>, que é indicado para pele alérgica ou ultra-sensível e não contém perfume. A posologia indicada para o creme foi a aplicação diária de manhã no rosto e no pescoço e, para o protetor solar, foi a aplicação depois do creme e antes da exposição solar de manhã e ir reaplicando frequentemente ao longo do dia para manter a proteção. Informei ainda que deveria consultar o seu médico, pois poderia ter que interromper temporariamente o tratamento até a pele recuperar. Não deveria interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

### Caso prático 2

Um jovem adulto com cerca de 30 anos dirige-se à farmácia reportando dor de garganta intensa e dificuldade para engolir, questionando de seguida se havia algumas pastilhas que lhe pudessem aliviar a dor. Tendo estes dados, o atendimento foi direcionado no sentido de perceber se poderia haver outros sintomas sugestivos de infeção por SARS-CoV-2. Perguntei se tinha tosse, falta de ar, perda de olfato ou paladar, ao qual o utente respondeu que apenas lhe doía a garganta. De seguida, expliquei ao utente que haveria a possibilidade de realizar um teste rápido para detetar o antígeno de Estreptococos A (um agente patogénico muitas vezes associado a infeções da faringe e amígdalas) para percebermos se ele teria que recorrer a um médico ou apenas tratar os sintomas por aconselhamento na farmácia, ao qual o utente se mostrou interessado em realizar o teste. De facto, ao utilizar o teste cassete NADAL<sup>®</sup> Strep A, um método imunocromatográfico

para a determinação qualitativa rápida do antígeno de Estreptococos do grupo A, através da colheita de secreção orofaríngea, é possível perceber se se trata de uma infecção bacteriana ou viral (mais comum). Nem todas as infecções respiratórias são provocadas por Estreptococos do grupo A, mas este é um dos principais agentes patogênicos. Após realização do teste, o resultado deu negativo. De seguida, questionei se tinha algum problema de saúde, se fazia outra medicação e se já alguma vez tinha tomado ibuprofeno, ao qual o utente respondeu que era saudável e já tinha tomado ibuprofeno. Desta forma, possivelmente o utente teria uma infecção viral, pelo que lhe aconselhei a toma de ibuprofeno 400 mg em comprimido (8 em 8h, após as refeições), caso viesse a ter febre e dores no corpo, para além de ajudar na dor e inflamação da garganta. Se as dores perdurassem por mais de 7 dias e/ou a febre por mais de 3 dias, deveria consultar um médico. Para além disso, também, aconselhei umas pastilhas com álcool diclorobenzílico e amilmetacresol, que têm uma ação desinfetante e que vai ao encontro da preferência do utente, mas sem anti-inflamatório, porque já ia tomar ibuprofeno. E por último, levou Velvita C<sup>®</sup> (1 comprimido efervescente por dia, diluído em água) que contém vitamina C, indispensável no reforço do sistema imunitário e que previne e alivia infecções virais e bacterianas.

Sem dúvida que o papel do farmacêutico neste caso prático foi preponderante, na medida em que especialmente nesta época pandémica verificou-se uma dificuldade em obter consultas médicas. Não se tratando de uma infecção bacteriana não houve necessidade de antibiótico, que tem de ser prescrito por um médico. Por conseguinte, possivelmente reduziu-se a toma desnecessária de medicação e a resistência a antibióticos.

### Caso prático 3

Uma utente com cerca de 60 anos aparece na farmácia um pouco aflita relatando que há muito tempo não tinha hemorroidas, mas que agora até tinham “saído para fora” e que sente alguma dor e desconforto. Pede por favor algo que a alivie, um creme ou uma pomada. De imediato pergunto se tem tido algum distúrbio intestinal, seja diarreia ou obstipação, pois poderá ter influência na progressão da hemorroida. A senhora refere que não tem problemas de saúde, mas que tem períodos de obstipação recorrentes, mas nunca tinha experimentado nenhum produto para o efeito. Desta forma, o atendimento foi dirigido no sentido de lhe aconselhar o xarope Laevolac<sup>®</sup> 666,7 mg/ml, que contém lactulose, um laxante osmótico, que chama água ao intestino, tornando as fezes mais moles. A posologia recomendada foi a toma de 1 colher de sopa de xarope (corresponde a 15 ml) diluída num copo de água, duas vezes por dia, uma antes do pequeno-almoço e outra antes do almoço [15]. Para além disso, aconselhei o Daflon<sup>®</sup>, um suplemento alimentar que contém diosmina e

hesperidina, que são flavonoides com ação venotónica e venoprotetora. Para o tratamento sintomático da crise hemorroidária a sua posologia seria: 2 comprimidos ao pequeno-almoço, almoço e jantar durante os primeiros 4 dias; 2 comprimidos ao pequeno-almoço e jantar nos 3 dias seguintes; acabar a embalagem com 2 comprimidos por dia <sup>[16]</sup>. A senhora levou ainda a pomada retal Faktu<sup>®</sup>, que contém policresuleno e cinchocaína. O policresuleno é um ácido orgânico e atua como hemostático local, ao coagular as proteínas sanguíneas, antisséptico, impedindo infeções secundárias na zona lesada, e adstringente, impedindo o aparecimento de exsudação, frequentemente associado a hemorroidas. A cinchocaína é um anestésico local tendo ação na diminuição da dor. Deveria aplicar a pomada retal 2 a 3 vezes por dia, sobre as lesões, após defecação e lavagem cuidada da área afetada com respetiva secagem. Não deveria aplicar a pomada por mais de 7 dias e se os sintomas persistissem deveria consultar um médico após esse período <sup>[17]</sup>. Finalmente, como medidas não farmacológicas aconselhei uma dieta rica em fibras (pão integral, fruta como ameixa, kiwi, laranja e legumes) evitando comidas picantes e muito condimentadas, ingestão de líquidos (preferência pela água), exercício físico (caminhadas e não permanecer muito tempo sentada) e hábitos intestinais (sempre à mesma hora, sem pressas, evitar esforço defecatório e não ignorar o reflexo de defecação).

#### Caso Prático 4

Uma utente habitual, chega indignada à farmácia queixando-se que a mãe, já com uma idade avançada apareceu com prurido geral no corpo, tendo até dificuldade em se coçar, devido a se encontrar acamada, provocando bastante incómodo. Tendo em consideração a descrição da utente, dirigi o meu discurso no sentido de perceber se a sua mãe possuía episódios anteriores de alergias a alimentos ou se tinha começado a tomar algum medicamento novo e há quanto tempo tinha iniciado o prurido. Depois de alguma reflexão, a utente revela que a sua mãe tinha começado a tomar há seis dias, um genérico do bisoprolol 5 mg, que coincidiu com o aparecimento dos sintomas. De imediato, pedi auxílio às colegas farmacêuticas e de facto percebemos que a senhora tomava anteriormente o Concor<sup>®</sup> 5 mg e tinha passado a tomar o seu genérico. De seguida, como a utente possuía a receita, dispensei de novo o Concor<sup>®</sup> 5 mg e aconselhei a sua toma em vez do genérico. Passados 2 dias ligaram para a utente para perceber qual tinha sido a evolução dos sintomas, e ficaram a saber que estava tudo bem e o prurido tinha desaparecido. Na verdade, está descrito que o bisoprolol pode causar efeitos indesejáveis como prurido, rubor, erupção cutânea, entre outros <sup>[18]</sup>.

De acordo com toda a situação, percebemos que na verdade poderia ter-se tratado de uma reação adversa e, portanto, pude observar o procedimento de notificação da reação adversa, para profissionais de saúde, pelo Portal RAM do Infarmed (Anexo III).



## Anexo III. Sítio da Internet para notificação de reação adversa, por profissionais de saúde



### Reações Adversas

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar "Outra Reação".

Outra Reação

#### Reação Adversa

Descrição da RAM (de preferência em inglês se for optar por colocar os termos do dicionário médico MedDRA)\*

Evolução da Reação\*

Critérios de Gravidade

Data de Início

Data de Fim

Duração da Reação

Causalidade

Tratamento da reação adversa

### Medicamentos

Preencha o medicamento que suspeite ter causado a reação. Se for mais do que um, adicione "Outro Medicamento". Sempre que possível, preencha com o Nome Comercial e o máximo de informação que tiver disponível. Se a doente se encontrava grávida quando utilizou o medicamento p.f. consulte e preencha o campo "Outras informações".

Outro Medicamento

#### Medicamento

Medicamento\*

Lote

Tipo de Autorização

Posologia

Data de Início

Data de Fim

Via de Administração

Dosagem

Forma Farmacêutica

Medida Tomada

Indicação Terapêutica

## Doente

Iniciais

Sexo

Masculino

Feminino

Data de Nascimento

Idade à Data da RAM

Peso (kg)

Altura (cm)

## Notificador

Nome Próprio\*

Apelido(s)\*

Concelho\*

Local de Trabalho\*

Farmácia

Hospital

Local de Venda MNSRM

Centro de Saúde/USF

Outro

Código Postal

Localidade

Qualificação\*

Email\*

Telefone/Telemóvel

Nº Carteira/Cédula Profissional

## Outras Informações

Medicamento Concomitante

Ocorreu Erro de Medicação?

Preencha com outras informações relevantes, tais como:

- Via de administração se não especificada anteriormente;
- História clínica e farmacológica;
- Alergias conhecidas;
- Resultados de exames e análises relacionados com a reação adversa;
- Informação sobre recorrência ou não de reação adversa com a reintrodução do medicamento;
- Se suspeita que a reação adversa resultou de interação com outros medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares (para emagrecimento, para desportistas, vitaminas, etc.);
- Se exposição na gravidez p.f. refira se a reação ocorreu no bebé, na mãe ou em ambos; o tempo de gestação à data da toma, outros medicamentos usados durante a gravidez, informação de gravidezes anteriores, datas de ecografias e resultado das mesmas; após o parto refira também o tempo de gestação e informações do bebé, como peso, índice APGAR e eventuais problemas detetados.

Outras informações

+ Adicionar documento

## Anexo IV. Interação através das redes sociais pela Farmácia São Martinho

Farmácia São Martinho  
25 de fevereiro · 🌐



Serviço Nacional de Saúde  
25 de fevereiro · 🌐

Saiba o que fazer se tiver algum destes sintomas. 📢 Cuide de si, cuide de todos! #Saúde #SNS #DGS #COVID19PT #UmconselhodaDGS Direção-Geral da Saúde

Farmácia São Martinho  
14 de fevereiro · 🌐

Amar é proteger! ❤️



Serviço Nacional de Saúde  
14 de fevereiro · 🌐

Este ano, o amor é vivido de forma diferente. Amar é proteger. Viva o dia dos namorados em casa e protegido. ❤️ #Saúde #SNS #Amor #DitadosNamorados

35

Farmácia São Martinho  
4 de fevereiro · 🌐

A ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL PODE PREVENIR O CANCRO  
DIA MUNDIAL DE LUTA CONTRA DO CANCRO | 4 FEV



Direção-Geral da Saúde  
4 de fevereiro · 🌐

👉 Hoje, dia 4 de fevereiro, celebra-se o Dia Mundial de Luta Contra o Cancro. Com o lema "eu sou e eu vou" - "juntos, todas as nossas ações importam" - pretende-se incentivar a importância da prevenção.  
👉 30% dos cancros podem ser prevenidos através de uma ... Ver mais

Farmácia São Martinho  
10 de fevereiro · 🌐

| Teste Rápido - Dor de garganta? |

Evite sobrecarregar o Serviço Nacional de Saúde.... Ver mais



REPÚBLICA PORTUGUESA SNS DGS Programa Nacional de Promoção da Alimentação Saudável

## Anexo V. Ficha de marcação de teste rápido de antígeno para SARS-CoV-2 e respetiva declaração do resultado do teste



Farmácias  
Portuguesas

Logotipo da Farmácia

### CONSENTIMENTO INFORMADO E DECLARAÇÃO DE COMPROMISSO

\_\_\_\_\_  
nascido em \_\_\_\_\_, portador do CC n.º \_\_\_\_\_ emitido  
pela \_\_\_\_\_, válido até \_\_\_\_\_/titular de autorização de  
residência \_\_\_\_\_/outro documento identificativo,  
portador do cartão de Utente do SNS n.º \_\_\_\_\_/outro documento que valide o  
sistema de saúde/subsistema ou entidade financiadora, residente na  
\_\_\_\_\_, com os contactos  
\_\_\_\_\_.

#### DECLARO que

É minha vontade realizar o Teste Rápido de Antígeno, na Farmácia \_\_\_\_\_,  
que servirá para detetar qualitativamente proteínas específicas do SARS-CoV-2.

Compreendi a informação que me foi disponibilizada, tendo percebido tudo o que me foi explicado, em concreto o tipo de teste e método de recolha da amostra biológica com zaragatoa nasofaríngea, os objetivos do teste e das ações que terei que realizar em caso de um resultado positivo.

Fui informado que o resultado do teste será comunicado, através da entrega pela farmácia por uma das seguintes formas:

Rêgisto escrito

SMS

E-mail \_\_\_\_\_

A comunicação será enviada no prazo máximo de 12 horas, no caso de os procedimentos de recolha serem eficazes e ocorrerem como previsto. No caso da necessidade de repetição dos procedimentos, serei informado pela Farmácia através de contacto telefónico, com confirmação por SMS ou e-mail e, nessa altura, poderei propor uma nova data para realização do teste.

Fui ainda informado pelo Farmacêutico que um resultado positivo poderá significar infecção pelo vírus SARS-CoV-2 e, ainda, que um resultado não detetável poderá não excluir a existência de infecção.

Estou ciente de que deverei cumprir todos os cuidados e orientações que me forem dados pelo Farmacêutico antes e depois do procedimento associado ao teste no qual consinto.

Foi-me ainda dito que posso solicitar ao Farmacêutico, todas as informações adicionais de que necessite, a qualquer momento, e que só deverei tomar a minha decisão que aqui expresse se estiver totalmente esclarecido e capaz de decidir de forma livre, ponderada, informada e consciente.

Também me foi dada oportunidade para fazer todas as perguntas sobre o teste, obtive respostas esclarecedoras e tive tempo de reflexão suficiente para tomar a decisão.

Tomei igualmente conhecimento de que poderei revogar a qualquer momento, até ao início do procedimento, a realização do teste.

Farmácia:

Contactos:



Farmácias  
Portuguesas

Logotipo da Farmácia

Tomei nota que a Farmácia adota todos os procedimentos na recolha e no tratamento dos meus dados pessoais, conforme a legislação de proteção de dados em vigor.

Assim, AUTORIZO a realização do Teste Rápido de Antígeno, bem como dos procedimentos ou intervenções relacionadas, a fim de tornar possível uma boa execução do mesmo.

Mais RECONHEÇO que a realização do teste só é possível na Farmácia

Porque CONSINTO que o resultado seja comunicado pela mesma às Autoridades de Saúde, nomeadamente ao Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica (SINAVE) e ao Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), e ao médico prescriptor

Assumo o COMPROMISSO de, no caso de um resultado positivo, adotar as medidas de segurança que me são impostas, em concreto, a colocação correta da máscara de proteção, a garantia do distanciamento social de 2 metros, o recolhimento obrigatório, e a identificação de todas as pessoas com as quais contactei às autoridades públicas de saúde.

Na presente data foi-me entregue o documento informativo iSaúde – Testes COVID-19.

**Assinatura**

**Data** \_\_\_\_\_

**Farmácia:**

**Contactos:**

**TESTE COVID-19 NA FARMÁCIA  
RELATÓRIO**

Nome do utente: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Data de realização do teste: \_\_ / \_\_ / \_\_\_\_

Tipo de teste: Teste Rápido de Antígeno (TRAg)

Nome comercial do teste: \_\_\_\_\_

Fabricante do teste: \_\_\_\_\_

Lote: \_\_\_\_\_

Prazo de validade: \_\_\_\_\_

Resultado do teste: Positivo  Não Detectável

Nome do Farmacêutico que realizou o teste: \_\_\_\_\_

Nome do Farmacêutico que comunica o resultado do teste: \_\_\_\_\_

Nome da Farmácia: \_\_\_\_\_

Contacto da Farmácia: \_\_\_\_\_

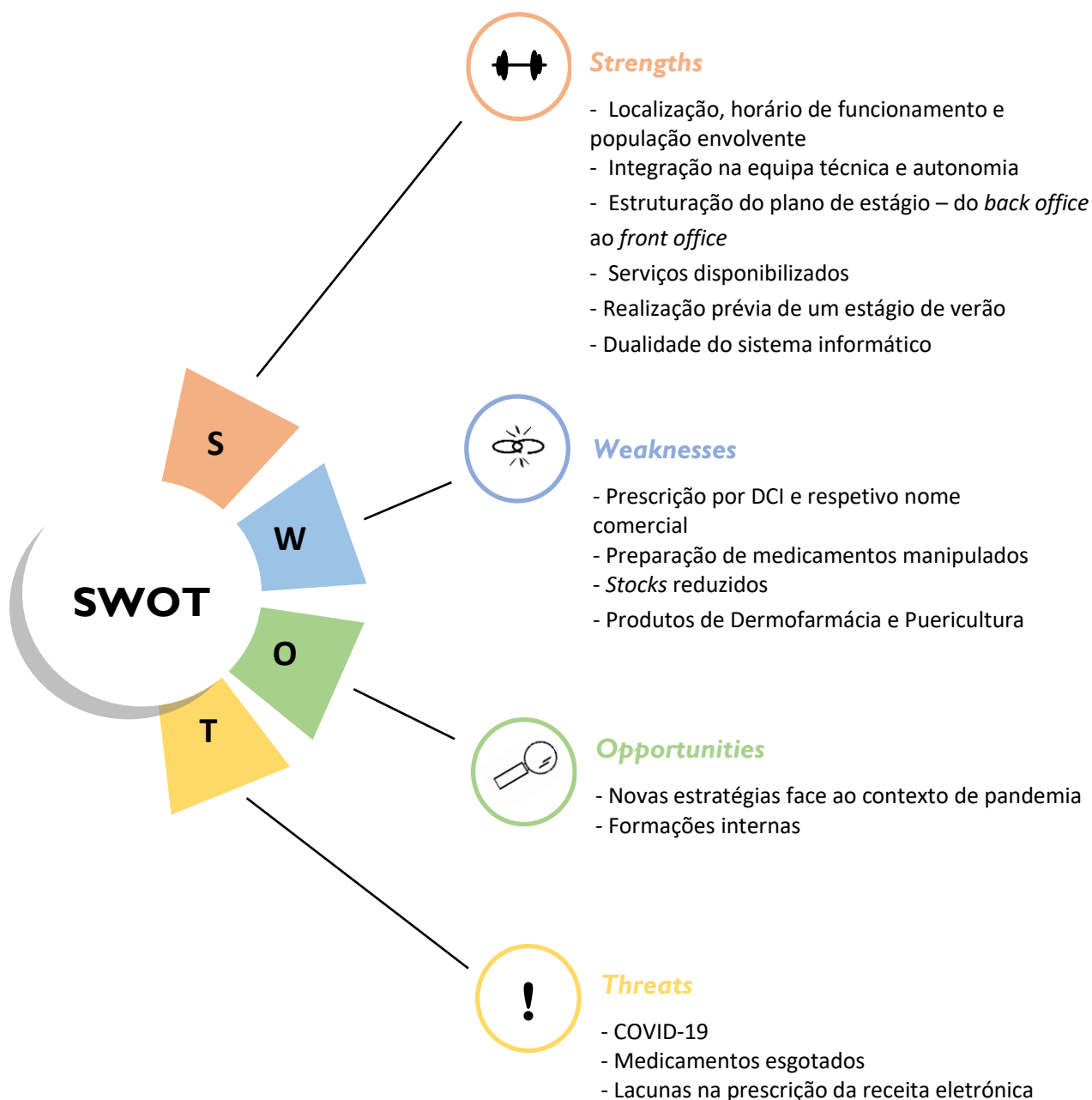
**Adopte todas as medidas de protecção individual e seja qual for o resultado garanta o conhecimento pelo seu Médico.**

**Proteja-se e ajude a proteger os outros, seja um agente de Saúde Pública.**

Farmácia:

Contactos:

## Anexo VI. Resumo da análise SWOT do estágio em farmácia comunitária – Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças



---

## **PARTE II**

# **NATURAL POLYMERS-BASED SYSTEMS FOR TOPICAL MANAGEMENT OF ATOPIC DERMATITIS AND WOUND HEALING**

**Monografia sob orientação do Professor Doutor Francisco Veiga**

---



## LIST OF ABBREVIATIONS

AD - Atopic dermatitis  
AgNP - Silver nanoparticle  
CHX - Chlorhexidine  
CMA - carboxymethyl agarose  
DDS - Drug delivery system  
ECM - Extracellular matrix  
EE - Entrapment efficiency  
EMA - European Medicines Authorities  
FDA - US Food and Drug Administration  
HA - Hyaluronic Acid  
HC - Hydrocortisone  
HNTs - Halloysite clay nanotubes  
HT - Hydroxytyrosol  
MBC - Minimum bactericidal concentration  
MRSA - Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
NP - Nanoparticle  
PBSA - Poly (butylene succinate-co-adipate)  
PGA - Poly (glycolic acid)  
PHA - Polyhydroxyalkanoate  
PLA - Poly (lactic acid)  
PLC - Poly (caprolactone)  
PLGA - Poly (lactic-co-glycolic acid)  
PS - Particle size  
PVA - Polyvinyl alcohol  
PVP - polyvinylpyrrolidone  
ROS - Reactive oxygen species  
SC - Stratum corneum  
TEWL - Transepidermal water loss  
ZnO NP - Zinc oxide nanoparticle  
ZP - Zeta potential

## ABSTRACT

The increasing emergence of skin diseases and the difficulty in treating damaged skin using conventional therapies have been calling for the development of novel drug delivery systems (DDSs) towards an effective topical drug administration. DDSs are able of these results by means of improved drug delivery features of controlling drug release, increasing drug skin retention, and decreasing the systemic adverse effects of some drugs. This way, considering the pathophysiology scenario of atopic dermatitis (AD), the most common inflammatory skin disease, novel DDSs have been designed, not only to mitigate the known side effects of topical corticosteroids frequently used in the clinic, as well as to provide lipids in a targeted way to the stratum corneum (SC), towards an effective skin repair. In parallel, acute or chronic skin wounds are one of the main current complications in hospital environments, responsible of patient morbidity and health care costs serious raises. New wound dressings capable of releasing antiseptics molecules and/or metallic nanoparticles (NPs) by a controlled pattern, as a challenge to surpass their associate toxicity; as well as capable of releasing antibiotics, given the growing worldwide concern of resistance to antibiotics, are urgently needed. Natural polymers have been proving to behave as a good excipient for incorporation in hybrid systems (nanocarriers dispersed in a semi-solid base) for the management of both skin concerns of AD and wounds. In addition of being biocompatible, biodegradable, economic, easily available and based on renewable resources, natural polymers also have intrinsic bioactive properties that greatly enhance their applicability in DDSs. Natural polymers, play a crucial role in the preparation of polymeric NPs, that increase skin penetration, but also in the preparation of semi-solid bases for cutaneous application, which improve the viscosity of formulations and, consequently, provide a suitable topical application for the management of atopic dermatitis. On the other hand, natural polymers-based wound dressings control the release pattern of both encapsulated active agents and nanocarriers, and exhibit native antimicrobial and wound healing properties that accumulates benefits towards the acceleration of the healing process. This review aims to present and discuss some of the latest DDSs technologies using natural polymers and analyze the respective *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* experiments to improve the topical treatment and care of atopic dermatitis and wounds.

**Keywords:** natural polymer, hybrid system, nanotechnology, atopic dermatitis, skin wound, controlled release.

## RESUMO

O crescente surgimento de doenças de pele e a dificuldade em tratar a pele lesada mediante o uso de terapias convencionais têm imposto a necessidade de desenvolvimento de novos sistemas de libertação de fármacos para que a sua administração tópica seja mais eficaz. Os sistemas de libertação de fármacos apresentam benefícios, nomeadamente através da modelação da libertação do ingrediente ativo, aumento da retenção do ingrediente ativo na pele, e através da diminuição dos efeitos adversos sistémicos de algumas dessas moléculas. Dessa forma, considerando o cenário fisiopatológico da dermatite atópica, a doença inflamatória cutânea mais comum, novos sistemas de libertação de fármacos têm sido desenvolvidos, não só para mitigar os conhecidos efeitos colaterais dos corticosteróides tópicos frequentemente utilizados na clínica, mas também para fornecer lípidos de forma direcionada ao estrato córneo, para uma efetiva reparação da pele. Paralelamente, as feridas cutâneas agudas ou crónicas são uma das principais complicações atuais dos ambientes hospitalares, responsáveis por níveis consideráveis de morbilidade, e por aumentos sérios nos custos em cuidados de saúde. Novos materiais de penso, capazes de libertar moléculas antissépticas e/ou nanopartículas metálicas de uma forma controlada como alternativa para ultrapassar o desafio da toxicidade associada a estas situações, para além da capacidade de encapsulação e libertação efetiva de antibióticos, face à crescente preocupação mundial com a resistência aos antibióticos, são urgentemente necessários. Os polímeros naturais têm evidenciado boas características como excipiente das formulações para efeitos de incorporação em sistemas híbridos (nanotransportadores dispersos numa base semissólida), tanto para o controlo da dermatite atópica como das feridas cutâneas. Para além de serem materiais biocompatíveis, biodegradáveis, económicos, facilmente acessíveis, e serem baseados em recursos renováveis, os polímeros naturais também apresentam propriedades bioativas intrínsecas que muito enriquecem a sua aplicabilidade em sistemas de libertação de fármacos. A sua aplicação tem demonstrado que os polímeros naturais desempenham um papel crucial na preparação de nanopartículas poliméricas, aumentam a capacidade de penetração na pele dos sistemas de libertação de que fazem parte, sendo também de realçar a sua relevância na preparação de bases semissólidas de formulações para aplicação cutânea, capazes de melhorar a viscosidade das formulações e, conseqüentemente, proporcionar uma aplicação tópica adequada e eficaz para o controlo da dermatite atópica. Por outro lado, os sistemas curativos à base de polímeros naturais exibem controlo do perfil de libertação de ingredientes ativos encapsulados e também de nanotransportadores, e podem ainda exibir propriedades antimicrobianas nativas, e de cicatrização de feridas, acumulando assim vários

benefícios que contribuem para a aceleração dos processos de cicatrização e de resolução das feridas. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo apresentar e discutir algumas das mais recentes tecnologias de libertação de ingredientes ativos utilizando polímeros naturais, bem como analisar os respetivos ensaios *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo* como estratégias viáveis para o tratamento e cuidado tópicos da dermatite atópica e das feridas cutâneas.

**Palavras-chave:** polímero natural, sistema híbrido, nanotecnologia, dermatite atópica, ferida, libertação controlada.

## I - INTRODUCTION

Topical administration of active agents to the skin has many advantages for several skin diseases management, as well as other skin injuries, as compared to systemic administration. Namely, easy and convenient usage, absence or minimization of pain, controlled active agent release, targeted skin drug delivery, mitigation of off-target effects, smaller drug quantity needed to achieve the desired effect, avoidance of blood oscillation drug levels, decrease of the hepatic first-pass effect in order to increase drug bioavailability; and good compliance by patients, due to eliminating frequent dosing. However, these advantages are mitigated by the difficulty of active agents penetrate on the different skin layers, attending to its excellent barrier properties, mainly supplied by the stratum corneum (SC) and tight junctions, being skin administration of active agents a technological challenge <sup>[1-4]</sup>. Therefore, there is a growing need to develop novel formulations and techniques capable of successfully overcome skin strata. Particularly, nano-scale systems for active agent delivery have attracted a lot of interest for topical therapy <sup>[2]</sup>. The effectiveness of applying topical products depends on the factors that affects penetration/permeation of a molecule (and consequently also of a nanomaterial, by the same reasons): i) physicochemical properties of the penetrating molecule; ii) physicochemical properties of the vehicle; and iii) physiological or pathological state of the skin <sup>[1,5]</sup>. Three main steps are involved during the penetration of an active agent into the skin towards the obtainment of a local effect: (i) active agent release from the formulation <sup>[6]</sup>; active agent penetration in the SC (iii) active agent partition from SC to the following layers in the viable epidermis or dermis, depending on the target site <sup>[7]</sup>. Furthermore, an active agent can passively across the skin barrier via three different pathways: (i) the transepidermal intracellular route (movement of molecules through the cells) <sup>[6]</sup>; the transepidermal intercellular route (movement of molecules between cells, through the intercorneocyte lipid matrix); (iii) and the transappendageal route (movement of molecules across sweat glands, sebaceous glands, and hair follicles) <sup>[1,3,8]</sup>. The skin penetration/permeation occurs mainly through intracellular and intercellular transepidermal route, however the transappendageal route, despite covering only 0.1% of the skin surface, is also an efficient penetration pathway, and can function as a reservoir for active agents applied to the skin <sup>[3]</sup>. The use of nanoformulations has attracted special attention for the topical administration in both atopic dermatitis (AD) and skin wounds, due to their ability to control the release of active agents <sup>[9,10]</sup>.

Among various diseases and injuries that can affect the skin, AD and wounds have become a growing concern not only for patients but also for healthcare professionals <sup>[11,12]</sup>.

AD is the most common inflammatory cutaneous disease <sup>[9]</sup>. This skin disease is characterized by a disruption of the skin barrier that leads to increased transepidermal water loss (TEWL), and inflammation <sup>[13]</sup>. In addition, the impairment of the skin barrier may trigger secondary infections, namely infections by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) <sup>[14]</sup>. The treatment of AD focuses on repairing the skin barrier, reducing inflammation processes and bacterial infections. Skin hydration plays an important role in AD as it improves dryness, pruritus and restoration of the compromised SC <sup>[8]</sup>. Corticosteroids are the mainstay of AD treatment, being traditionally applied through creams and ointments. However, in these conventional formulations, corticosteroids have several topical and systemic side effects that limit their applicability in chronic treatment regimens, namely allergic contact dermatitis, TEWL increase, telangiectasia, reduction of keratinocytes after 3-4 weeks, adrenal suppression, among others <sup>[7,15,16]</sup>. Fortunately, corticosteroid-loaded nanocarriers have been developed and incorporated into creams, ointments, and chitosan gels, which have shown increased viscosity of the nanocarrier suspension for suitable topical administration, controlled drug delivery, increased drug retention in the epidermis (site of inflammation process), and mitigation of the adverse effects of corticosteroids <sup>[11,15,17]</sup>.

The incidence of wound skin infections and chronic skin wounds has steadily increased. Acute wounds usually heal spontaneously, but chronic wounds have a high pH value, necrotic tissue, and a high number of metalloproteases, which impede the physiological process of wound healing <sup>[10]</sup>. The most common bacteria associated with wound infection are *S. aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). Fighting bacterial infection of wounds is a great challenge because they have the ability to form biofilms and present increasing antibiotic resistance, that delay the healing process, increase morbidity and health costs <sup>[18]</sup>. Several antibacterial agents have been used to manage wounds, mainly antiseptics, antibiotics, and metallic nanoparticles (NPs). Traditionally, antiseptics and antibiotics are administered topically in the form of creams, ointments, and gels. In these conventional formulations, there is a higher chance of these drugs not reaching the adequate concentration at the site of infection, due to their degradation in the wound environment, difficulty in penetrating biofilms, short application period and rapid clearance. This inadequate dosing accuracy can potentiate the toxic effects on human cells caused by antiseptics and develop contact dermatitis and bacterial resistance caused by antibiotics <sup>[10]</sup>. Furthermore, conventional semi-solid bases are poorly suited for the absorption of exudates from wounds. Moreover, metallic NPs have also shown cytotoxic effects <sup>[19]</sup>. On the other hand, traditional dry dressings such as gauze, cotton wool, and synthetic bandages do not provide a moist environment necessary for wound healing. Also, polyurethane film dressings

do not absorb enough exudates, silicone or polyurethane foam requires a secondary dressing to adhere to the skin, and hydrocolloids are cytotoxic, not providing the ideal environment for accelerated wound healing <sup>[10]</sup>. For all the aforementioned, a large panoply of new DDSs has emerged for wound management, in which hydrogels based on natural polymers have drawn attention attending to their favorable features, namely provision of a moist environment, absorption of wound exudates, controlled release of active agents and nanocarriers, and many other advantages <sup>[20-24]</sup>.

Natural polymers have attracted the attention of the scientific community for being suitable for preparation of nanocarriers or semi-solid bases (e.g., hydrogels). Furthermore, natural polymers can be incorporated in hybrid systems (nanocarriers dispersed in a semi-solid base), either in the nanocarrier or in the semi-solid base. In addition to controlling the release of active agents through its incorporation in DDSs, natural polymers are biodegradable, biocompatible, easily accessible, inexpensive and have intrinsic bioactive properties, such as antimicrobial and wound healing activity, advantages required for application in AD and skin wounds <sup>[17,23,24]</sup>.

This review will present some recent DDSs based on natural polymers, which could be interesting for the management of AD and skin wounds. Among these DDSs, hybrid systems based on natural polymers have been shown to be particularly interesting. Several hybrid systems for the management of AD have been emerged in the literature. Chitosan NPs <sup>[7,15-17,25,26]</sup>, starch NPs <sup>[27]</sup> and liposomes <sup>[11]</sup> have been incorporated into cream <sup>[15-17,25]</sup>, or Carbopol<sup>®</sup> gel <sup>[27]</sup>, or chitosan gel <sup>[7,11,26]</sup>, to improve the delivery of corticosteroids <sup>[7,11,15-17,25,26]</sup>, or hydroxytyrosol (HT) <sup>[16,17,25]</sup>, or phytoceramides <sup>[27]</sup>. In parallel, hybrid systems for the management of skin wounds have also emerged. Liposomes <sup>[18,28]</sup>, silver nanoparticles (AgNPs) <sup>[29]</sup>, zinc oxide nanoparticles (ZnO NPs) <sup>[12,30]</sup>, silica NPs <sup>[31,32]</sup>, halloysite clay nanotubes (HNTs) <sup>[33,34]</sup>, and niosomes <sup>[35]</sup>, have been incorporated into chitosan <sup>[18,28,36]</sup>, or silk fibroin <sup>[29]</sup>, or agarose <sup>[23]</sup>, or hyaluronic acid (HA) <sup>[30]</sup>, or alginate <sup>[12,33,35]</sup>, or collagen <sup>[31,32]</sup>, or gelatin <sup>[34-36]</sup> hydrogels (mostly) to improve the delivery of chlorhexidine (CHX) <sup>[18,28]</sup>, or Ag<sup>+</sup> <sup>[23]</sup>, or *Aloe vera* <sup>[12,35]</sup>, or mupirocin <sup>[12]</sup>, or gentamicin and rifamycin <sup>[31,32]</sup>, or vancomycin <sup>[33]</sup>, or ciprofloxacin and polymyxin B sulfate <sup>[34]</sup>. *In vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies for natural polymer-based systems will be analyzed.

### 3 → POLYMERS

Biomaterials can be classified according to their chemical composition in metals, ceramics, polymers, and composites [37]. Polymers have advantages compared to other biomaterials, given their great manufacturability and versatility, can be used for the most diverse forms such as films, sheets, membranes, hydrogels, fibers/nanofibers, sponges, microparticles, NPs, among others [38].

A polymer is a macromolecule (large molecule) constituted of repeating structural units, which are typically linked by covalent chemical bonds. There are synthetic and natural polymers, but the latter have attracted special attention for a multitude of applications [39]. At large, synthetic polymers come from the petrochemical industry, that is, they are produced from non-renewable resources, while natural polymers occur in nature in large quantities through renewable sources. There are several problems associated with petroleum-derived polymers, namely growing economic and environmental concerns related to waste disposal, the awareness of its finitude, soaring petroleum costs, and most of them are non-biodegradable in nature [40-42]. Both synthetic and natural polymers can be biodegradable [42]. Biodegradable polymers are widely classified according to their origin, in natural or synthetic polymers, as it is systematized in Figure 1. The majority of biodegradable polymers are obtained from renewable sources, overcoming problems related to the scarcity of petroleum resources and their residues in the environment [43].

Biodegradable polymers may be classified into four groups, based on their method of production: a) those extracted directly from biomass feedstocks (polysaccharides and proteins); those produced by microbial fermentation (e.g., polyhydroxyalkanoates (PHAs), bacterial cellulose, xanthan); c) those obtained by chemical synthesis using natural monomers from biomass (e.g., (poly(lactic acid) (PLA)); d) those obtained by chemical synthesis from fossil resources (e.g., (polycaprolactone) (PCL), poly(butylene succinate-co-adipate) (PBSA)) [41-43]. Moreover, some polymers can be produced partially by microorganisms or entirely by chemical synthesis. For example, lactic acid is the basic monomer unit of PLA, and it is primarily produced in large amounts through the fermentation of rich carbon sources (e.g., sugar cane, corn) by lactic acid bacteria. After this process, PLA can be chemically synthesized via ring-opening polymerization, using the monomers previously obtained by the bacterium. But also, lactic acid can be obtained synthetically through the hydrolysis of lactonitrile [44].

Depending on its chemical structure and source, we can classify the natural polymers into polysaccharides, proteins, and microbial polymers. Polysaccharides result from



glycosidic linkages between monosaccharides. Chitin/chitosan, hyaluronic acid, alginate, and starch are examples of polysaccharides. Proteins are large biomolecules, consisting of a single or many amino acid residues joined together to form long chains. Collagen, gelatin, and silk fibroin are examples of proteins. Some microorganisms can naturally produce polymers such as polysaccharides and polyesters. Through genetic manipulation, the biotechnology industry is able to place microorganisms to produce polymers with great interest in various applications, in particular, in drug delivery. PHAs, bacterial cellulose and dextran are examples of microbial biopolymers <sup>[44,45]</sup>.

#### **4 → NATURAL POLYMERS**

Natural polymers have been used and investigated in the medical, pharmaceutical, and cosmetic fields <sup>[44]</sup>. Among polymeric forms, polymeric NPs and hydrogels based on natural polymers have been of growing interest for topical delivery of drugs and cosmetic active and skin regeneration <sup>[46-48]</sup>.

Polymeric NPs have been widely used to properly deliver the drugs in the various skin layers of the skin, while mitigating the SC damage. The advantages of polymeric NPs over various nanocarriers, for topical/transdermal drug delivery, are controlled release rates, high entrapment efficiency (EE), and decreased enzymatic degradation <sup>[15,17]</sup>.

Hydrogels are three-dimensional networks consisting mainly of hydrophilic polymers, with a great capacity to absorb water, without, in most cases, dissolving <sup>[23]</sup>. The intercrossing of hydrogels can be reversible (or physical) or permanent (or chemical). The physical crosslinking gels are maintained by molecular entanglements and secondary bonds such as hydrogen bonds, ionic bonds, and hydrophobic interactions. In contrast, chemical crosslinked gels are held by covalent bonds <sup>[49]</sup>. The high-water content of hydrogels, softness identical to extracellular matrix (ECM), adjustable physicochemical properties, and high permeability to small compounds, make them interesting materials for several biomedical applications, including wound healing, drug delivery, tissue engineering and ophthalmic applications <sup>[23,47,49]</sup>. Specifically for wound healing, this high-water content of hydrogels not only preserve moist environment, in order to reduce the risk of scarring, but also provides a cooling sensation and decreases tissue adherence, thus reducing patient pain <sup>[24]</sup>. On the other hand, an essential property of hydrogels is their swelling capacity, which is very useful for absorbing wound exudates that are rich in nutrients for bacteria <sup>[23,50]</sup>. Their high porosity facilitates oxygen permeation which allows the tissue to "breathe" and oxygen-requiring reparative processes <sup>[23,24,50]</sup>. Also, hydrogels themselves form a barrier to the entry

of microorganisms into the wound bed and can be loaded with antimicrobial and anti-inflammatory drugs, growth factors, and NPs to improve bioactivity [24]. Furthermore, the physiological environment of a skin wound is characterized by an increased pH [10]. Thus, the demand for hydrogels dressings with pH-responsive properties that can smartly release the encapsulated active agent has been growing to meet actual needs [23,24]. In addition, hydrogels have the potential to form a physical barrier at the hemorrhage site to help in hemostasis [23].

The next sections concern the technological role of natural polymers in DDSs, as well as the presentation of *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies.

## **4.1. Isolated application of natural polymers**

### **4.1.1. Polysaccharides**

#### **4.1.1.1. Chitin/ Chitosan**

Chitin is an abundant natural polysaccharide and is present in crustaceans, mollusks, insects, and fungal cell wall [45,51]. The greatest commercial interest is attributed to shrimp and crab residues of the seafood industry, because they are the main source of chitin [51]. Chitin is composed of N-acetyl glucosamine linked by  $\beta$ -1, 4 glycosidic linkages [52]. Chitosan, the active form, is obtained by deacetylation of chitin [45,52]. Unlike the majority of naturally occurring polysaccharides, with a neutral or acidic nature, chitin and chitosan are characterized by being highly basic, due to the high nitrogen concentration (5-8%). Chitin is extremely hydrophobic and insoluble in water and majority of organic solvents. These aspects limit its application. However, chitosan is soluble in aqueous acidic solutions. Chitosan exhibits pH-dependent solubility, that is explained by protonation of its amine groups in presence of aqueous acidic media (pH below 6). For the dissolution of chitosan, hydrochloric and acetic acids are often used. On the contrary, increased basicity of aqueous media will neutralize the amine groups, and consequently, precipitate the hydrated polymer to form a hydrogel [44,45,51]. This chitosan property is important for the preparation of chitosan NPs, for example. The pH variation of a chitosan solution can influence zeta potential (ZP), particle size (PS), and EE of chitosan NPs [17]. In this context, Hussain *et al* [17] verified that the ZP of chitosan NPs decreases (+48 to +12 mV) with utilization of various chitosan solutions with an increasing pH (3 to 7) to its preparation. That is, the protonation extent/degree of the chitosan backbone decreases (more NH<sub>2</sub> groups instead of the NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) with increasing pH of the solution. It is understood that with high pH values (6-7), a considerable number of the amino groups are in the NH<sub>2</sub> form and therefore do not contribute to the surface charge of the chitosan NPs. In addition, these solutions with high

pH showed to increase the PS of chitosan NPs, which may be due to the agglomeration of particles. Particle agglomeration may in turn have resulted in a decreased repulsive potential on the NPs surface due to the increase in the pH of the solution. Finally, the increase in the pH of the solution, decreases the drug EE, that is explained by the diminishing of the cross-linking sites ( $\text{NH}_3^+$ ), that are not available for ionic interaction with the ionized drug <sup>[17]</sup>.

The chitosan properties in a solution depend on its degree of deacetylation, distribution of acetyl groups in the chain, and molecular weight <sup>[44]</sup>. On the other hand, among various polymers used to produce polymeric NPs, chitosan has attracted active interest, due to its mucoadhesive properties and its capacity to enhance skin penetration by an interaction with intercellular tight junctions <sup>[15,17,53]</sup>. Furthermore, chitosan has shown bioactive properties such as antimicrobial property, by interacting with the bacterial membrane, and wound healing property, by interacting with macrophages (fundamental cells throughout the entire healing process) <sup>[28,54]</sup>.

In addition to being widely used in the preparation of polymeric NPs, chitosan has also been used as a surface stabilizer when coating other NPs, to decrease their systemic toxicity. The properties of NPs, such as a large surface area and small size, are sometimes disadvantageous. Besides penetrating bacterial cells, nanoparticles also manage to penetrate human cells, leading to a cytotoxic effect on human skin cells <sup>[10]</sup>. In this sense, Peng *et al.* <sup>[19]</sup> prepared AgNPs coated with chitosan for the treatment of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA)-infected wounds, which also worked as a reducing agent. The researchers showed that chitosan-coated AgNPs were effective against MRSA, had better biocompatibility and had lower body absorption through the wound site when compared to AgNPs without surface stabilizer (uncoated AgNPs) and polyvinylpyrrolidone-coated AgNPs (PVP-AgNPs) in a mouse model. This study suggested that chitosan coated AgNPs are important materials for large area burn, because these patients need local application in wound site of antibacterial materials for a long time <sup>[19]</sup>.

#### 4.1.1.2. Alginate

Alginate is a natural polysaccharide polymer mostly extracted from algae and is biocompatible, non-expensive, and abundant in nature <sup>[35]</sup>. Structurally consists of  $\beta$ -D-mannuronic acid (M-blocks) and 1–4  $\alpha$ -L-guluronic (G-blocks) residues arranged alternately. Alginate has the ability to form gels in an mild environment by ionic crosslinking with divalent cations, such as Ca, Ba, Sr <sup>[33]</sup>. Alginate gels have been commonly applied as a drug carrier in wound dressings, controlled drug delivery, and tissue engineering <sup>[33,35]</sup>. Alginate gels can be

easily dissolved by exchanging divalent ions for monovalent cations (e.g., sodium ions). Although alginate chains are quite stable under physiological conditions, there may be slow cleavage of glycosidic bonds under acidic and basic conditions, but there is no evidence that there are enzymes in humans capable of degrading alginate. Thus, strategies have been developed to improve the *in vivo* degradation of alginate, for example through the partial oxidation of the polymer chains. In aqueous media, these weakly oxidized chains are easily degraded, allowing the use of alginate as a biodegradable carrier in the controlled release of drugs <sup>[55]</sup>.

#### 4.1.1.3. Agarose

Agarose is a natural occurring linear polysaccharide, neutrally charged, hydrophilic and non-pH sensitive, extracted from marine red algae <sup>[56-58]</sup>. Structurally, it is comprising of disaccharide repeating units made up of D-galactose and 3,6-anhydro-L-galactose connected by  $\alpha$  (1→4) and  $\beta$  (1→3) linkages <sup>[57,59]</sup>. This natural polymer is known to form stable thermoreversible gels in water at low concentration on cooling below 40 °C, via physical cross-linking without using a cross-linking agent <sup>[23,60]</sup>, which represents a notable advantage, particularly over chemical cross-linking that can be highly cytotoxic, normally related to the toxicity of cross-linking agents <sup>[60,61]</sup>. Chemical cross-linking generally occurs through the formation of covalent bonds between polymer chains, whereas in physical cross-linking these bonds occur through weak interactions. These weak bonds are most often ionic bonds, but they can also be hydrogen bonds (e.g., agarose) <sup>[55,61,62]</sup>. It was found that the decrease in temperature leads, firstly, to the establishment of intramolecular hydrogen bonds and, secondly, to intermolecular hydrogen bonds between the agarose chains. This process results in the formation of agarose helices that aggregate to form an ordered and flexible structure with an average pore size of approximately 100–300 nm <sup>[60,62]</sup>. Therefore, its excellent gelling properties, combined with its unique mechanical properties, good biocompatibility, being readily available, inexpensive, non-toxic, and bioinert nature have seen agarose widely applied in biomedical and cosmetic areas <sup>[23,57,60,63]</sup>. Another relevant agarose property is their anti-adhesive characteristics, leading to low cell adhesiveness and proliferation. This property is favorable in hydrogel based wound dressings because it can prevent the ingrowth of tissue into the matrix, which could injure healing tissue when removed <sup>[63]</sup>. Also, agarose have high mechanical strength, a requirement in wound dressings, as they must be durable, stress resistant, soft, and elastic, so that it can adjust to the stress caused by movement of the body <sup>[57,63]</sup>. Finally, functional groups can be introduced to

agarose in order to change its physicochemical properties, as well as to improve drug delivery, for example, by adding pH responsive properties to the hydrogel through the introduction of carboxymethyl groups <sup>[23]</sup>.

#### 4.1.1.4 Starch

Starch is the main reserve polysaccharide of plants, present in corn, potato, rice, wheat, and tapioca, and is composed of two homopolymers: amylose and amylopectin <sup>[44,64]</sup>. Pure starch has disadvantages for medical applications, such as poor mechanical strength and processing difficulties, as it is highly sensitive to water. For this reason, it is generally studied in the form of blends with other polymers or by modifying its chemical structure <sup>[44]</sup>. The applicability of starch in nanotechnology can be implemented through chemical, physical, and enzymatic modifications to the native structure. Chemical modification of starch through acetylation is one of the most common alterations, which allows its application in controlled drug release, given its hydrophobicity and film-forming ability <sup>[27]</sup>. In this sense, Tessema *et al.* <sup>[27]</sup> prepared NPs from cassava starch acetate to encapsulate phytoceramides. The degree of substitution was determined, and it was found that NPs made from starch with a higher degree of substitution (2.72) showed a significant increase in EE compared to nanoparticles made from starch with a lower degree of substitution (1.74 and 2.15). In this way, the cassava starch acetate with the highest degree of substitution was chosen to prepare phytoceramides-loaded starch NPs for a better efficiency in lipid replenishment in AD <sup>[27]</sup>.

#### 4.1.1.5 Hyaluronic Acid

HA or hyaluronan is an interesting material as drug delivery carrier, especially for topical application on the skin, since the HA is part of the constitution of the epidermis and dermis and represents a high fraction of ECM. HA is a polyanionic polysaccharide that occurs in nature and consists of repeating disaccharides composed of N-acetyl- $\beta$ -D-glucosamine linked to  $\beta$ -D-glucuronic acid by a 1 $\rightarrow$ 4 glycosidic bond. The HA chain is formed by 1 $\rightarrow$ 3 glycosidic bonds between the disaccharides <sup>[65]</sup>. It has a high molecular-weight (order of millions of Da) and interesting viscoelastic characteristics. The molecular weight of HA influences its half-life, biological functions, and rheological properties. Only HA with high molecular weight has mucoadhesive and anti-inflammatory properties. The HA is highly soluble in water, but when it is desired to reduce its solubility and prevent water ingress, esterification and cross-linking can be performed <sup>[44,66]</sup>. The unique viscoelastic properties of HA, as well as its non-immunogenicity, biocompatibility, and biodegradability

justifies its use in various clinical applications, namely as a drug delivery material for topical administration [67]. One of the modalities of clinical application of HA is viscoprotection, i.e., HA is applied to protect healthy tissue surfaces, wounds or tissue damaged by dryness or external noxious agents, and to promote the healing of these surfaces. The topical application of formulations with high molecular weight HA promotes fresh and chronic wound healing [66]. Furthermore, HA has been used to prepare nanocarriers to improve wound healing. Manca *et al.* [68] showed that hyalurosomes, nanovesicles based on HA and soy phosphatidyl choline, comparing with liposomes, improved the epidermis and dermis deposition of curcumin. It turns out that HA immobilized the nanovesicles improving considerably the entrapment efficiency of curcumin, stability of nanovesicle, rheological properties, drug bioavailability in local of injury, and formulation therapeutic activity, which resulted in fast healing process in *in vivo* context [68].

#### **4.1.2. Proteins**

##### **4.1.2.1. Silk fibroin**

Silk fibroin is a natural occurring protein extracted from domestic silkworm *Bombyx mori* (*B. mori*) and has attracted special attention in the biomedical and pharmaceutical fields due to advantageous properties such as great biocompatibility, controllable biodegradation forming non-inflammatory by-products, proper mechanical properties and ability to stabilize drugs [69,70]. Hence, silk fibroin has been broadly used to obtain sustained-release DDSs, tissues regeneration, biosensor, and many. Particularly, several wound dressings based on silk fibroin, like hydrogels, and membranes have been produced [70]. Hydrogels are the silk fibroin-based material that has had the most interest, as one of the relevant physical properties of silk fibroin is the ability to form gels capable to easily attach to the skin's surface. The gelation behavior, high-water content, and molecular structure of silk fibroin gel can keep skin desirably hydrated, prevent the skin cracking, and promote wound healing. In addition, many silk fibroin-based hydrogels have a sponge-like structure that forms a three-dimensional network, which enable the loaded and stabilized nanocarriers to diffuse through and perform slow release of drugs. This structure can also only carry drugs [69,70]. Nevertheless, Li *et al.* [70] prepared a blank silk fibroin-based hydrogel to study for the first time the effect of silk fibroin to prevent hypertrophic scars. It was prepared various silk fibroin-based hydrogels with different silk fibroin concentrations, namely 1.5%, 3% and 6%. The 6% formulation exhibited high hardness and difficult application to the skin surface. *In vivo* studies in rabbits showed that both silk fibroin-based hydrogel (1.5% and 3%) groups

decreased the scar hyperplasia index in comparison with negative control. However, only silk fibroin-based hydrogel (3%) group showed a statistically significant therapeutic effect on the hypertrophic scar, by whitening the scar's color and reducing its thickness. The researchers found that the therapeutic effect of silk fibroin-based hydrogels could be due to the decrease in expression levels of  $\alpha$ -smooth muscle actin. Moreover, the scar hyperplasia index in the silk fibroin-based hydrogel (3%) group compared to control group was reduced by 16.6%, whereas in previous reports the bacterial cellulose decreased by only 15.5% [70].

#### **4.1.2.2. Collagen/gelatin**

Collagen is the extracellular protein present in the largest amount in mammals. Its ability to support tissue ingrowth makes it a potential biopolymer for application in wound healing [45]. Collagen has also been used in tissue engineering and drug delivery due to biofriendly, biocompatibility, biodegradability, low antigenicity, and cross-linking ability. The use crosslinkers or blend with other polymers can overcome the poor mechanical stability and the easy degradation, as well as controlling water-uptake properties [44,45,71]. Given the wide applicability of collagen in wound healing, antimicrobial agents have been incorporated in various forms of collagen, such as hydrogels, films and others, to obtain a controlled release of the drug [71]. Partial hydrolysis of collagen results in another polymer, called gelatin, that consists of a water-soluble protein. Like collagen, gelatin has the ability to form crosslinked hydrogels, that are used to drug release in a control manner for de wound healing and pain management [45].

#### **4.2. – Natural polymer-based blends**

Both natural and synthetic polymers can be employed in the preparation of DDSs. However, natural-synthetic polymer blends have gained greater interest when compared to natural–natural or synthetic–synthetic polymer blends, as they provide an improved support that combines bioactive and mechanical properties. The choice beyond the use of synthetic polymers comes from their remarkable mechanical, physical and resistance properties. Among the most used synthetic polymers in DDSs, PLA, poly (glycolic acid) (PGA) and polylactic-co-glycolic acid (PLGA) stand out, due to their approval for human use by the European Medicines Authorities (EMA) and the US Food and Drug Administration (FDA) [72]. An example of a natural-synthetic polymer blends follows. It is well described in the literature that AgNPs present antimicrobial properties, which elects them as potential therapeutic agents for wound healing. Although alginate based wound dressings are already

being used commercially, the AgNPs incorporated in alginate have a considerable tendency to aggregate <sup>[73]</sup>. In this sense, Ghasemzadeh *et al* <sup>[74]</sup> prepared a AgNPs-loaded alginate/polyvinyl alcohol(PVA) hydrogel network, which showed high stability and no signs of aggregation, even during storage for months <sup>[74]</sup> .

Despite this finding, several blends of natural-natural polymers have been investigated to apply topically to the skin, an example is shown below. Given the negative charge on the surface of bacteria, several positively charged NPs have shown a favorable influence on bacterial adhesion, due to the electrostatic attraction between the two. Positively charged polymeric NPs are no exception <sup>[75]</sup>. A recent example was presented by Hu *et al.* <sup>[76]</sup> who created light-responsive cationic NPs based on HA and chitosan functionalized with photosensitizer chlorin e6 and quaternary ammonium salt, loaded with Mg/(-)-epigallocatechin-3-gallate complex (Figure 2a). Authors emphasized that the metal ions (e.g., magnesium ions, zinc ions, copper ions, calcium ions, and many) are crucial catalysts of various proteins and enzymes, playing an important role in the wound healing process. Also, they reported that HA can be depolymerized by reactive oxygen species (ROS), as previously reported. The electrostatic interaction between chitosan (positive polymer) and HA (negative polymer) resulted in the spontaneously assemble formation of NPs, which in the end showed a positive ZP (+21 mV). *In vitro* studies showed a significant increase in release of Mg<sup>2+</sup> from the prepared NPs in 24 h (96%), after 660 nm laser irradiation (Figure 2b). This was due of conversion light energy by photosensitizer chlorin e6 into ROS, that in turn could destruction the HA, inducing the disassembly of NPs, allowing the spontaneous release of Mg<sup>2+</sup>. *In vivo* studies using wound infection rat models showed that topical application of laser-irradiated NPs caused a considerably smaller wound area on the 7<sup>th</sup> day compared to non-irradiated NPs. On the 14<sup>th</sup> day, only laser-irradiated NPs group present complete disappearance of the wound, having completely healed (Figure 2c). This study concluded that the negative charge of NPs allows their rapid adsorption to the surface of bacteria (*S. aureus* and *Escherichia coli* (*E. coli*)) and the ROS generated has a close action in the destruction of bacteria. ROS and quaternary ammonium chitosan killed bacteria synergistically and Mg<sup>2+</sup> accelerated the wound-healing process. This system opened an opportunity to explore promising materials in order to combat antimicrobial resistance <sup>[76]</sup>.



## 5 → NATURAL POLYMERS-BASED HYBRID SYSTEMS FOR TOPICAL APPLICATION

The next sections refer to *in vitro*, *ex vivo* and *in vivo* studies for the hybrid systems based on natural polymers for topical application in AD and skin wounds.

### 5.1. Natural polymers applied as nanocarriers' ingredients

#### 5.1.1. Chitosan-based polymeric nanoparticles

Beyond their administration alone, chitosan-based polymeric NPs incorporated in a semi-solid base have been extensively studied (usually in a w/o cream) to treat inflammatory skin diseases [15,17,25,78-80]. The following study is an example applied to the management of ADs, in which Hussain *et al.* [15] prepared HC-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream. *Ex vivo* permeation studies demonstrate that the formulation with NPs had lower significant permeation flux of the drug compared to commercial 0.5% (POS-CON-0.5) and 1% (POS-CON-1) formulation, after 24 h. These findings indicated that HC-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream can decrease drug permeation across the skin in controlled manner, which could be useful to alleviate systemic adverse effects. The retention of HC in the epidermis was higher than in the dermis, for all formulations. Furthermore, the retention of HC in both epidermis and dermis was higher for the formulation with NPs compared to POS-CON-0.5 and POS-CON-1. In this way, it was confirmed that HC-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream presents higher efficiency for topical drug delivery with minimal systemic absorption. *In vivo* studies showed a better control of TEWL after 6 weeks, and a reduction in erythema intensity after the 4 weeks of treatment for HC-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream compared to the other formulations [15].

The next study is similar to the previous but adds one more active agent to the formulation. Hussain *et al.* [17] prepared chitosan-based polymeric NPs with HT, a potent antioxidant, co-encapsulated with HC, to minimize the systemic side effects of the latter and to provide benefits to the management of AD, such as additional antioxidant and anti-inflammatory effects. The co-loaded NPs were incorporated in an occlusive cream formulation. An *ex vivo* study was conducted using HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream comparing with commercial cream formulation with free HC (POS-C) and QV cream with free HC/HT co-solution (HC-HT-SOL). Here, compared to the other formulations, the HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream showed a significant decrease in drug permeation flux across mouse skin (Figure 3a) and an increase in

drug retention in the epidermis, followed by a lighter increase in the dermis after 24 h (Figure 3b). Such results are in line with the initial objective of decreasing the systemic effects of HC by transcutaneous permeation and increase its site-specific clinical response in the AD lesion, respectively. Similar results for HT were observed, where the reduction in HC and HT permeation across the skin, by using the HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream, may be due to the mucoadhesive properties of the chitosan that allow the attachment of polymeric NPs to the skin appendages and skin tissue, leading to locally drugs release in a controlled manner. In this study, an occlusive cream was used to increase skin contact time and improve SC hydration to facilitate the diffusion of the drug through the skin via the transcellular and intercellular pathways. Then, an *in vivo* study involving AD model mice was performed comparing HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream with healthy skin (NRM), skin without treatment (negative control, NG-C), QV cream (vehicle, VGR), POS-C (positive control), and HC-HT-SOL. The HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream formulation showed lower TEWL and erythema intensity values in comparison with the others (Figure 3c-d). Co-delivery formulations of HC and HT, particularly HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream, exhibited a decrease in TEWL and erythema intensity values after 6 weeks. This is because the synergy between HC and HT is thought to promote an increased regeneration of SC and decrease inflammatory cascades. The most promising results for HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream allowed to infer that the use of chitosan NPs can decrease TEWL, contributing to collagen regeneration and increased wound healing. The low TEWL levels and erythema intensity of the HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into a QV cream can explain the reduction in the AD signals and symptoms (Figure 3e), namely itching episodes, in comparison to other groups<sup>[17]</sup>.

Another similar study was carried out by Hussain *et al.*<sup>[25]</sup> who prepared HC/HT-loaded chitosan NPs into a QV cream or aqueous cream. *In vitro* drug release studies of HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs were performed at pH 4.0 (mimic intact skin) and at pH 7.4 (mimic inflammatory/AD skin). It was observed that at higher pH (7.4) there was a superior drug release. The authors explain that this behavior may be due to the conversion of the positive amino groups ( $\text{NH}_3^+$ ) of chitosan into the non-ionized form ( $\text{NH}_2$ ), because of the increase in pH. In this way, there is a decrease in the extent of ionic crosslinking between the chitosan chains and the crosslinking agent pentasodium triphosphate, facilitating drug release by loosening the polymer matrix. *Ex vivo* permeation studies using a Franz diffusion cells through mouse skin showed that formulations with active agents-loaded NPs incorporated into a cream significantly reduced

permeation flux of HC and HT compared to free drugs formulations. This event could be due to the presence of chitosan and the cream base that provide a barrier effect to diffusion and permeation of the active agents through the skin. On the other hand, the mucoadhesive properties of chitosan allow chitosan-based polymeric NPs to attach to the skin's appendages and tissues, allowing for local drug release, being beneficial for reducing the risks associated with topical corticosteroids. *In vivo* studies using AD mouse models allowed to better results in decreasing AD symptoms for cream formulations with incorporated NPs, rather than for cream formulations with the free drug and for the commercial 0.5% formulation with free HC. Furthermore, HC/HT-loaded chitosan NPs into a QV cream was more effective in controlling AD severity compared to HC/HT-loaded chitosan NPs into an aqueous cream. This could have happened as a result of the higher permeation flux of the drug through the NC/Nga mouse skin in case of NPs were inside the QV cream base. The higher viscosity of a cream has a higher influence on controlling the rate of drug release from the cream base, but it also allows for a greater occlusive and bio-adhesive effect when applied to the skin. The HC/HT-loaded chitosan NPs into a QV cream showed higher viscosity compared to HC/HT-loaded chitosan NPs into an aqueous cream, which allowed to increase the close contact between the released NPs and the skin surface, for a longer period of time, enhancing its anti-AD efficacy. In addition, the higher occlusive effect of the QV cream allowed for better SC hydration, which resulted in higher permeation flux of the drug across the skin. These results suggested that HC/HT-loaded chitosan NPs into a QV cream were more effective in repairing skin integrity and were associated with lower symptoms of dryness, itching and erythema <sup>[25]</sup>.

More recently HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs were produced in a large scale and incorporated into aqueous cream formulation to test their tolerability and safety in healthy human volunteers. These HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into an aqueous cream was applied to arms of subjects for 28 days, and the TEWL and erythema intensity did suffer no significant changes. In general, no irritation, signs of skin atrophy, redness, systemic absorption, or toxicity were detected after the application of NPs formulation. It can be concluded that the transposition to a large scale, managed to maintain the physicochemical properties of the nanoparticulate formulation verified in the laboratory scale. Also, prolonged use of HC/HT-loaded chitosan-based polymeric NPs into an aqueous cream was found to be safe and well tolerated, as no signs of skin irritation or atrophy were observed <sup>[16]</sup>.

### 5.1.2. Starch-based polymeric nanoparticles

On the other hand, a common feature of skin with AD is the depletion of SC lipids, especially ceramides. Thus, it would be interesting to associate novel DDSs that can bring to the skin exogenous lipids capable of nourishing the skin. In this sense, Tessema *et al.* [27] developed oat-derived phytoceramides-loaded starch-based NPs into a Carbopol® gel. *Ex vivo* permeation studies in human skin showed that oat-derived phytoceramides-loaded starch-based NPs into a Carbopol® gel allow a higher retention of oat-derived phytoceramides in the SC when compared to the same NPs only in solution. The authors explain that the increase in viscosity conferred by the presence of Carbopol® gel can decrease the depth of oat-derived phytoceramides penetration into the skin layers. Furthermore, the use of NPs provided a high specific area that facilitated the contact of phytoceramides with the SC. This oat-derived phytoceramides-loaded starch-based NPs into a Carbopol® gel was considered interesting hybrid system for maintaining phytoceramides in the topmost skin layers, as they function as reservoirs for the release of phytoceramides in a controlled manner into the SC, being valuable for regenerating the aged, diseased, and/or affected skin barrier [27].

## 5.2. Natural polymers applied as formulations' semi-solid bases

### 5.2.1. Chitosan-based gels

Still on drug delivery for AD management using hybrid systems, chitosan-based semi-solid bases have been used. Liposomes are vesicular nanocarriers formed by layers of phospholipids. The phospholipids that constitute them are identical to the lipids present in the skin, which brings advantages such as biodegradability, low toxicity, and high affinity with tissue [81]. In this sense, Eroǧlu *et al.* [11] prepared soybean phosphatidylcholine-based liposomes loading betamethasone 17-valerate (BMV) (moderate potency) and diflucortolone valerate (DFV) (high potency) separately and incorporated the previous two formulations into a chitosan gel for AD treatment. Although good results have been obtained in the retention of drugs in the epidermis, liposomes in solution have poor stability and low viscosity for an adequate topical application. Hence, usually liposomes are incorporated in hydrogels, because is difficult to formulate stable liposomal creams. *Ex vivo* permeation studies using a rat skin exhibited higher drug retention and extended drug retention time in the epidermis for the liposomes-loaded into a chitosan gel compared to the free drug chitosan gel and commercial free drug formulation. In addition, the two anti-inflammatories-loaded lecithin/chitosan NPs were also prepared [7, 26]. It was shown that liposomes and NPs

incorporated in chitosan gel formulations both exhibited sustained drug release profiles for 16 h. *In vivo* studies using AD model rats showed a more pronounced anti-inflammatory effect and reduced erythema intensity for the liposomes-loaded chitosan gel compared to the lecithin/chitosan NPs-loaded chitosan gel. However, no significant differences were observed for the TEWL values between these two formulations, and when compared to the commercial formulations. In addition, both formulations had superior efficacy compared to commercial free drug formulations that contained a 10-fold higher concentration of corticosteroid due their high drug retention times into epidermis, which increased the safety of the new prepared formulations. Nevertheless, there was a preference for liposomes-loaded chitosan gel. The researchers concluded that liposomes-loaded chitosan gel improved drug permeation into the skin, while decreasing drug clearance by reducing its passage into the systemic circulation. The chitosan gel showed adequate viscosity which led to an increased drug retention time in the epidermis, also improving the anti-inflammatory activity. Beyond that, liposomes reduced skin irritation caused by corticosteroids by providing hydration of the SC and a sustained release of the drug, thus decreasing the incidence of toxic concentrations of the drug in the skin <sup>[11]</sup>. Also, liposomes have the advantage of providing lipids and water to restore the skin's barrier function <sup>[82]</sup>, which renders them as good candidates for skin applications particularly when combined with natural biopolymers-based formulations.

### 5.2.2. Chitosan-based hydrogels

On the other hand, liposomes have been applied in wounds, particularly in infected wounds. A recent study, conducted by Hemmingsen *et al.* <sup>[18]</sup>, developed liposomes containing CHX loaded in their lipid bilayer, which were in turn incorporated into a chitosan hydrogel for chronic wounds (Figure 4a). CHX is an antiseptic with a broad and rapid bactericidal effect commonly utilized in local treatment of infected wounds. The chlorhexidine-loaded liposomes had a PS = 318 nm, ZP = + 46 mV, and EE = 95%. In drug release tests CHX-loaded liposomes into a chitosan-based hydrogel revealed a more sustained drug release than CHX-loaded liposomes, and these, in turn, a more sustained release profile than free CHX into a chitosan-based hydrogel. A lower total release of drug for CHX-loaded liposomes into a chitosan-based hydrogel after 24 h was obtained. Furthermore, the chitosan hydrogel with or without CHX-loaded liposomes showed anti-inflammatory effects, as it significantly reduced the levels of nitric oxide produced by macrophages. In addition, CHX-loaded liposomes into a chitosan-based hydrogel improved

the CHX antibacterial effect against *S. aureus* and *P. aeruginosa*, by showing a lower minimal lethal concentration than CHX-loaded liposomes and free CHX. Furthermore, the chitosan hydrogel exhibited antimicrobial activity by itself against both bacteria. The anti-biofilm activity was higher for CHX-loaded liposomes into a chitosan-based hydrogel compared to the other formulations (Figure 4b). It appears that incorporation of CHX into positively charged liposomes have a favored penetration into the extracellular matrix of the biofilm, compared to the free CHX. Furthermore, the chitosan hydrogel showed a mild anti-biofilm native activity (Figure 4b). It is concluded that the designed formulation is an innovative and promising strategy for topical application in chronic wounds, as it could mitigate antimicrobial resistance and the inhibition and eradication of biofilms [18].

The same group of researchers designed chitosan-infused liposomes (chitosomes) loaded with CHX in their lipid bilayer, embedded in a chitosan-based hydrogel for the treatment of burns, cuts, and other acute skin injuries, with special focus on infection prevention and control (Figure 4c) [28]. CHX is also often used in the prevention of skin infections and commonly applied in burn units. The main accepted antibacterial mechanism of chlorhexidine is the destruction of the bacterial membrane. The authors intended to tailor the release of CHX in order to obtain rapid and efficient bacterial prevention and eradication. The above formulation mentioned above had achieved a sustained release of CHX, indicated for chronic wounds treatment. To prevent bacterial colonization of the acute wounds, the authors decided to modify the release rate of CHX to achieve a faster and more efficient antibacterial action, through the incorporation of high molecular weight chitosan in the lipid bilayer of liposomes. Release studies have shown a higher total release of CHX from chitosomes after 24 h compared with liposomes, which may be due to competition between chitosan and CHX in the lipid bilayer, expelling CHX (Figure 4d). For formulations of vesicles in hydrogel, the release of CHX was more sustained for chitosomes than for liposomes, which was explained by the higher ZP of CHX-loaded chitosomes (+79 mV) (increased repulsion which improved the stability of chitosomes in the hydrogel) in comparison to CHX-loaded liposomes, (+ 54 mV). In addition, both CHX-loaded liposomes and CHX-loaded chitosomes did not potentiated the inflammatory activity of macrophages. The antimicrobial activity against *S. aureus* and *Staphylococcus epidermidis* for the CHX-loaded chitosomes was superior, comparing with empty chitosomes and CHX-loaded liposomes, as verified by the lowest minimum bactericidal concentration (MBC) value and indicating that there is a synergistic effect between chitosan and chlorhexidine (Figure 4e). The chitosan infused in liposomes was available on the surface, enabling its closely and immediate interaction with the bacterial membrane in order to destroy it, by electrostatic interaction

between the positive charge of the chitosan and the negative charge of the bacteria. In this way, chitosan could act synergistically with CHX against bacteria. Furthermore, hydrogel formulations showed greater antimicrobial effects compared to suspension formulations and, particularly, CHX-loaded chitosomes into a chitosan-based hydrogel showed the most potent antibacterial action compared to all formulations [28].

### 5.2.3. Silk fibroin-based composites

Metals, in particular noble metals, have had their application over the years to treat health problems, including skin conditions [83]. In this context, AgNPs have been one of the most used metallic NPs for antimicrobial effects [84]. Silver is a noble metal with recognized antimicrobial properties, including multiresistant microorganisms, namely bacteria, which works as a healing agent in wounds with associated bacterial infection [83]. In turn, AgNPs combine these broad-spectrum antimicrobial properties with advantageous physicochemical properties, preferably being chosen as a promising material to be incorporated into wound dressings [23]. In addition to the antimicrobial properties, it has also been reported that AgNPs play an important role in wound healing, improving the biological properties of some polymers such as silk fibroin [85]. The silk fibroin has amino acid residues of tyrosine that provide a strong electron donation capable of reducing  $\text{Ag}^+$  to Ag. Based on this reaction, Fei *et al.* [29] developed a AgNPs-loaded silk fibroin-based composite through an environmental-friendly process. This hybrid system showed an effective antibacterial activity against MRSA and formation of biofilm caused by the same microorganism. Also, this composite produced by a facile and clean method has shown to be an economical and effective potential antimicrobial material for clinical application [29].

### 5.2.4. Agarose-based hydrogels

AgNPs exhibit antibacterial activity through oxidation of Ag to  $\text{Ag}^+$ , which is a slow process and results to the obtainment of low effective  $\text{Ag}^+$  concentrations. Under these conditions,  $\text{Ag}^+$  is rapidly consumed, and the antibacterial activity is maintained for a short period of time. Thus, interest in the investigation of wound dressings that can incorporate appreciable amounts of  $\text{Ag}^+$  and prolong its release has grown [23,86,87]. A recent example was presented by Huang *et al.* [23] who prepared a macroporous hydrogel dressing composed of carboxymethyl agarose (CMA) loaded with  $\text{Ag}^+$ , with antibacterial, anti-inflammatory, and pH-responsive properties to accelerate the wound healing. Firstly, CMA was obtained by introduction of carboxymethyl groups in agarose chain (Figure 5a). In turn, hydrogel was

formed by physical cross-linking of CMA chains by hydrogen bonding and ionic interaction between the deprotonated carboxylic groups and  $\text{Ag}^+$  (Figure 5b-c). The surface morphology analysis of the CMA-Ag hydrogel showed a more compact structure and a smaller pore size compared to the CMA hydrogel (Figure 5d). The swelling assay showed that acid conditions (pH 2.0) disrupted the complexation between  $\text{Ag}^+$  and carboxymethyl groups, lowering the strength of intermolecular ionic connections, which ultimately led to an increased hydrogel swelling. This explains the higher release of  $\text{Ag}^+$  as the pH decreased. Temperature-responsive properties were also tested, showing that the release of  $\text{Ag}^+$  increases with increasing temperature, because of the decrease in the strength of ionic interactions due to the action of higher temperatures (4 °C, 20 °C, and 37 °C). *In vivo* studies with a cutaneous wound animal model (with *S. aureus* infection) showed a marked acceleration in wound closure for CMA-Ag compared to CMA and untreated (control) groups, and after 14 days there were still 14% and 30% of open wounds in the CMA and control groups, respectively (Figure 5e-g). The authors concluded that the prolonged  $\text{Ag}^+$  release, ability to absorb exudates and surface properties of dressing, all provided by the agarose hydrogel, may have contributed to the positive results in wound healing <sup>[23]</sup>.

### 5.2.5. Hyaluronic acid-based hydrogels

Among metallic NPs, zinc oxide NPs (ZnO NPs) together with AgNPs are the most used as antibacterial agents <sup>[88]</sup>. Although ZnO NPs have shown significant bacterial properties for a wide variety of bacteria, the use of these nanocarriers embedded in wound dressings promotes the enhancement of their stability and prolong their action at the site of infection. In addition, there has been a parallel effort to develop biomaterials using polymers from the ECM, such as the HA. Rao *et al.* <sup>[30]</sup> prepared ZnO nanobelt-like structures-loaded HA-based hydrogels for wound dressing application. The incorporation of ZnO nanobelt-like structure into a HA hydrogel improved the rheology properties. Furthermore, the increase in the concentration of ZnO nanobelt-like structures within the hyaluronic acid hydrogel increased the porosity, which consequently increased swelling capacity compared to the simple hydrogel and hydrogel with lower concentrations of ZnO nanobelt-like structures. *In vitro* degradation studies by the action of hyaluronidase after 3 days showed higher degradation for hydrogels with higher concentrations of ZnO nanobelt-like structures, when compared to the simple hydrogel. Through *in vitro* blood clotting experiments, it was verified better blood clotting capability for ZnO nanobelt-like structures-loaded HA-based hydrogels compared to the simple hydrogel. Lastly, antibacterial



experiments against *S. aureus* and *E. coli* showed higher antibacterial activity for larger amounts of ZnO nanobelt-like structures in the hydrogel, whereas the simple hydrogel did not show any activity. The newly designed system has been shown to have potential application in wound dressings <sup>[30]</sup>.

#### 5.2.6. Alginate-based hydrogels and gels

More recently, *in vivo* studies in humans using ZnO NPs-loaded hybrid systems for the management of wounds have been described in the literature. Gao *et al.* <sup>[12]</sup> designed an alginate-based hydrogel incorporated with *Aloe vera*, mupirocin, and ZnO NPs to accelerate the healing process of the cesarean section. *Aloe vera* gel contains antibacterial and antifungal properties and has been shown to heal wounds more effectively. However, the wound healing effects caused by herbal agents are less than those provided by drugs. Mupirocin is an antibiotic commonly loaded in ointments for topical application in wounds. It was hoped that the combination of several active antibacterial agents could improve wound healing. *In vitro* hydrolytic degradation studies showed that as the hydrogel weight decreased, its loaded elements were easily released. The 800 women were divided into two groups, the group treated with *Aloe vera*, mupirocin, and ZnO NPs-loaded into an alginate-based hydrogel, and the group treated with regular ointment incorporated with mupirocin (control). After 24 days, the group treated with *Aloe vera*, mupirocin, and ZnO NPs-loaded into an alginate-based hydrogel, present lower values of ecchymosis, redness, discharge, edema, and cesarean section approximation. Furthermore, almost no patients had an allergic reaction and had a faster recovery compared to the control. This technology was considered as a possible new treatment for the reduction of complications associated with cesarean section, by accelerating the wound healing process, and consequently reducing nursing care and associated costs <sup>[12]</sup>.

HNTs are a natural occurring tubular structure that contains a lumen of positively charged alumina and an outer surface of negatively charged silica. This nanocarrier has advantages in drug loading compared to other clay nanomaterials, because inside and outside the lumen there are opposite charges that allow to selectively load and release various drugs <sup>[89]</sup>. Kurczewska *et al.* <sup>[33]</sup> studied the influence of HNTs incorporation into a wound gel dressing, the drug release rate and biological activity. HNTs-loaded into an alginate-based gel showed a more sustained release of vancomycin compared to the previous study using silica. In the new approach, vancomycin, an antibiotic against Gram-positive bacteria, was encapsulated in HNTs, which were then incorporated into alginate gel or alginate/gelatin gel.

In release studies, after 24 h, the amount of vancomycin released was 44% for HNTs-loaded into an alginate-based gel, while for HNTs-loaded into an alginate/gelatin-based gel the amount released was only 37%. Therefore, the incorporation of gelatin in the gel dressing had a favorable impact on slowing drug release. Nevertheless, this change had a negative impact on the antimicrobial activity of the tested system. This means that the reduction in drug release rate for HNTs-loaded into an alginate/gelatin-based gel was so high that the verified antimicrobial activity after 24 h was worse compared to HNTs-loaded into an alginate-based gel. Therefore, only vancomycin encapsulated in HNTs-loaded into an alginate-based gel was considered as a potential approach for wound treatment. This study leads to the reflection that the most complex systems, such as the creation of blends, do not always and necessarily promote favorable results. Therefore, there must be a judicious choice of materials when preparing DDSs that incorporate antibiotics, so that very slow release of the antibiotic does not promote bacterial antibiotic resistance <sup>[33]</sup>.

### 5.2.7. Collagen-based hydrogels

Silica NPs are other inorganic nanocarriers, in which drugs can be loaded into the pores or grafted on their surface. Although mesoporous silica NPs enable for a high load capacity, it was previously found that they did not allow retention of antibiotics beyond 24 h <sup>[31]</sup>. On the other hand, collagen has been widely exploited to aid in wound healing, given its biofriendly properties. Therefore, an approach to healing with controlled release of antibacterial agents combined with various forms of collagen wound dressings, whether films, hydrogels or others, has been receiving great attention <sup>[71]</sup>. In this sense, Alvarez *et al.* <sup>[31]</sup> encapsulated two antibiotics, rifamycin and gentamicin, in plain silica NPs of various sizes, which in turn were incorporated into a collagen hydrogel. Regarding collagen biodegradation, the researchers verified the degradation reaction of collagen hydrogels to accelerated enzymatic degradation experiments using collagenase. In fact, the collagen hydrogel had been completely disrupted, while the incorporation of silica nanoparticles in the hydrogel preserved 40% of the hydrogel weight, after 24 h. The more limited and slower degradation for the silica NPs-loaded into a collagen-based hydrogel was explained thanks to the lower availability of the collagen molecules as they interact with silica nanoparticles. Therefore, the increase seen in the proteolytic stability is of great importance, as the breakdown of the dressing by the action of metalloproteases can considerably affect their life-time when in contact with the wounded skin tissues, and consequently compromising the therapeutic effect. Moreover, the different charges of the drugs used, namely gentamicin

(positively charged) and rifamycin (negatively charged), influenced the release of the drugs from the hydrogel and, consequently, the antibacterial effect. In fact, during the preparation of the silica NPs, the negative charge of rifamycin caused a decrease in its loading amounts as the PS of the silica NPs increased, because of undesirable repulsive electrostatic interactions between rifamycin and silica. Furthermore, the conditions of preparation of the collagen hydrogel (i.e., pH = 7.0), allowed it to acquire a positive charge, as the isoelectric point of collagen is 7.8. Thus, the attractive electrostatic interactions between rifamycin and collagen caused the drug to remain trapped inside the collagen network, making its diffusion hindered to inhibit the *S. aureus* growth. To improve the release of rifamycin from the collagen hydrogel, the researchers suggested to add anionic polyelectrolytes to tune the surface charge of the collagen fibers to more negative values. Once again, here the importance of often preparing blends is highlighted. On the contrary, the positive charge of gentamicin increased its loading amounts on silica NPs. The gentamicin-loaded silica NPs into a collagen-based hydrogel marvelous sustained release of the drug that lasted up to 7 days, without changing the structure and mechanical properties of the hydrogel. These findings are extremely useful, as controlled and sustained delivery of antibiotics into the skin can protect the wound from infections, while at the same time avoiding side systemic effects due to high drug concentrations as well as decrease daily wound dressing change <sup>[31]</sup>.

In another study, Mebert *et al.* <sup>[32]</sup> designed a collagen hydrogel loaded with core-shell silica nanoparticles, which in turn carried two topical antibiotics, rifamycin in the shell and gentamicin in the core, to prevent wound infection. The silica NPs presented a PS = 336 nm. *In vitro* antibacterial activity against *S. aureus* showed a sustained antibacterial activity for 10 days for rifamycin and gentamicin silica-loaded silica NPs into a collagen-based hydrogel. Gentamicin-loaded silica NPs into a collagen-based hydrogel showed weaker antibacterial activity, but also acted sustainably for 10 days. *In vivo* antibacterial efficiency against *S. aureus* in a rat model with infected wound after 48 h showed a significant reduction of bacteria population for rifamycin and gentamicin silica-loaded silica NPs into a collagen-based hydrogel, in comparison with the unloaded nanocomposite. This approach has been shown to have a potential application for controlled dual release of antibiotics to prevent infection and aid wound repair <sup>[32]</sup>.

### 5.2.8. Gelatin-based elastomers

Using HNTs again, Shi *et al.* <sup>[34]</sup> prepared a gelatin elastomer incorporated with free ciprofloxacin and HNTs (which in turn carried polymyxin B sulfate) (Figure 6a). Although

gelatin has many characteristics indicated for wound dressing application, it needs modifications in order to enhance the manufacturing capacity and to prolong the degradation time. Thus, a plasticizer was added to increase gelatin flexibility and a crosslinking agent to extend gelatin degradation time. Tests to evaluate the mechanical properties showed that the incorporation of HNTs in the gelatin elastomer increased the tensile strength of all system. This was due to the hydrogen bonds between the HNTs and gelatin, which allowed for a firmer structure, necessary to protect the wound from external interference and prevent the bacterial breeding. *In vitro* degradation tests showed a rapid initial mass loss in the first 10 h and a slower, almost unchanged, mass loss during the 10-20 h period. The accentuated initial weight loss may have been due to the release of part of the drug and glycerol, which, due to its high hydrophilicity, leaved the system. After 3 days, the slow and linear degradation of the dressing tested resulted from the mass loss, because the release of the drug and the degradation of gelatin. Furthermore, the increase in HNTs content led to a lower degradation rates, explained by HNTs and gelatin interactions (Figure 6b). Water absorption tests for 3 days at 37 °C showed an 8-fold increase in dressing weight, and the incorporation of HNTs in the elastomer influenced the water absorption of different samples, due to the interaction between the two (Figure 6c). Therefore, based on its degradation rate and high swelling ability, the tested dressing could maintain its function and structure for at least 3 days and absorb the surrounding tissue fluid of the wound, respectively, thus allowing drug delivery and efficient wound healing. *In vitro* release studies showed an initial burst release of the two drugs in the first 5 h and a sustained release in the following hours for 3 days. However, the total release of ciprofloxacin was less than 25% (due its low water solubility), while the polymyxin B sulfate was continuously released reaching a total release of up to 70% (due its high-water solubility) in the various samples (Figure 6d-e). The increasing in HNTs content led a decreased drug release rate. These results allowed them to infer that an initial rapid release of two antibiotics with synergistic action can lead to the elimination of the higher number of initial bacteria from a wound and the subsequent sustained release of drug can eliminate the remaining bacteria. *In vitro* antibacterial studies suggest an antibacterial activity (against *S. aureus* and *P. aeruginosa*) for more than 7 days for the various elastomers loaded with different concentrations of HNTs, due to prolonged release of the drugs. This hybrid system showed potential for application in pathologies requiring chronic drug treatment and for wound healing <sup>[34]</sup>.

### 5.3. Hybrids of natural polymers-based blends

#### 5.3.1. Alginate/gelatin-based hydrogels

Among various nanoscale DDSs, niosome, a vesicular nanocarrier composed by nonionic surfactants, has been used due capability for high drug loading and biocompatibility [35]. Although alginate-based hydrogels are largely applied in wound dressings, alginate is biologically inactive. Therefore, the preparation of blends with other bioactive polymers, such as gelatin, allows for adhesion and elongation of the cells, which makes it a desirable material for application in tissue engineering [35]. Furthermore, several studies report satisfactory results from the application of alginate/gelatin blends in wound dressings and drug release [77,90,91]. On the other hand, the incorporation of herbal agents as active agents in these dressings, such as *Aloe vera*, improve their bioactivity [92]. In fact, *Aloe vera*, in addition to having antioxidative, antibacterial, and antiviral properties, contains glucomannan that exhibits healing properties [93,94]. In this sense, Dadashzadeh *et al.* [35] prepared *Aloe vera* gel-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel (Figure 7a). The obtained niosomes presented the values 270 nm and 42% for PS and EE, respectively. Three formulations were prepared for *in vitro* *Aloe vera* release tests for 7 days: *Aloe vera*-loaded niosomes, free *Aloe vera* into an alginate/gelatin-based hydrogel, and *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel. Both *Aloe vera* into an alginate/gelatin-based hydrogel and *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel exhibited a sustained release of *Aloe Vera*, while *Aloe vera*-loaded niosomes presented a burst release of *Aloe vera* in the first day (Figure 7b). Nevertheless, the encapsulation of the *Aloe vera* in niosomes increased the sustained release of *Aloe vera*, since free *Aloe vera* into an alginate/gelatin-based hydrogel released 30% and *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel released 20% of the initial *Aloe vera* content, after 7 days (Figure 7b). Therefore, both the niosomes and the alginate/gelatin hydrogel have been shown to play an important role in obtaining a prolonged release of compounds, useful to accompany skin regeneration. Swelling experiments were performed to assess the ability of the hydrogel formulations (alginate hydrogel, alginate/gelatin hydrogel, and *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel) to absorb excessive fluid from the wound. Up to 24 h to 37 °C, the three formulations showed a constant rate of water absorption, but with increasing swelling ratios according to the order alginate hydrogel < *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel < alginate/gelatin hydrogel (Figure 7c). Thus, the presence of gelatin increased the hydrogel's ability to absorb water. The lower water absorption to *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel compared to alginate/gelatin

hydrogel could be explained by the interactions of the polar heads of the niosomes with the carboxyl groups present in the gelatin. Hence, the free hydrophilic groups available to bind the water molecules in *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel were in smaller amounts than in alginate/gelatin hydrogel. Also due to this interaction between niosomes and gelatin, after 24 h, the water absorption by *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel increased due to lower dissolution of the gelatin in the water, not being removed from the structure of the hydrogel blend. Therefore, *Aloe vera*-loaded niosomes into an alginate/gelatin-based hydrogel could be a potential candidate for applications as wound dressing <sup>[35]</sup>.

### 5.3.2. Chitosan/gelatin-based xerogels

Uncontrolled bleeding can cause up to 40% of deaths in traumatic accidents. Conventional topical hemostatic agents, such as gauze, are inadequate to halt large blood loss. Other traditional hemostatic physical agents such as gelatin foam, synthetic agents such as glutaraldehyde and cyanoacrylates, and biological agents such as fibrin sealants can cause inflammation, tissue toxicity, and transmission of viral infection. Given the limitations presented, it is imperative to create new effective and safe hemorrhage control dressings. Chitosan is also known for its hemostatic potential, so there are already commercial chitosan formulations approved by the FDA, such as Celox and chitosan-coated dressings. Nevertheless, these wound dressings lack porosity and mechanical strength, and tend to adhere to the wound surface, which can disrupt the already formed clot or lead to repeated bleeding. On the contrary, chitosan xerogels (commonly referred to as sponges) have been reported as good hemostatic agents for their porosity and good absorption capacity. Xerogels are porous structures obtained from the dehydration of wet polymeric gels (with or without crosslinkers). Furthermore, gelatin also has hemostatic potential by activating platelet aggregation, being also used as an absorbable hemostatic agent, and it has been incorporated into chitosan xerogels to strengthen the porous structure <sup>[36]</sup>. In this way, to improve hemostasis, Patil *et al.* <sup>[36]</sup> incorporated silica NPs (PS = 120 nm; ZP = -22 mV) and calcium into a chitosan/gelatin-based xerogel ionically crosslinked with sodium tripolyphosphate. Silica and calcium also improve blood clotting. This new wound dressing showed high absorption or swelling capacity, porosity, robustness (good mechanical strength), easy removal, and high *in vitro* efficacy, with a 16-times higher capacity of blood clotting, compared to Gauze and commercial Celox. *In vivo* studies in a rat artery bleeding model showed that silica NPs into a chitosan/gelatin-based xerogel were able to achieve

hemostasis significantly more quickly than commercial Celox and Gaze, in addition to have the added advantage of being easily removed from the wound injury site. Furthermore, the incorporation of silica NPs and calcium separately in the chitosan/gelatin xerogel improved the blood clotting capacity and the incorporation of both together in the chitosan/gelatin xerogel further enhanced the clotting capacity in comparison with the bare chitosan/gelatin xerogel [36].

## 6 → ADVANTAGES, DISADVANTAGES, AND FUTURE CHALLENGES

Natural polymers have aroused great interest in the preparation of dermopharmaceutical and cosmetic products attending to their considerable advantages over synthetic biopolymers [45,95] (Figure 9). These materials are suitable for the most diverse applications, which include cosmetics (makeup, hair care, and skin care products) and therapeutics, including (wound dressings, DDS, and many others) being this review focused on the latter application. Also, they can work as stabilizers and modifiers in formulations [44,95]. Compared to synthetic polymers, natural biopolymers are especially attractive attending to their economic (low production costs), easily availability (also produced for another industries), biodegradability (eliminated in environment and by the human being), biocompatibility, safety, and non-toxicity (facing their composition of monosaccharides and amino acids) [39]. In fact, natural occurring polymers are identical to biological macromolecules, which are recognized and metabolized by the human body. These natural polymers are not associated to toxicity and to the induction of immunological reactions or chronic inflammatory - due to their similarity to the ECM -, which are often present in the use of synthetic polymers. Furthermore, natural polymers are prone to chemical modifications, and to the adsorption of bioactive molecules required for the treatment of various disorders, including skin diseases [39,44].

However, natural polymers also have some disadvantages (Figure 9), such as the exposition to the external environment throughout production, which can lead to heavy metal and microbial contamination. These contaminations can be prevented by using preservatives [44]. Another relevant contamination is the risk of viral infection. For example, Hino *et al.*, presents the case of parvovirus B19 infection, able to be transmitted by fibrin. Fibrin is a blood product used as hemostatic agent, surgical adhesive and sealant [96]. Moreover, batch-to-batch variation and slow processing difficult large-scale natural polymer production. In contrast, the manufacture of synthetic polymers uses fixed quantities of ingredients and consists of a controlled procedure, while the production rate of natural

polymers is dependent of the many factors, including environment and physical factors. For example, for natural polymers of plant origin, the percentage of chemical constituents may vary depending on the different seasons, growing regions, climate conditions and species, which may influence the hydration of the material <sup>[39,44]</sup>.

When it comes to include natural polymers in DDSs for the management of AD and wounds, there are still challenges to overcome (Figure 9). For both conditions, there is still a poor toxicological characterization in the early stages of the development of technologies that make use of natural polymers <sup>[9,10]</sup>. A clear example are cytotoxicity tests in wound studies, where usually researchers only use one cell line <sup>[18,28]</sup>, which often derive from animals and not from humans <sup>[34,36]</sup>, which could result in failures in further clinical trials prosecution. Thus, it is necessary to develop new protocols that can address all toxicological concerns in order to create truly biocompatible macro- and nanomaterials. On the other hand, although many studies report successful results for formulations based on nanotechnology, a proportional number of these technologies in the market does not exist, as the scale-up translation for clinical application is one of the biggest challenges, due the not only safety and regulatory issues, but also to the complexity and costs associated with nanotechnology formulations <sup>[9]</sup>. Despite this existing reality for most nanoscale technologies, some recent studies in humans with promising results have begun to appear in the literature, both for AD and for wounds. A study for AD showed safety and good tolerability for the application of hybrid systems in humans, which could be a lever for further clinical studies, as the way to determine the treatment regimen and finally becomes commercially available <sup>[16]</sup>. In the case of wounds, it was observed that a hybrid system applied to post-cesarean wounds in humans resulted in a faster healing process and the absence of allergic effects, which offers hope for the arrival of these new treatment approaches to patients and a contribution to lower health costs and nursing care in the near future <sup>[12]</sup>.

Specifically, regarding AD there is only 30% similarity between skin associated genes of murine and the respective of humans, and although mouse models are still the gold standard for early research, they do not allow for a spontaneous development of atopic dermatitis. Several studies in this review used the induction by chemical stimulus to obtain AD-like lesions to test the efficacy of formulations, but this could lead to unsuccessful results in clinical trials, even if favorable results were observed in mice. Therefore, in the near future, it would be opportune to select a standard that uses human cells to mimic, as much as possible, both healthy and diseased human skin in order to study the administration of



drugs to the skin. Furthermore, more clinical trials must be carried out in order to obtain more robust promising results <sup>[9]</sup>.

In the case of wounds, primarily in a technological context, it should be noted that the ambition to create increasingly complex DDSs, using different biomaterials, is not always advantageous, especially for the administration of antibiotics at the site of infection. In particular, the association of various polymers that incorporate the matrix of a wound dressing may significantly delay the release of antibiotic-loaded nanocarriers, providing an insufficient dose at the site of action, thus increasing the probability of bacterial resistance to antibiotics. In future studies, there should be a careful choice of biomaterials, so that this type of outcomes, namely the antibacterial ineffectiveness, does not take place <sup>[33]</sup>. Furthermore, the complexity of a formulation system must be as small as possible, in order to reduce production costs and cost-benefit ratio. In relation to pre-clinical studies, similar to what happens for studies in the management of AD the immune response in mice and rats is significantly different, and the alternative for animals with more similarities to humans, such as pig models, entails many costs which sometimes are not feasible. Furthermore, the option for several animal models reduces the comparability between the results, and there should be a better-studied correlation between animal models. Therefore, in future experiments there should be a preferential choice for *in vitro* and *ex vivo* wound models using human cells, capable of minimizing the variation of results that may exist between studies carried out in animals and those carried out in humans <sup>[10]</sup>.

## 7 - CONCLUSION

Topical administration of active agents is one of the preferred routes, attending the recognized advantages over systemic administration. However, the skin constitutes an excellent barrier against the entry of external agents and that is why few molecules are able to penetrate into or through the skin. In addition, concerns about the side effects of topically administered drugs, in which corticosteroids stands out, for the management of atopic dermatitis are far to be solved. In the case of wounds, resistance to antibiotics, one of the major concerns of the century, constituting one of the United Nations' sustainable development goals, as well as the formation of biofilms and the difficulty in wound healing process make the management of these skin lesions a great challenge.

Nanotechnological approaches have been allowing the encapsulation of drugs, namely corticosteroids, reducing their side effects on the skin surface, as well as to contribute for prolonged and targeted drug release on the skin. Furthermore, the incorporation natural

polymers-based nanocarriers, including chitosan NPs and liposomes, in a semi-solid bases, as creams, ointments, gels, allowed to improve the skin contact time, hydrate the skin, improve the rheological properties necessary for a suitable topical application, diminish systemic absorption of corticosteroids, reduce drug dosage, further control drug release, increase drug retention especially in the epidermis (target site for steroidal treatment), improve the visible appearance of skin lesions and decrease the inflammation, erythema and TEWL. There are already clinical studies in healthy patients that prove that the prolonged use of HC/HT-loaded chitosan NPs into an aqueous cream is safe and well tolerated. However, further controlled studies are needed to authenticate the results of this clinical trial and to establish a meticulous treatment regimen with this new formulation. Moreover, in the incorporation of phytoceramides-loaded starch NPs in a Carbopol® gel increased the retention of phytoceramides in the topmost skin layers, namely the SC, contributing for a potential enhancement of the skin's barrier properties in an atopic dermatitis skin model.

Concerning the topical treatment of skin wounds, today we are concerned about bacterial resistances to antibiotics, as well as about the toxicity of antiseptics and metallic NPs to human cells. In addition to optimizing the delivery of the antibacterial agents through in the use of nanocarriers, hybrid systems are increasingly gaining potential to develop new wound dressings capable of supporting their encapsulation and exhibiting bioactive properties provided by natural polymers to improve the healing process. In this sense, the incorporation of liposomes, chitosomes, AgNPs, ZnO NPs, silica NPs, HNTs, and niosomes incorporated in natural polymers-based hydrogels, based on specifically chitosan, silk fibroin, agarose, HA, alginate, collagen, and gelatin, increased the antibacterial activity of the encapsulated agents, as well as improved the healing process of the various wounds, evidencing promising features for this end. It would be desirable in the near future to create and apply improved dressings, that can bring together the controlled release of the drug, antimicrobial properties, infection prevention and eradication of already formed biofilms, and acceleration of the healing process. Additionally, natural polymers are able of improving the potential of these wound dressings by presenting biocompatibility, low costs, intrinsic antimicrobial, and anti-inflammatory properties, and for contributing in some cases to the high trend of the present times, that has been significantly highlighted during the present pandemic, of green synthesis. Furthermore, natural polymers have been shown to be useful in tuning the faster or slower release of drugs, depending on whether it is the treatment of acute or chronic wounds, respectively. Finally, the option for hybrid systems using natural polymers showed potential for application by accelerating wound healing. This could be a

good technological solution, to be applied in clinical practice, since it is urgent to improve the life quality of patients, and to reduce nursing care and costs in health.

Undoubtedly, the incorporation of natural polymers in DDSs brings many advantages for the topical administration of active agents, not forgetting that natural polymers also have some disadvantages to consider. However, the results of the various studies for AD and for skin wounds reflect a promising future for the applicability of improved technologies in practice. For a complete realization of the arrival of these DDSs on the market, pre-clinical studies are still a challenge today. The correlation of data between animals and between animals and humans, as well as the transposition to an industrial scale are far from being achieved. Moreover, *in vitro* and *ex vivo* human skin models should be implemented, and clinical trials should be a possibility to consider, in order to properly enable a transposition of hybrid systems to an industrial scale in a possible near future, which will require much more scientific efforts towards emerging potential technologies.

## 8 ▸ REFERENCES

1. Baroli, B., *Penetration of nanoparticles and nanomaterials in the skin: fiction or reality?* J Pharm Sci, 2010. **99(1)**: p. 21-50.
2. Zhang, Z., et al., *Polymeric nanoparticles-based topical delivery systems for the treatment of dermatological diseases.* Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol, 2013. **5(3)**: p. 205-18.
3. Desai, P., R. Patlolla, and M. Singh, *Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery.* Mol Membr Biol, 2010. **27(7)**: p. 247-259.
4. Kabashima, K., et al., *The immunological anatomy of the skin.* Nat Rev Immunol, 2019. **19(1)**: p. 19-30.
5. Ammala, A., *Biodegradable polymers as encapsulation materials for cosmetics and personal care markets.* Int J Cosmet Sci, 2013. **35(2)**: p. 113-124.
6. Ishii, Y., et al., *A transcutaneous vaccination system using a hydrogel patch for viral and bacterial infection.* J Control Release, 2008. **131(2)**: p. 113-20.
7. Ozcan, I., et al., *Comparison of PLGA and lecithin/chitosan nanoparticles for dermal targeting of betamethasone valerate.* J Drug Target, 2013. **21(6)**: p. 542-50.
8. Güngör, S. and E. Kahraman, *Nanocarriers Mediated Cutaneous Drug Delivery.* European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2021. **158**: p. 105638.
9. Ramos Campos, E.V., et al., *Trends in nanoformulations for atopic dermatitis treatment.* Expert Opin Drug Deliv, 2020. **17(11)**: p. 1615-1630.
10. Kaiser, P., J. Wachter, and M. Windbergs, *Therapy of infected wounds: overcoming clinical challenges by advanced drug delivery systems.* Drug Deliv Transl Res, 2021. **11(4)**: p. 1545-1567.
11. Eroglu, I., et al., *Effective topical delivery systems for corticosteroids: dermatological and histological evaluations.* Drug Deliv, 2016. **23(5)**: p. 1502-13.
12. Gao, Y., et al., *Alginate-Aloe vera film contains zinc oxide nanoparticles with high degradability and biocompatibility on post-cesarean wounds in nursing care.* Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2021.
13. Seykora, J., T. Dentchev, and D.J. Margolis, *Filaggrin-2 barrier protein inversely varies with skin inflammation.* Exp Dermatol, 2015. **24(9)**: p. 720-2.
14. Plötz, S. and J. Ring, *What's new in atopic eczema?* Expert Opin Emerg Drugs, 2012. **15(2)**: p. 249-267.

15. Hussain, Z., et al., *Antidermatitic perspective of hydrocortisone as chitosan nanocarriers: an ex vivo and in vivo assessment using an NC/Nga mouse model*. J Pharm Sci, 2013. **102**(3): p. 1063-75.
16. Siddique, M.I., et al., *Potential treatment of atopic dermatitis: tolerability and safety of cream containing nanoparticles loaded with hydrocortisone and hydroxytyrosol in human subjects*. Drug Deliv Transl Res, 2019. **9**(2): p. 469-481.
17. Hussain, Z., et al., *Self-assembled polymeric nanoparticles for percutaneous co-delivery of hydrocortisone/hydroxytyrosol: an ex vivo and in vivo study using an NC/Nga mouse model*. Int J Pharm, 2013. **444**(1-2): p. 109-19.
18. Hemmingsen, L.M., et al., *Liposomes-in-chitosan hydrogel boosts potential of chlorhexidine in biofilm eradication in vitro*. Carbohydr Polym, 2021. **262**: p. 117939.
19. Peng, Y., et al., *Low molecular weight chitosan-coated silver nanoparticles are effective for the treatment of MRSA-infected wounds*. Int J Nanomedicine, 2017. **12**: p. 295-304.
20. Shah, S.A., et al., *Biopolymer-based biomaterials for accelerated diabetic wound healing: A critical review*. Int J Biol Macromol, 2019. **139**: p. 975-993.
21. Ahsan, A., et al., *An overview of hydrogels and their role in transdermal drug delivery*. International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 2020. **70**(8): p. 574-584.
22. Mitura, S., A. Sionkowska, and A. Jaiswal, *Biopolymers for hydrogels in cosmetics: review*. J Mater Sci Mater Med, 2020. **31**(6): p. 50.
23. Huang, W.C., et al., *A Macroporous Hydrogel Dressing with Enhanced Antibacterial and Anti-Inflammatory Capabilities for Accelerated Wound Healing*. Advanced Functional Materials, 2020. **30**(21).
24. Zhang, X., et al., *The fabrication of antibacterial hydrogels for wound healing*. European Polymer Journal, 2021. **146**.
25. Hussain, Z., et al., *Efficient immuno-modulation of TH1/TH2 biomarkers in 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis: nanocarrier-mediated transcutaneous co-delivery of anti-inflammatory and antioxidant drugs*. PLoS One, 2014. **9**(11): p. e113143.
26. Ozcan, I., et al., *Enhanced dermal delivery of diflucortolone valerate using lecithin/chitosan nanoparticles: in-vitro and in-vivo evaluations*. Int J Nanomedicine, 2013. **8**: p. 461-75.
27. Tessema, E.N., et al., *Delivery of oat-derived phytoceramides into the stratum corneum of the skin using nanocarriers: Formulation, characterization and in vitro and ex-vivo penetration studies*. Eur J Pharm Biopharm, 2018. **127**: p. 260-269.
28. Hemmingsen, L.M., et al., *Chitosomes-In-Chitosan Hydrogel for Acute Skin Injuries: Prevention and Infection Control*. Mar Drugs, 2021. **19**(5).

29. Fei, X., et al., *Green synthesis of silk fibroin-silver nanoparticle composites with effective antibacterial and biofilm-disrupting properties*. *Biomacromolecules*, 2013. **14**(12): p. 4483-8.
30. Rao, K.M., et al., *One-pot synthesis of ZnO nanobelt-like structures in hyaluronan hydrogels for wound dressing applications*. *Carbohydr Polym*, 2019. **223**: p. 115124.
31. Alvarez, G.S., et al., *Antibiotic-loaded silica nanoparticle-collagen composite hydrogels with prolonged antimicrobial activity for wound infection prevention*. *J Mater Chem B*, 2014. **2**(29): p. 4660-4670.
32. Mebert, A.M., et al., *Collagen-silica nanocomposites as dermal dressings preventing infection in vivo*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018. **93**: p. 170-177.
33. Kurczewska, J., et al., *Halloysite nanotubes as carriers of vancomycin in alginate-based wound dressing*. *Saudi Pharm J*, 2017. **25**(6): p. 911-920.
34. Shi, R., et al., *Antimicrobial gelatin-based elastomer nanocomposite membrane loaded with ciprofloxacin and polymyxin B sulfate in halloysite nanotubes for wound dressing*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018. **87**: p. 128-138.
35. Dadashzadeh, A., et al., *Study of hybrid alginate/gelatin hydrogel-incorporated niosomal Aloe vera capable of sustained release of Aloe vera as potential skin wound dressing*. *Polymer Bulletin*, 2019. **77**(1): p. 387-403.
36. Patil, G., et al., *Design and synthesis of a new topical agent for halting blood loss rapidly: A multimodal chitosan-gelatin xerogel composite loaded with silica nanoparticles and calcium*. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2021. **198**: p. 111454.
37. Nair, L.S. and C.T. Laurencin, *Polymers as biomaterials for tissue engineering and controlled drug delivery*. *Adv Biochem Eng Biotechnol*, 2006. **102**: p. 47-90.
38. Song, R., et al., *Current development of biodegradable polymeric materials for biomedical applications*. *Drug Des Devel Ther*, 2018. **12**: p. 3117-3145.
39. Kulkarni, V., K. Butte, and S. Rathod, *Natural Polymers- A comprehensive Review*. *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, 2012. **3**(4): p. 1597-1613.
40. Patel, B. and S. Chakraborty, *Biodegradable polymers: emerging excipients for the pharmaceutical and medical device industries*. *Journal of Excipients and Food Chemicals*, 2013. **4**: p. 126-157.
41. Yu, L., K. Dean, and L. Li, *Polymer blends and composites from renewable resources*. *Progress in Polymer Science*, 2006. **31**(6): p. 576-602.
42. Jha, A. and A. Kumar, *Biobased technologies for the efficient extraction of biopolymers from waste biomass*. *Bioprocess Biosyst Eng*, 2019. **42**(12): p. 1893-1901.

43. Zhong, Y., et al., *Biodegradable polymers and green-based antimicrobial packaging materials: A mini-review*. *Advanced Industrial and Engineering Polymer Research*, 2020. **3**(1): p. 27-35.
44. Park, S.-B., et al., *Biopolymer-based functional composites for medical applications*. *Progress in Polymer Science*, 2017. **68**: p. 77-105.
45. Jacob, J., et al., *Biopolymer based nanomaterials in drug delivery systems: A review*. *Materials Today Chemistry*, 2018. **9**: p. 43-55.
46. Jacob, S., et al., *Emerging Role of Hydrogels in Drug Delivery Systems, Tissue Engineering and Wound Management*. *Pharmaceutics*, 2021. **13**(3).
47. Li, J. and D. Mooney, *Designing hydrogels for controlled drug delivery*. *Nat Rev Mater*, 2016. **1**(12): p. 16071.
48. Giri, T.K., et al., *Modified chitosan hydrogels as drug delivery and tissue engineering systems: present status and applications*. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2012. **2**(5): p. 439-449.
49. Racine, L., I. Texier, and R. Auzély-Velty, *Chitosan-based hydrogels: recent design concepts to tailor properties and functions*. *Polymer International*, 2017. **66**(7): p. 981-998.
50. Archana, D., J. Dutta, and P.K. Dutta, *Evaluation of chitosan nano dressing for wound healing: characterization, in vitro and in vivo studies*. *Int J Biol Macromol*, 2013. **57**: p. 193-203.
51. Torres, F.G., et al., *Natural Polysaccharide Nanomaterials: An Overview of Their Immunological Properties*. *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(20).
52. Sahana, T.G. and P.D. Rekha, *Biopolymers: Applications in wound healing and skin tissue engineering*. *Mol Biol Rep*, 2018. **45**(6): p. 2857-2867.
53. Contri, R.V., et al., *Skin penetration and dermal tolerability of acrylic nanocapsules: Influence of the surface charge and a chitosan gel used as vehicle*. *Int J Pharm*, 2016. **507**(1-2): p. 12-20.
54. Krzyszczyk, P., et al., *The Role of Macrophages in Acute and Chronic Wound Healing and Interventions to Promote Pro-wound Healing Phenotypes*. *Front Physiol*, 2018. **9**: p. 419.
55. Lee, K.Y. and D.J. Mooney, *Alginate: properties and biomedical applications*. *Prog Polym Sci*, 2012. **37**(1): p. 106-126.
56. Singh, Y.P., N. Bhardwaj, and B.B. Mandal, *Potential of Agarose/Silk Fibroin Blended Hydrogel for in Vitro Cartilage Tissue Engineering*. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2016. **8**(33): p. 21236-49.
57. Trivedi, T.J., et al., *Functionalized Agarose Self-Healing Ionogels Suitable for Supercapacitors*. *ChemSusChem*, 2015. **8**(19): p. 3294-303.

58. Builders, P.F., O.O. Kunle, and M.U. Adikwu, *Preparation and characterization of mucinated agarose: a mucin-agarose physical crosslink*. Int J Pharm, 2008. **356**(1-2): p. 174-80.
59. Singh, T., T.J. Trivedi, and A. Kumar, *Dissolution, regeneration and ion-gel formation of agarose in room-temperature ionic liquids*. Green Chemistry, 2010. **12**(6).
60. Ulrich, T.A., et al., *Probing cellular mechanobiology in three-dimensional culture with collagen-agarose matrices*. Biomaterials, 2010. **31**(7): p. 1875-84.
61. Xu, J., et al., *The role of chemical and physical crosslinking in different deformation stages of hybrid hydrogels*. European Polymer Journal, 2018. **100**: p. 86-95.
62. Ogrenci, A.S., et al., *Mathematical Characterization of Thermo-reversible Phase Transitions of Agarose Gels*. Journal of Macromolecular Science, Part B, 2018. **57**(5): p. 364-376.
63. Ninan, N., et al., *Antibacterial and Anti-Inflammatory pH-Responsive Tannic Acid-Carboxylated Agarose Composite Hydrogels for Wound Healing*. ACS Appl Mater Interfaces, 2016. **8**(42): p. 28511-28521.
64. Stanisz, M., Ł. Klapiszewski, and T. Jesionowski, *Recent advances in the fabrication and application of biopolymer-based micro- and nanostructures: A comprehensive review*. Chemical Engineering Journal, 2020. **397**.
65. Smejkalova, D., et al., *Hyaluronan polymeric micelles for topical drug delivery*. Carbohydr Polym, 2017. **156**: p. 86-96.
66. Kogan, G., et al., *Hyaluronic acid: a natural biopolymer with a broad range of biomedical and industrial applications*. Biotechnol Lett, 2007. **29**(1): p. 17-25.
67. Brown, M.B. and S.A. Jones, *Hyaluronic acid: a unique topical vehicle for the localized delivery of drugs to the skin*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2005. **19**(3): p. 308-18.
68. Manca, M.L., et al., *Development of curcumin loaded sodium hyaluronate immobilized vesicles (hyalurosomes) and their potential on skin inflammation and wound restoring*. Biomaterials, 2015. **71**: p. 100-109.
69. Mao, K.L., et al., *Skin-penetrating polymeric nanoparticles incorporated in silk fibroin hydrogel for topical delivery of curcumin to improve its therapeutic effect on psoriasis mouse model*. Colloids Surf B Biointerfaces, 2017. **160**: p. 704-714.
70. Li, Z., et al., *Topical application of silk fibroin-based hydrogel in preventing hypertrophic scars*. Colloids Surf B Biointerfaces, 2020. **186**: p. 110735.
71. Tong, X., et al., *Recent advances in natural polymer-based drug delivery systems*. Reactive and Functional Polymers, 2020. **148**.
72. Maghsoudi, S., et al., *Burgeoning Polymer Nano Blends for Improved Controlled Drug Release: A Review*. Int J Nanomedicine, 2020. **15**: p. 4363-4392.

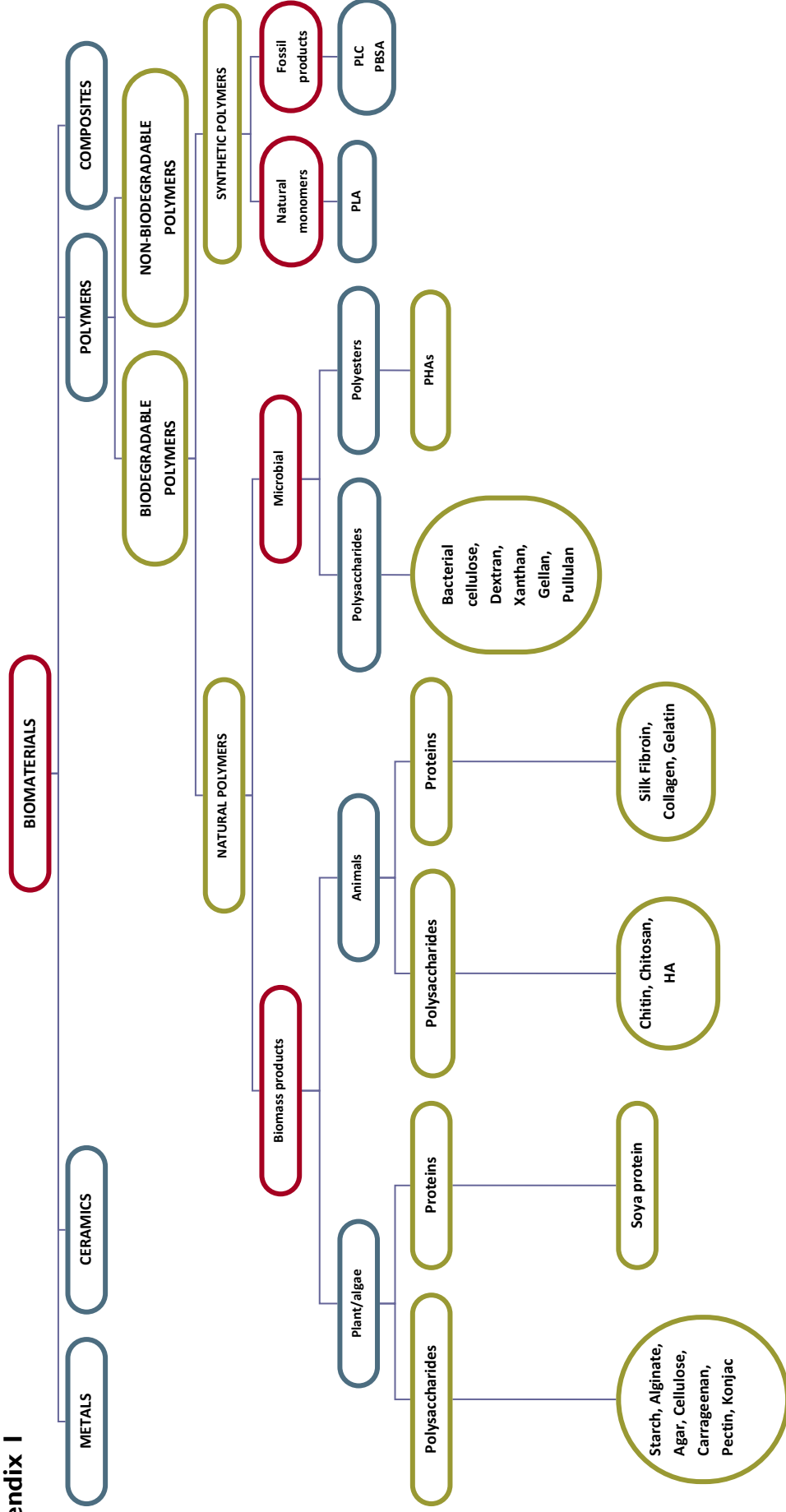


73. Yang, K., et al., *Antimicrobial hydrogels: promising materials for medical application*. Int J Nanomedicine, 2018. **13**: p. 2217-2263.
74. Ghasemzadeh, H. and F. Ghanaat, *Antimicrobial alginate/PVA silver nanocomposite hydrogel, synthesis and characterization*. Journal of Polymer Research, 2014. **21**(3).
75. Wang, L., C. Hu, and L. Shao, *The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future*. Int J Nanomedicine, 2017. **12**: p. 1227-1249.
76. Hu, C., et al., *Synergistic Chemical and Photodynamic Antimicrobial Therapy for Enhanced Wound Healing Mediated by Multifunctional Light-Responsive Nanoparticles*. Biomacromolecules, 2019. **20**(12): p. 4581-4592.
77. Rosellini, E., et al., *Preparation and characterization of alginate/gelatin blend films for cardiac tissue engineering*. J Biomed Mater Res A, 2009. **91**(2): p. 447-53.
78. Hussain, Z., et al., *Downregulation of immunological mediators in 2,4-dinitrofluorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions by hydrocortisone-loaded chitosan nanoparticles*. Int J Nanomedicine, 2014. **9**: p. 5143-56.
79. Siddique, M.I., et al., *Minimization of Local and Systemic Adverse Effects of Topical Glucocorticoids by Nanoencapsulation: In Vivo Safety of Hydrocortisone-Hydroxytyrosol Loaded Chitosan Nanoparticles*. J Pharm Sci, 2015. **104**(12): p. 4276-4286.
80. Pelegrino, M.T., D.R. de Araújo, and A.B. Seabra, *S-nitrosoglutathione-containing chitosan nanoparticles dispersed in Pluronic F-127 hydrogel: Potential uses in topical applications*. Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2018. **43**: p. 211-220.
81. Liu, J. and G. Hu, *Advances in studies of phospholipids as carriers in skin topical application*. Journal of Nanjing Medical University, 2007. **21**(6): p. 349-353.
82. de Leeuw, J., et al., *Liposomes in dermatology today*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2009. **23**(5): p. 505-16.
83. Paiva-Santos, A.C., et al., *Plant-mediated green synthesis of metal-based nanoparticles for dermatopharmaceutical and cosmetic applications*. Int J Pharm, 2021. **597**: p. 120311.
84. Burdusel, A.C., et al., *Biomedical Applications of Silver Nanoparticles: An Up-to-Date Overview*. Nanomaterials (Basel), 2018. **8**(9).
85. Pollini, M. and F. Paladini, *Bioinspired Materials for Wound Healing Application: The Potential of Silk Fibroin*. Materials, 2020. **13**(15).
86. Zheng, K., et al., *Antimicrobial silver nanomaterials*. Coordination Chemistry Reviews, 2018. **357**: p. 1-17.
87. Chernousova, S. and M. Epple, *Silver as antibacterial agent: ion, nanoparticle, and metal*. Angew Chem Int Ed Engl, 2013. **52**(6): p. 1636-53.

88. Zhong, Y., et al., *Natural Polymer-Based Antimicrobial Hydrogels without Synthetic Antibiotics as Wound Dressings*. *Biomacromolecules*, 2020. **21**(8): p. 2983-3006.
89. Santos, A.C., et al., *Halloysite clay nanotubes for life sciences applications: From drug encapsulation to bioscaffold*. *Adv Colloid Interface Sci*, 2018. **257**: p. 58-70.
90. Balakrishnan, B., et al., *Evaluation of an in situ forming hydrogel wound dressing based on oxidized alginate and gelatin*. *Biomaterials*, 2005. **26**(32): p. 6335-42.
91. Dong, Z., Q. Wang, and Y. Du, *Alginate/gelatin blend films and their properties for drug controlled release*. *Journal of Membrane Science*, 2006. **280**(1-2): p. 37-44.
92. Gendaszewska-Darmach, E. and I. Majewska, *Proangiogenic activity of plant extracts in accelerating wound healing - a new face of old phytomedicines*. *Acta Biochimica Polonica*, 2011. **58**(4).
93. Benson, K.F., R.A. Newman, and G.S. Jensen, *Antioxidant, anti-inflammatory, anti-apoptotic, and skin regenerative properties of an Aloe vera-based extract of Nerium oleander leaves (nae-8((R)))*. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015. **8**: p. 239-48.
94. Hashemi, S.A., S.A. Madani, and S. Abediankenari, *The Review on Properties of Aloe Vera in Healing of Cutaneous Wounds*. *Biomed Res Int*, 2015. **2015**: p. 714216.
95. Alves, T.F.R., et al., *Applications of Natural, Semi-Synthetic, and Synthetic Polymers in Cosmetic Formulations*. *Cosmetics*, 2020. **7**(4).
96. Hino, M., et al., *Transmission of symptomatic parvovirus B19 infection by fibrin sealant used during surgery*. *Br J Haematol*, 2000. **108**(1): p. 194-195.
97. Sharma, A.K., et al., *Overview of biopolymers as carriers of antiphlogistic agents for treatment of diverse ocular inflammations*. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2016. **67**: p. 779-791.
98. Marin, E., M.I. Briceno, and C. Caballero-George, *Critical evaluation of biodegradable polymers used in nanodrugs*. *Int J Nanomedicine*, 2013. **8**: p. 3071-90.
99. Wang, S., et al., *Modification and Potential Application of Short-Chain-Length Polyhydroxyalkanoate (SCL-PHA)*. *Polymers (Basel)*, 2016. **8**(8).
100. Nair, L.S. and C.T. Laurencin, *Biodegradable polymers as biomaterials*. *Progress in Polymer Science*, 2007. **32**(8-9): p. 762-798.
101. Ghasemiyeh, P. and S. Mohammadi-Samani, *Potential of Nanoparticles as Permeation Enhancers and Targeted Delivery Options for Skin: Advantages and Disadvantages*. *Drug Des Devel Ther*, 2020. **14**: p. 3271-3289.

## Appendixes

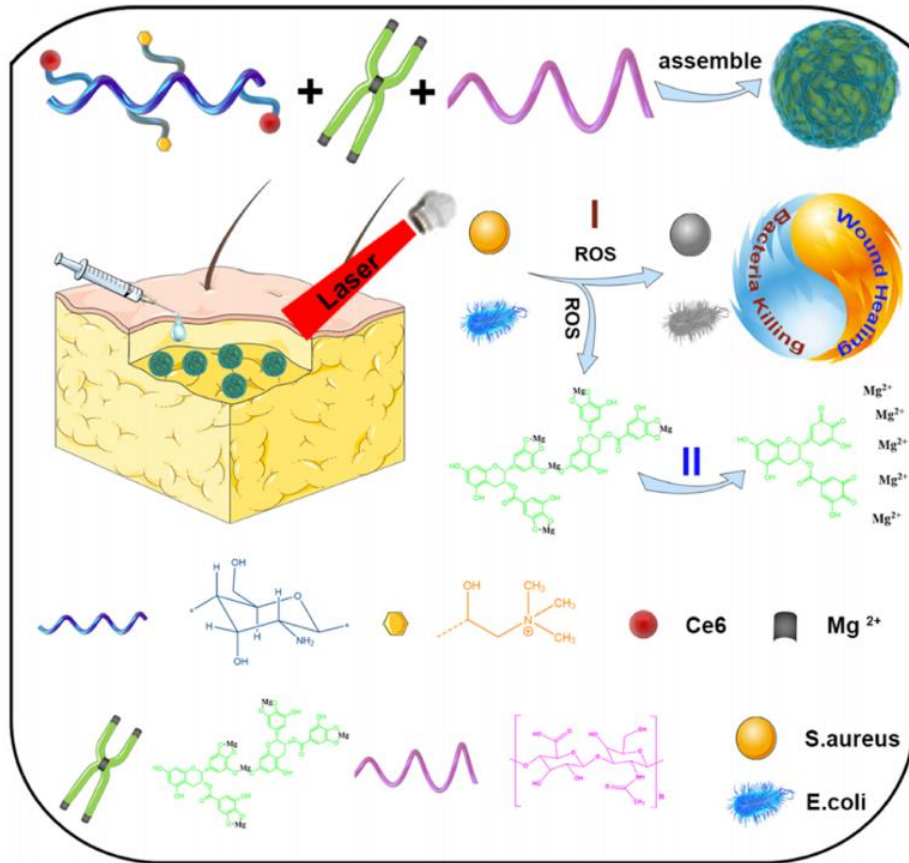
### Appendix I



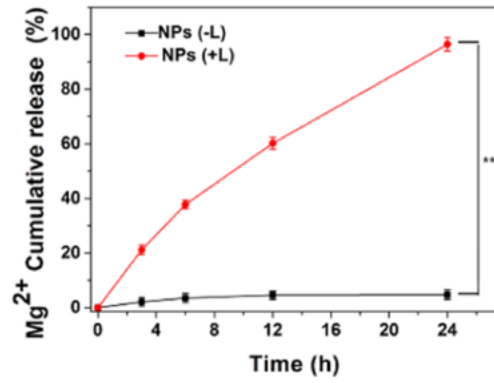
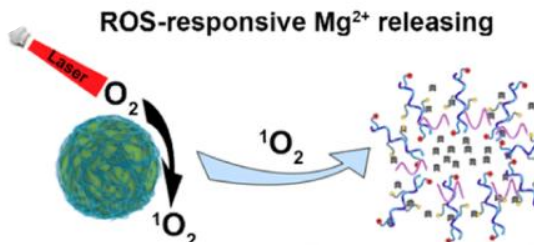
**Figure I.** Classification of biomaterials. Polymers can be divided into biodegradable and non-biodegradable polymers. Biodegradable polymers can be essentially separated based on origin, source, and chemical structure [41, 42, 97-100]. Abbreviations: HA, Hyaluronic Acid; PBSA, Poly (butylene succinate-co-adipate); PHAs, Polyhydroxyalkanoates; PLA, Poly (lactic acid); PLC, Poly(caprolactone).

## Appendix II

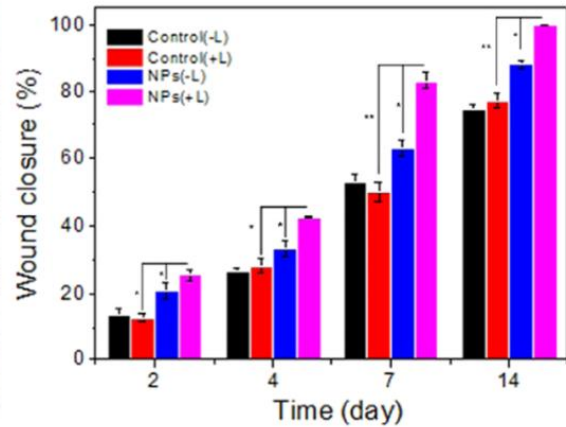
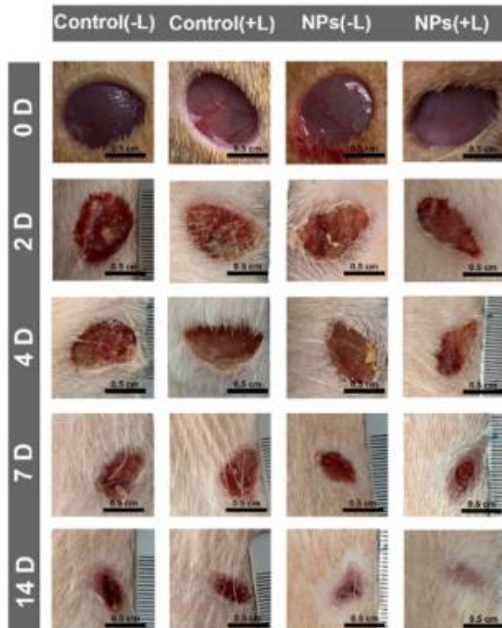
(a)



(b)

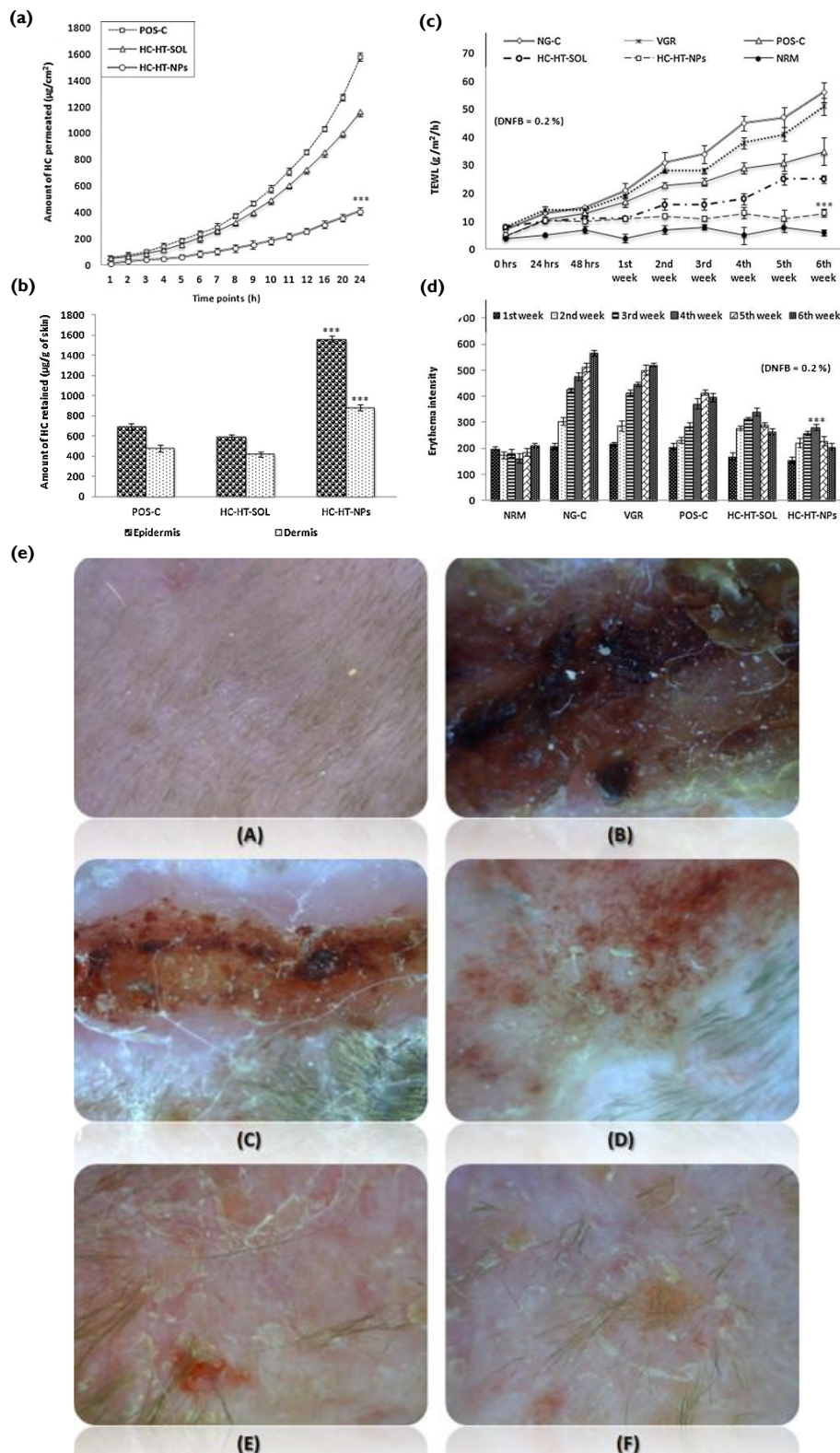


(c)



**Figure 2.** – (a) Schematic illustration of the preparation of chitosan/hyaluronic acid nanoparticles and respective antibacterial and wound healing mechanism through the application of laser irradiation; (b) Mechanism of reactive oxygen species (ROS) -responsive  $Mg^{2+}$  release and  $Mg^{2+}$  cumulative release from nanoparticles after 660 nm light in various time points; (c) Photographic images of wound closure obtained from *in vivo* studies on 0, 2, 4, 7, and 14 days, in *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)-infected rat models and wound closure rate along 14 days of treatment. Adapted from [76].

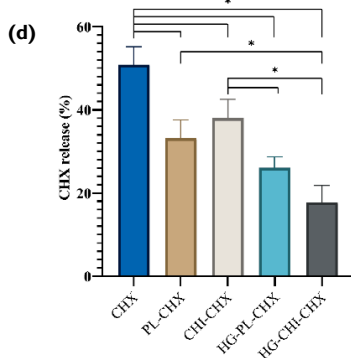
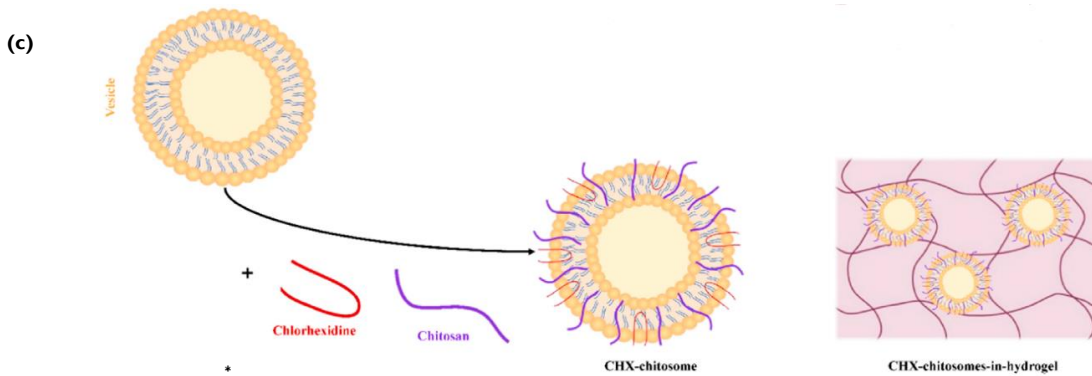
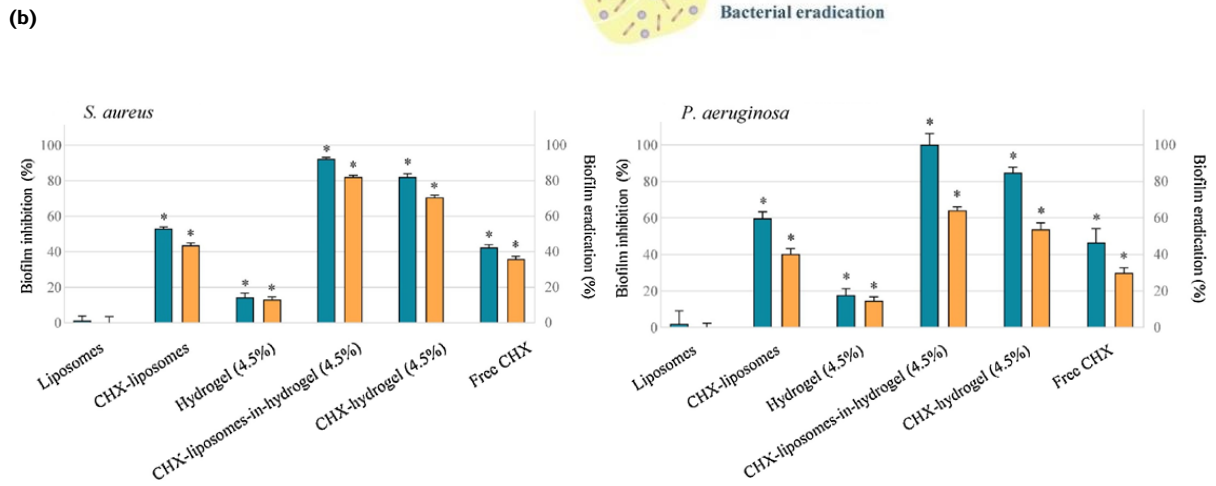
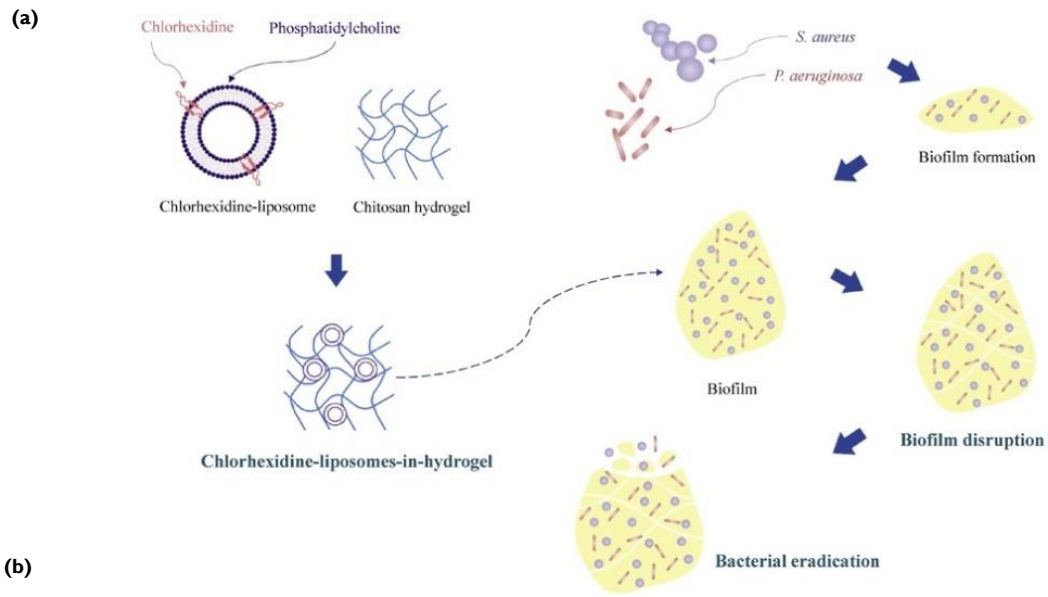
## Appendix III



**Figure 3.** – (a) Permeation of hydrocortisone (HC), by using Franz diffusion cells, through full-thickness NC/Nga mouse skin by applying chitosan nanoparticles loaded with HC and hydroxytyrosol [74] incorporated into QV cream (HC-HT-NPs), comparing with commercial cream formulation with free HC (POS-C) and with QV cream with free HC/HT co-solution (HC-HT-SOL); (b) Amount of HC retained in the epidermis (dark pattern) and dermis (lighter pattern) by using Franz diffusion cells through full-thickness NC/Nga mouse skin after 24 h. Data were determined in amount of HC

per g of tissue; **(c)** Clinical effectiveness of HC/HT comparing with healthy skin (NRM), skin without treatment (negative control, NG-C), QV cream (vehicle, VGR), POS-C (positive control), and HC-HT-SOL groups with regard to transepidermal water loss (TEWL), and **(d)** erythema intensity after 6 weeks; **(e)** Images obtained from Dino-Lite® of (A) NRM, (B) NG-C, (C) VGR, (D) POS-C, (E) HC-HT-SOL and (F) HC-HT-NPs groups. Adapted from [17].

## Appendix IV



(e)

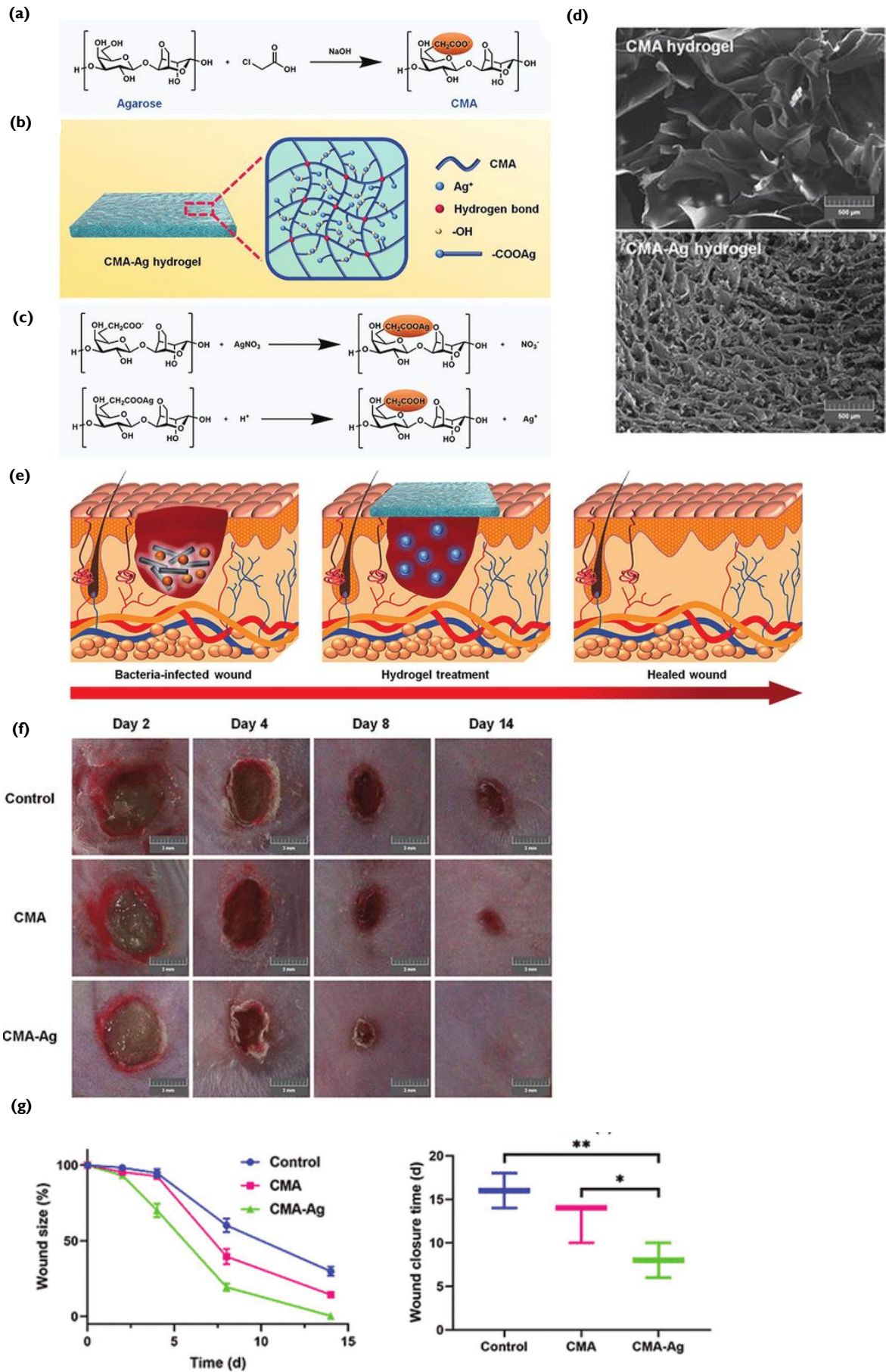
Table . MBC of vesicles in *S. aureus*

Lipid Concentration (mg/mL) <sup>4</sup>	
<i>S. aureus</i>	
Hydrogel	$1.56 \times 10^{-2}$
HG-PL-EMP	$1.56 \times 10^{-2}$
HG-CHI-EMP	$1.56 \times 10^{-2}$
HG-PL-CHX	$1.56 \times 10^{-2}$
HG-CHI-CHX	$0.78 \times 10^{-2}$



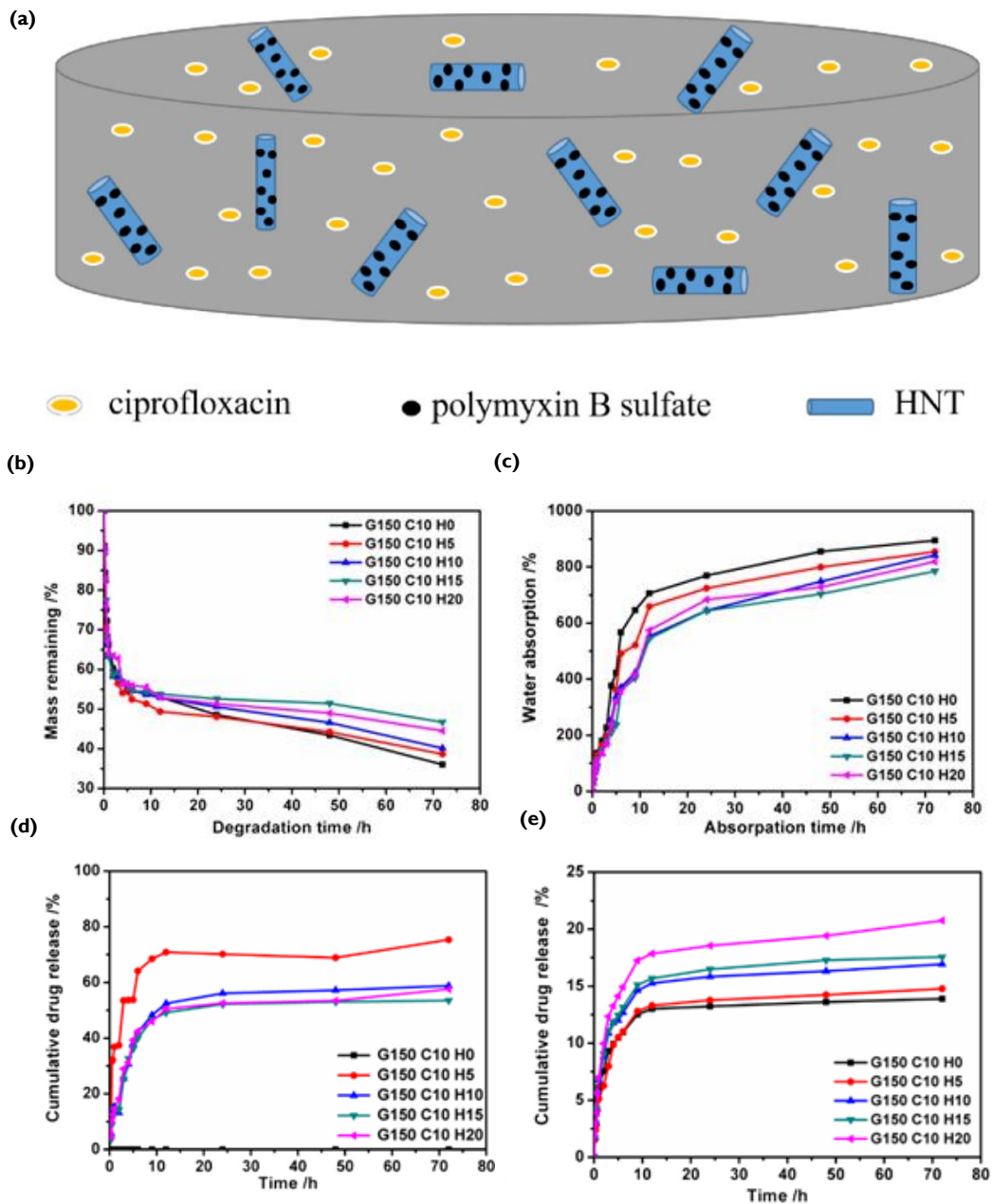
**Figure 4.** – (a) Schematic representation of liposomes containing chlorhexidine loaded in their lipid bilayer, which were in turn incorporated into a chitosan hydrogel (CHX-liposomes-in-hydrogel) for chronic wounds application; (b) Anti-biofilm activity against *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) and *Pseudomonas aeruginosa*: percentage of inhibition of biofilm development and of eradication of pre-formed biofilm for free chlorhexidine, liposomes, chitosan hydrogel, chlorhexidine-loaded liposomes (CHX-liposomes), chlorhexidine chitosan hydrogel, and CHX-liposomes-in-hydrogel; (c) Schematic representation of liposomes containing chlorhexidine and chitosan, both loaded in their lipid bilayer, which were in turn incorporated into a chitosan hydrogel (HG-CHI-CHX); (d) Percentage of chlorhexidine release and permeation from the various formulations after 24 h: free chlorhexidine (CHX), CHX in liposomes (PL-CHX), CHX in chitosomes (CHI-CHX), PL-CHX into hydrogel (HG-PL-CHX); and HG-CHI-CHX; (e) Minimum bactericidal concentration (MBC) in *S. aureus* cultures using a modified broth micro-dilution method for each formulation: hydrogel; empty liposomes into hydrogel (HG-PL-EMP); empty chitosomes into hydrogel (HG-CHI-EMP); HG-PL-CHX; and HG-CHI-CHX. Adapted from [18,28].

## Appendix V



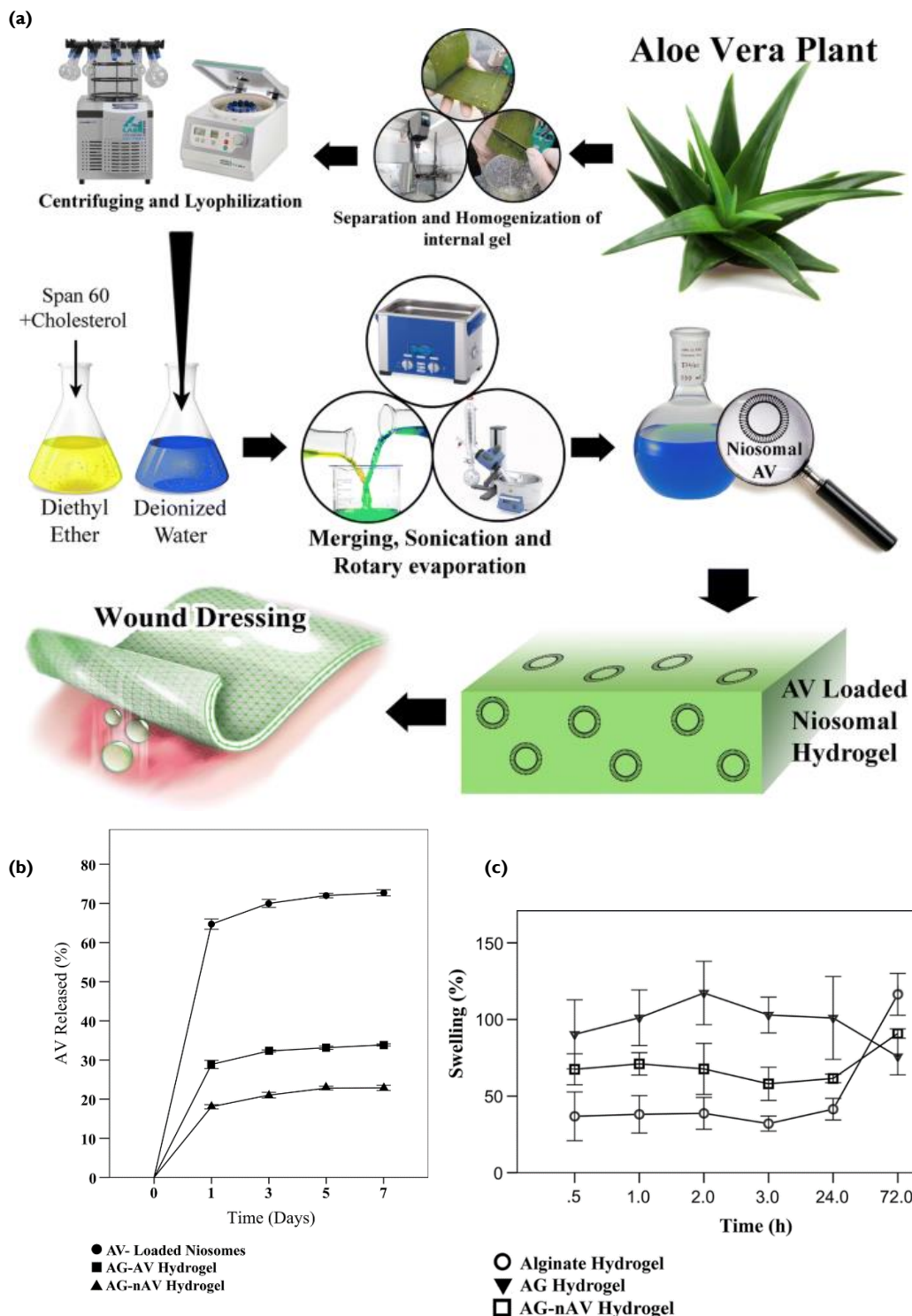
**Figure 5.** – Schematic representation of (a) carboxymethyl agarose molecule (CMA) and (b) carboxymethyl agarose hydrogel loaded with Ag<sup>+</sup> (CMA-Ag); (c) Ag<sup>+</sup> release due the pH-responsive properties of the CMA–Ag hydrogel; (d) Scanning electron microscope images of the surface morphology to CMA and CMA–Ag hydrogels; (e) Representation of the application of CMA–Ag hydrogel on wound and the respective healing process; *In vivo* test results: (f) photographic images of wounds infected by *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) of the tested groups over 14 days and (g) evolution of wound size and wound closure times for the various tested groups. Adapted from [23].

## Appendix VI



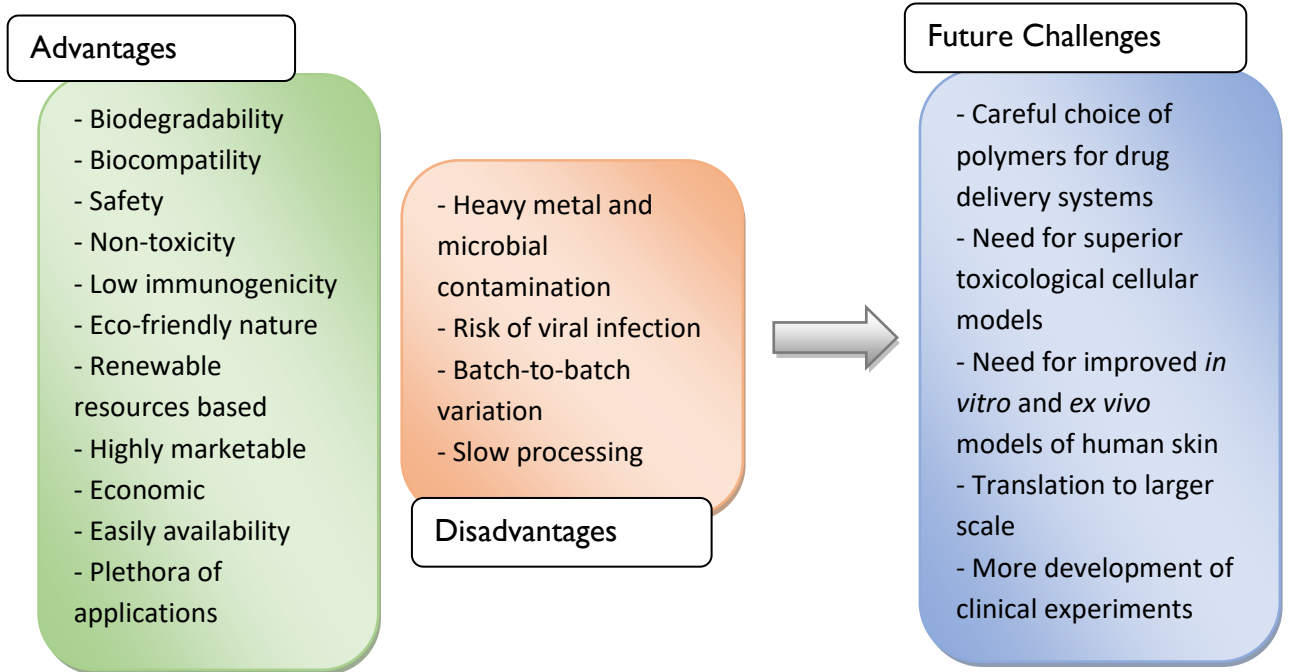
**Figure 6.** – (a) Schematic representation of elastic gelatin-based dressing loaded with two antibiotics: free ciprofloxacin added into the gelatin matrix; and polymyxin B sulfate loaded into halloysite clay nanotubes (HNTs), which in turn were loaded into the gelatin matrix; (b) Mass loss obtained from degradation and (c) water absorption by gelatin-based dressing with 0%, 5%, 10%, 15% and 20% concentration of drug loaded HNTs at different time-points in PBS buffer; Profiles of cumulative drug release from elastic gelatin-based dressing for the various HNTs contents: (d) released percent of total polymyxin; (e) released percent of total ciprofloxacin. Adapted from [34].

## Appendix VII



**Figure 7.** – (a) Schematic illustration of the preparation of *Aloe vera* loaded niosomes into alginate/gelatin hydrogel (AG-nAV Hydrogel); (b) Release profile of *Aloe vera* for *Aloe vera* loaded niosomes (AV-Loaded Niosomes), free *Aloe vera* into alginate/gelatin hydrogel (AG-AV Hydrogel), and AG-nAV Hydrogel; (c) Swelling profile for alginate hydrogel, alginate/gelatin hydrogel and AG-nAV Hydrogel. Adapted from [35].

## Appendix VII



**Figure 8.** – Advantages, disadvantages, and future challenges of using natural biopolymers on drug delivery systems (DDSs).