



TÉCNICAS ANALÍTICAS PARA AVALIAÇÃO DA PERMEAÇÃO CUTÂNEA: REVISÃO DAS ABORDAGENS EXPERIMENTAIS, ÓPTICAS E COMPUTACIONAIS

Márcia Xavier Santos¹, Priscila Pereira Fávero^{2,A}

¹Mestranda em Engenharia Biomédica na Universidade Brasil/São Paulo/Brasil.

²Orientadora e Docente Universidade Brasil/São Paulo/Brasil.

RESUMO

A pele humana representa uma via estratégica para administração de fármacos e ativos cosméticos, mas sua estrutura lamelar complexa impõe desafios significativos à permeação de moléculas. Este estudo consiste em uma revisão narrativa sistematizada da literatura científica sobre as principais técnicas analíticas utilizadas na avaliação da permeação cutânea. O objetivo foi analisar criticamente métodos experimentais, ópticos e computacionais, destacando aplicações, vantagens, limitações e tendências tecnológicas. A análise da literatura permitiu identificar diferentes abordagens metodológicas utilizadas para investigar a penetração de ativos na pele, incluindo métodos *in vitro*, técnicas *in vivo* minimamente invasivas, métodos ópticos não invasivos e ferramentas preditivas baseadas em inteligência artificial. Os resultados indicam que a integração entre diferentes técnicas analíticas permite caracterização mais abrangente da permeação cutânea, contribuindo para o desenvolvimento de formulações dermocosméticas mais seguras e eficazes.

Palavras-chave: Permeação cutânea; Espectroscopia Raman; Liberação transdérmica.

ABSTRACT

Background: Human skin represents a strategic route for drug and cosmetic delivery, but its complex lamellar structure poses significant challenges to molecular permeation. Objective: To critically analyze the main analytical techniques used to evaluate skin permeation, highlighting their applications, advantages, limitations, and technological trends. Methodology: Systematized narrative review of literature published between 2007-2024 in PubMed, SciELO, ScienceDirect, SpringerLink, and Frontiers databases, using descriptors related to skin permeation, analytical techniques, and transdermal delivery systems. Results: Five main technological

^AAutor correspondente: Priscila Pereira Fávero – E-mail: priscila.favero@ub.edu.br - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2620-6379>

blocks were identified: (1) classical in vitro/ex vivo methods (Franz cells), recognized for reproducibility but limited by absence of active metabolism; (2) minimally invasive in vivo methods (tape stripping, microdialysis, Optical Fluorescence (OFM), enabling pharmacokinetic monitoring under physiological conditions; (3) non-invasive optical methods (confocal Raman), capable of mapping penetration with high spatial resolution; (4) spectrometric imaging techniques, providing three-dimensional molecular distribution; and (5) artificial intelligence-based computational modeling, reducing experimentation and aligning with 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) principles. Conclusion: Current trends point toward multi-methodological integration, combining optical, pharmacokinetic, and predictive techniques for comprehensive skin permeation characterization, accelerating development of innovative formulations with enhanced efficacy and safety.

Keywords: Skin permeation; Raman spectroscopy; Transdermal delivery.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, desempenhando funções essenciais como proteção contra agentes externos, regulação térmica, percepção sensorial e síntese de vitamina D [1]. Sua estrutura complexa, composta por diferentes camadas e tipos celulares, reflete a diversidade de funções que desempenha. Compreender a anatomia e a fisiologia da pele é fundamental para o desenvolvimento de produtos dermocosméticos eficazes, capazes de penetrar nas camadas cutâneas e exercer seus efeitos terapêuticos de forma segura e eficiente [2].

A pele representa também uma via alternativa estratégica para a administração de substâncias bioativas, como fármacos, ingredientes cosméticos e nutracêuticos, oferecendo vantagens clínicas e industriais relevantes. Paralelamente, técnicas clássicas de modelagem molecular, como a dinâmica molecular, fornecem insights mecanicistas em nível atômico. Um estudo de [3] et al. (2022) utilizou simulações de dinâmica molecular para elucidar a estrutura e estabilidade de nanoemulsões complexas para entrega de vitaminas, revelando em detalhe atômico a organização interna das fases da emulsão e suas interações com os lipídios da membrana da pele, informações praticamente inacessíveis por métodos puramente experimentais [4]. Os produtos dermocosméticos têm ganhado destaque no mercado devido à crescente demanda por tratamentos que promovam a saúde e a beleza da pele. Esses produtos contêm ativos que atuam em diferentes níveis da pele, desde a superfície do estrato córneo até as camadas mais profundas da derme. No entanto, a eficácia desses ativos depende não apenas de suas propriedades intrínsecas, mas também da capacidade de atravessar a barreira cutânea e atingir o local de ação desejado.

A penetração de substâncias através da pele ocorre predominantemente por difusão passiva, na qual o fluxo depende da diferença de concentração entre o produto aplicado e as camadas internas, sendo influenciado pela espessura e propriedades da barreira cutânea. As principais rotas de permeação incluem a via intercelular (através dos canais lipídicos entre células), a via transcelular (atravessando diretamente os corneócitos) e a via anexial (utilizando folículos pilosos e glândulas sudoríparas) [5].

A investigação da permeação cutânea tem avançado de

forma significativa nas últimas décadas, acompanhando o desenvolvimento de métodos analíticos cada vez mais sensíveis e integrados. Atualmente, diferentes estratégias metodológicas são empregadas para estudar a penetração de substâncias através da pele, incluindo modelos experimentais in vitro e ex vivo, técnicas in vivo minimamente invasivas, métodos ópticos não invasivos, abordagens baseadas em imageamento espectrométrico e ferramentas de modelagem computacional. O progresso tecnológico também favoreceu a introdução de técnicas ópticas avançadas, como a espectroscopia Raman confocal, além de métodos espectrométricos de alta resolução e ferramentas preditivas baseadas em inteligência artificial, ampliando a capacidade de análise da distribuição e do comportamento de ativos nas diferentes camadas cutâneas [6]. Essa diversificação tecnológica reflete a busca por caracterização multidimensional da permeação, integrando informações sobre distribuição espacial, cinética de absorção e interações moleculares.

Este trabalho visa preencher essa lacuna apresentando uma revisão narrativa sistematizada das principais técnicas analíticas utilizadas na investigação da permeação cutânea, destacando avanços metodológicos, aplicações experimentais e tendências tecnológicas emergentes na área.

Objetivo é analisar criticamente as principais técnicas utilizadas para avaliar a permeação de ativos na pele, comparando suas aplicações, vantagens, limitações e identificando tendências tecnológicas emergentes.

MATERIAL E MÉTODO

Este estudo consiste em revisão narrativa sistematizada da literatura científica, conduzida com rigor metodológico para garantir abrangência e qualidade das informações. A busca foi realizada entre setembro e outubro de 2025 em cinco bases de dados de acesso aberto: PubMed (National Library of Medicine), SciELO (Scientific Electronic Library Online), ScienceDirect (Elsevier), SpringerLink e Frontiers.

A análise crítica dos estudos incluiu a avaliação comparativa das técnicas quanto ao princípio analítico, nível de invasividade, aplicabilidade experimental, limitações metodológicas e custo operacional, permitindo a síntese das vantagens e desvantagens

de cada abordagem descrita na literatura.

A estratégia de busca foi estruturada utilizando operadores booleanos (AND, OR) combinando descritores em inglês e português: (skin permeation OR permeação cutânea) AND (transdermal delivery OR entrega transdérmica) AND (Raman spectroscopy OR Franz cells OR tape stripping OR nanocarriers OR permeation enhancers OR drug penetration OR computational modeling OR artificial intelligence).

Foram incluídos artigos científicos que atenderam aos seguintes critérios: (1) publicação entre 2018-2024; (2) disponibilidade em acesso aberto; (3) revisão por pares; (4) foco em técnicas analíticas para avaliação de permeação cutânea; (5) idiomas inglês ou português; (6) estudos experimentais, revisões sistemáticas ou desenvolvimento metodológico.

Foram excluídos: (1) resumos de congressos sem texto completo; (2) capítulos de livros; (3) materiais sem revisão científica formal; (4) estudos exclusivamente *in silico* sem validação experimental; (5) artigos com foco exclusivo em formulação sem caracterização analítica da permeação.

Os artigos selecionados foram categorizados em cinco blocos tecnológicos principais: (1) métodos clássicos *in vitro/ex vivo*; (2) métodos *in vivo* minimamente invasivos; (3) métodos ópticos não invasivos; (4) técnicas espectrométricas de imagem; (5) modelagem computacional. Para cada categoria, foram extraídas informações sobre princípios de funcionamento, aplicações, vantagens, limitações, custo e nível de invasividade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A pele humana é o maior órgão do corpo e desempenha funções vitais de proteção, termorregulação e manutenção da homeostase hídrica [7]. Sua arquitetura é constituída por três estratos principais: epiderme, derme e hipoderme, sendo o estrato córneo da epiderme o principal obstáculo à penetração de substâncias exógenas. A organização lamelar dos lipídios intercelulares e dos corneócitos, descrita pelo modelo “tijolos e argamassa”, cria uma barreira altamente seletiva que limita a difusão de moléculas com massa molecular superior a 500 Da, com elevada polaridade ou com caráter iônico [8]. Essa característica estrutural representa simultaneamente uma proteção essencial contra agentes externos e um desafio para a indústria dermocosmética e farmacêutica, que busca desenvolver formulações capazes de transpor essa barreira de forma controlada e eficiente. Fatores físico-químicos como lipofilicidade, pH do meio e grau de hidratação da pele são determinantes para o sucesso da permeação cutânea [4].

Os métodos *in vitro* e *ex vivo*, como as células de difusão de Franz, permanecem amplamente empregados como padrão-ouro para determinação de parâmetros físico-químicos fundamentais, incluindo fluxo estacionário, coeficiente de permeação e tempo de latência, devido à sua reprodutibilidade e controle rigoroso das variáveis experimentais [4]. Entretanto, apresentam limitações relacionadas à ausência de metabolismo enzimático ativo e fluxo sanguíneo, sendo progressivamente complementados por modelos de pele reconstruída em 3D que reproduzem de forma

mais realista a morfologia e a função da barreira cutânea [9].

As técnicas *in vivo* minimamente invasivas, como tape stripping, microdialise dérmica e Open Flow Microperfusion, permitem o monitoramento direto da penetração de ativos em condições fisiológicas reais, preservando a integridade tecidual [2,1]. O tape stripping é amplamente aplicado para quantificar o acúmulo de compostos no estrato córneo por meio da remoção sequencial de camadas superficiais, sendo ideal para estudos comparativos de formulações. A microdialise e a Open Flow Microperfusion possibilitam amostragem contínua do fluido intersticial dérmico, viabilizando análises farmacocinéticas em tempo real e correlação com parâmetros sistêmicos, embora sua aplicação seja limitada pelo custo elevado e necessidade de infraestrutura especializada [2].

A nanotecnologia aplicada à dermocosmética tem ganhado destaque devido à sua capacidade de superar as limitações impostas pela barreira cutânea, proporcionando maior eficácia terapêutica e liberação controlada [9]. Pesquisas recentes contribuem significativamente para o avanço nessa área. [10] et al. (2024) demonstraram que nanoformulações de cannabidiol encapsulado em carreadores lipídicos nanoestruturados apresentam taxa de permeação cutânea significativamente superior comparadas a formulações convencionais, evidenciando o potencial terapêutico desses sistemas para aplicações dermatológicas.

Paralelamente, [3] et al. (2022) desenvolveram nanoemulsões complexas contendo vitaminas A e E com estrutura singular do tipo “onion-like”, representando uma inovação na organização estrutural de sistemas nanoemulsionados para otimizar a estabilidade físico-química e a liberação controlada de ativos lipossolúveis fotossensíveis.

As técnicas de imageamento espectrométrico, como ToF-SIMS e MALDI-MS Imaging, ampliaram a capacidade analítica ao permitir o mapeamento da distribuição espacial tridimensional de moléculas em escala micrométrica, revelando padrões de penetração e retenção impossíveis de detectar por métodos convencionais. Os modelos computacionais baseados em inteligência artificial vêm se consolidando como alternativa promissora à experimentação laboratorial extensiva. Algoritmos de machine learning e deep learning são capazes de prever parâmetros de permeabilidade cutânea a partir de descritores moleculares e propriedades físico-químicas, reduzindo significativamente o número de ensaios laboratoriais e otimizando o desenvolvimento de produtos [11]. Essas ferramentas promovem a redução do uso de modelos animais, alinhando-se aos princípios dos 3Rs (Replacement, Reduction, Refinement) aplicados à pesquisa biomédica. A combinação de dados experimentais e predições *in silico* tem permitido compreender de forma integrada os fatores que regem a penetração cutânea, desde a estrutura molecular até a interação com a matriz lipídica.

Os resultados evidenciam que as técnicas evoluíram de modelos experimentais simplificados para abordagens integradas, capazes de reproduzir com maior precisão as condições fisiológicas da pele humana. A literatura recente revela um avanço

consistente na combinação entre métodos clássicos, técnicas ópticas e ferramentas computacionais, refletindo a busca por resultados mais reprodutíveis, éticos e preditivos. As tendências atuais apontam para a integração de modelos de pele reconstruída em 3D acoplados a sensores ópticos miniaturizados e algoritmos de aprendizado de máquina, possibilitando simulações altamente

realistas da penetração e metabolização de ativos em tempo real [6]. O uso combinado de técnicas como Espectroscopia Raman Confocal, Open Flow Microperfusion e modelagem computacional por inteligência artificial constitui um ecossistema analítico robusto, capaz de correlacionar o comportamento molecular do ativo com sua performance biológica de forma integrada e preditiva.

A **Tabela 1** sintetiza comparação entre as principais técnicas discutida. A escolha deve considerar múltiplos fatores: objetivo da pesquisa (screening inicial vs. caracterização mecanística vs. validação regulatória), natureza do ativo (peso molecular, carga, lipofilia), estágio de desenvolvimento (pesquisa básica vs. pré-clínico vs. clínico) e recursos disponíveis.

Técnica	Tipo	Vantagens	Limitações	Custo	Invasividade	Aplicabilidade
Células de Franz	In vitro/ex vivo	Alta reprodutibilidade; controle de variáveis; bem estabelecida	Ausência de metabolismo ativo e fluxo sanguíneo	Baixo a Moderado	Não invasiva	Estudos preliminares; triagem de formulações
Tape Stripping	In vivo minimamente invasivo	Simples; econômico; aceito por comitês de ética	Depende de padronização operacional; limitado ao estrato córneo	Baixo	Minimamente invasiva	Estudos clínicos; avaliação comparativa
Microdiálise Dérmica	In vivo minimamente invasivo	Monitoramento farmacocinético em tempo real	Requer infraestrutura e treinamento especializado	Alto	Minimamente invasiva	Pesquisas farmacocinéticas; indústria farmacêutica
Open Flow Microperfusion (OFM)	In vivo minimamente invasivo	Quantificação dinâmica sem interrupção do fluxo intersticial	Alto custo; necessidade de equipamento especializado	Alto	Minimamente invasiva	Pesquisas translacionais; avaliação farmacodinâmica
Espectroscopia Raman Confocal	Óptico não invasivo	Não destrutivo; alta resolução espacial; análise em tempo real	Equipamento sofisticado; requer expertise técnico	Alto	Não invasiva	Pesquisa avançada; desenvolvimento de produtos
ATR-FTIR	Óptico não invasivo	Avalia modificações estruturais; não destrutivo	Limitado a análises superficiais do estrato córneo	Moderado	Não invasiva	Estudos de interação molecular; cosmetologia
ToF-SIMS / MALDI-MS Imaging	Espectrométrico de imagem	Mapeamento 3D; resolução micrométrica; alta sensibilidade	Custo muito elevado; complexidade operacional	Muito Alto	Não invasiva	Validação de formulações inovadoras; pesquisa acadêmica
Modelagem Computacional (IA)	Preditivo in silico	Reduz experimentação; rápido; alinhado aos 3Rs	Depende da qualidade dos dados de entrada	Baixo a Moderado	Não aplicável	Triagem inicial; otimização de formulações

Fonte: elaboração própria com base na literatura revisada.

A principal tendência identificada é a integração multimetodológica, combinando técnicas complementares para caracterização abrangente da permeação cutânea. Exemplos incluem: (1) Espectroscopia Raman Confocal associada à Open Flow Microperfusion, correlacionando distribuição espacial molecular com cinética de absorção em tempo real [12]; (2) células de Franz integradas a modelos de inteligência artificial, validando previsões computacionais com dados experimentais [4]; (3) imageamento por espectrometria de massas combinado com Espectroscopia Raman, integrando mapeamento espacial com informação estrutural molecular [6].

Outra tendência relevante é o desenvolvimento de plataformas microfluídicas skin-on-chip, integrando pele reconstruída em 3D, fluxo microvascular simulado e sensores em tempo real, prometendo reproduzir condições fisiológicas com custo inferior aos modelos animais [9]. A aplicação de sistemas nanoestruturados inovadores, como nanoemulsões “onion-like” [3] e nanoformulações de cannabidiol [10], representa avanços estratégicos para essas plataformas.

Finalmente, a incorporação de nanossensores biomiméticos responsivos a pH, temperatura e espécies reativas de oxigênio acoplados a técnicas ópticas pode permitir monitoramento in vivo contínuo da permeação, abrindo perspectivas para medicina personalizada e sistemas de liberação responsivos [6].

CONCLUSÃO

De forma geral, a análise dos estudos demonstra que não existe um método universal para avaliar a permeação cutânea. Cada técnica apresenta vantagens e limitações próprias, e a escolha deve considerar o objetivo do estudo, as características do ativo e o estágio de desenvolvimento da formulação. Os métodos clássicos in vitro, como as células de Franz, continuam sendo referência para análises iniciais, enquanto as técnicas in vivo minimamente invasivas fornecem dados mais próximos da realidade fisiológica. Já os métodos ópticos não invasivos, especialmente a Espectroscopia Raman Confocal, trouxeram avanços importantes ao permitir visualizar a penetração dos ativos sem danificar a pele.

A tendência atual aponta para a combinação de diferentes abordagens: técnicas experimentais, métodos ópticos e modelagem computacional com inteligência artificial trabalham juntos para resultados mais precisos e confiáveis. A nanotecnologia tem se mostrado promissora para superar as barreiras da pele, com destaque na nanoformulações de cannabidiol e nanoemulsões inovadoras contendo vitaminas. Essas novas plataformas representam um caminho mais sustentável e ético para o desenvolvimento de produtos dermocosméticos, reduzindo a necessidade de testes em animais e oferecendo soluções mais eficazes para a aplicação de ativos na pele.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] Lademann, J. et al. Hair follicles – a long-term reservoir for

drug delivery. *Skin Pharmacology and Physiology*, v. 22, n. 1, p. 42-48, 2009.

[2] Birngruber, T. et al. Dermal microdialysis and open flow microperfusion: advances in drug delivery and sampling from skin. *Pharmaceutical Research*, v. 39, n. 10, p. 2373-2393, 2022.

[3] Machado, N. et al. Complex vitamin E and retinol nanoemulsions with onion-like multilayer organization: novel template for skin delivery. *Nanoscale*, v. 14, n. 29, p. 10495-10509, 2022.

[4] Godin, B.; Touitou, E. Transdermal skin delivery: predictions for humans from in vivo, ex vivo and animal models. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v. 59, n. 11, p. 1152-1161, 2007.

[5] Abd, E.; Yousef, S. A.; Pastore, M. N. et al. Skin models for the testing of transdermal drugs. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, v. 8, p. 163-176, 2016.

[6] Lunter, Dominique J.; Klang, Victoria; Eichner, Anja; SAVIĆ, Sanela Marić; SAVIĆ, Snežana; LIAN, Guoping; ERDŐ, Franciska. Progress in topical and transdermal drug delivery research: focus on nanoformulations. *Pharmaceutics*, v. 16, n. 6, p. 817, 2024. DOI: 10.3390/pharmaceutics16060817.

[7] Harris-Tryon, T. A.; Grice, E. A. Microbiota, and maintenance of skin barrier function. *Science*, v. 376, n. 6596, p. 940-945, 2022.

[8] Brighenti, V. et al. Skin barrier function: mechanisms and therapeutic strategies. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 26, n. 2, p. 589, 2025.

[9] Zhao, Y. et al. Nanotechnology-based strategies for enhanced skin delivery: from fundamental research to clinical translation. *Journal of Controlled Release*, v. 365, p. 789-812, 2024.

[10] Almeida, M. L. et al. Cannabidiol-loaded nanostructured lipid carriers: influence of carrier composition on lipid crystallinity and skin penetration. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, v. 91, 105254, 2024.

[11] Munem, S. A. Controlled drug delivery systems for skin applications: recent advances and perspectives. *Drug Delivery and Translational Research*, v. 14, n. 8, p. 2156-2178, 2024.

[12] Richters, R. J. H., Falcone, D., Uzunbajakava, N. E., Varghese, B., Erkrusse, W., van Erp, P. E. J., & van de Kerkhof, P. C. M. (2017). Sensitive Skin: Assessment of the Skin Barrier Using Confocal Raman Microspectroscopy. *Skin Pharmacology and Physiology*, 30(1), 1-12.