



Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

UNIVERSIDADE LUSÓFONA

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Novas estratégias de promoção da permeação transdérmica

LISBOA

2013

Daniela Filipa Branco Rafeiro nº 20094910

Agradecimentos

Por todo o apoio, humildade e disponibilidade,
durante todos estes anos de percurso académico...

o meu OBRIGADA:

Família,

Docentes,

Amigos,

Hospital Stº António dos Capuchos,

Farmácia Flama,

Orientadora de Tese de Mestrado: Dr.^a Catarina Rosado,

E a TODOS aqueles que estão no meu CORAÇÃO!

Resumo

Este trabalho consiste numa revisão bibliográfica sobre as novas estratégias de promoção da permeação transdérmica, descrevendo os seus mecanismos de ação e o interesse na sua utilização. As estratégias de permeação, permitem o transporte de fármacos através do tecido cutâneo, permitindo assim diversas vantagens terapêuticas, quando comparada com a administração de fármacos por via oral ou parentérica.

Os sistemas transdérmicos apresentam características físico-químicas adequadas de forma a permitir a libertação do fármaco e a sua passagem pelo estrato córneo. O desenvolvimento desses sistemas é um desafio, uma vez que a pele é uma barreira natural contra todos os microrganismos e xenobióticos que a pretendam ultrapassar. Desta forma, o uso de promotores de permeação transdérmica é uma ferramenta fundamental na alteração da estrutura do estrato córneo, possibilitando assim uma permeação mais eficaz das substâncias ativas pretendidas. Estes promotores são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, em promotores de permeação **químicos** ou **físicos**.

Os promotores **químicos** causam, alterações cutâneas a nível da sua composição, propriedades físico-químicas, e na organização lipídica e proteica intercelular e intracelular do estrato córneo. Os promotores químicos descritos são os álcoois, amidos, ésteres, ácidos gordos, glicóis, pirrolidonas, sulfóxidos, surfactantes, terpenos e as ciclodextrinas. Os promotores **físicos**, permitem a permeação recorrendo a técnicas de libertação de fármacos através da pele e/ou alteração por meios físicos das suas propriedades barreira. São exemplos destas técnicas, a aplicação de ultrassons na barreira cutânea pela técnica de sonoforese, de corrente elétrica na iontoforese, ou mesmo o uso de microagulhas ou microdermoabrasão. Outras técnicas físicas de permeação existentes são: a eletroporação, os injetores de jacto líquido, os injetores de pó, e a ablação térmica.

Os sistemas coloidais são também utilizados como transportadores de fármacos, devido à sua capacidade em aumentar a permeação de fármacos através da pele, como é o caso dos lipossomas, niossomas, transfersomas, nanopartículas e microemulsões.

O objetivo desta revisão consiste em analisar todos os promotores de permeação que permitem a passagem do princípio ativo através do estrato córneo.

Índice

| | Pág. |
|---|------|
| Introdução | 6 |
| Perspectiva Histórica | 7 |
| Pele | 7 |
| Epiderme..... | 8 |
| Derme | 10 |
| Anexos da Pele | 11 |
| Barreira de Permeação e Libertação Transdérmica | 12 |
| Sistemas de Libertação Transdérmica | 16 |
| Características dos Sistemas de Libertação Transdérmica | 17 |
| Vantagens dos Sistemas de Libertação Transdérmica | 18 |
| Desvantagens dos Sistemas de Libertação Transdérmica | 19 |
| Promotores de Permeação | 19 |
| Promotores Químicos de Permeação | 19 |
| Álcoois | |
| Álcoois de cadeia curta | 20 |
| Álcoois de cadeia longa | 21 |
| Amidos | |
| Azona | 21 |
| Ácidos Gordos e Ésteres | |
| Esteres de alquilo – acetato de etilo | 22 |
| Esteres de benzoato – salicilato de octilo (OSAL) | 22 |
| Esteres de ácidos gordos – miristato isopropílico (IPM)..... | 22 |
| Ácidos gordos | 22 |
| Glicóis – propilenoglicol (PG) | 23 |
| Pirrolidonas | 23 |
| Sulfóxidos | 23 |

| | |
|---|----|
| Surfactantes | |
| Surfactantes catiónicos | 24 |
| Surfactantes aniónicos | 24 |
| Surfactantes não-iónicos | 24 |
| Óleos essenciais | 25 |
| Ciclodextrinas | 25 |
| | |
| Promotores Físicos de Permeação | 27 |
| Sonoforese | 27 |
| Iontoforese | 28 |
| Microdermoabrasão | 30 |
| Microagulhas | 30 |
| Eletroporação | 32 |
| Injetores de Jacto Líquido | 34 |
| Injetores de Jacto de Pó | 35 |
| Ablação Térmica | 35 |
| | |
| Sistemas Coloidais – Formulações para Libertação Transdérmica | 37 |
| Lipossomas | 37 |
| Niossomas | 38 |
| Transfersomas | 38 |
| Microemulsões | 39 |
| Nanopartículas | 40 |
| | |
| Conclusão | 42 |
| Bibliografia | 43 |

Introdução

A permeação transdérmica é uma estratégia para transportar fármacos cuja ação é a própria pele, eliminando desta forma aspectos indesejados relacionados com as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos.¹

O desenvolvimento de sistemas terapêuticos transdérmicos tornou-se um desafio, uma vez que a pele humana é uma barreira natural à penetração de partículas, micro-organismos e substâncias estranhas, protegendo desta forma o corpo humano da ação prejudicial do ambiente e substâncias nocivas.²

Para obtenção desses sistemas é necessário que os mesmos possuam características físico-químicas que permitam a libertação do fármaco da formulação e que facilitem a sua penetração através da pele. O fármaco a administrar deve ser suficientemente eficaz para manter a sua ação terapêutica após a trajetória através da pele e da corrente sanguínea até alcançar seu alvo terapêutico. O fármaco, assim como todos os compostos do sistema transdérmico, devem ser quimicamente compatíveis com a pele de modo a evitar irritações ou reações alérgicas.²

As vias de administração de fármacos mais comuns são as vias: oral, ocular, nasal, auricular, retal, génito-urinária ou parentérica. Os intervalos de administração por estas vias podem ser inconvenientes e, alguns fármacos, quando ingeridos por via oral, são parcialmente desativados ou neutralizados no estômago, intestino ou fígado antes de alcançarem a via sistémica. Desta forma, a baixa biodisponibilidade do fármaco no local de ação, requer a administração de elevadas doses para garantir a sua eficácia, aumentando desta forma o risco de efeitos secundários.²

Na tentativa de combater as limitações provenientes destas vias, foram desenvolvidas novos sistemas de veiculação de fármacos, tais como os lipossomas, as microcápsulas, as microemulsões e os sistemas transdérmicos, os quais permitem manter o nível plasmático do fármaco dentro da janela terapêutica por um maior período de tempo. As substâncias ativas incorporadas no sistema transdérmico quando aplicado sobre a pele, atravessam diversas camadas da mesma e atingem a corrente sanguínea numa velocidade constante, durante um período de tempo mais ou menos alargado. Estes sistemas permitem a libertação controlada e prolongada de substâncias ativas, sem que para isso seja necessário o uso de fármacos na forma injetável e a sensação dolorosa da sua administração.²

Perspectiva histórica

O interesse pelos sistemas de libertação transdérmica surgiu no final da década de 60 e início da década de 70, e muitos avanços foram feitos com o desenvolvimento de projetos destes sistemas terapêuticos. Foi em 1981 que surgiu o primeiro dispositivo transdérmico, Transderm-Scop, desenvolvido pelo laboratório farmacêutico ALZA, e foi rapidamente seguido pelo sistema Transderm-Nitro. Durante a década de 80, muitos outros dispositivos transdérmicos foram desenvolvidos, porém apenas na década de 90 é que foram introduzidos no mercado.²

Pele

A pele presente no corpo humano funciona como um revestimento externo do corpo e exerce variadas e importantes funções tais como: proteção e defesa de agentes externos (barreira microbiana, química, radiação, térmica) regulação térmica, percepção sensorial, secreção, regulação da pressão sanguínea, regulação hídrica, metabolismo e excreção e respostas imunológicas.^{3,4} Sendo a pele uma barreira por excelência, não é contudo um órgão isolado, e encontra-se associada a muitos sistemas de órgãos, nomeadamente o sistema músculo-esquelético, neurológico, circulatório, endócrino e imunitário.³ A pele é considerada o maior e o mais pesado sistema de órgãos e é idêntico em todos os grupos étnicos.⁵ A pele, encontra-se dividida em duas camadas principais, a epiderme e a derme subjacente.^{3,4}

EPIDERME

A epiderme é um epitélio pavimentoso estratificado, não vascularizado sobre uma membrana basal. Podemos subdividir a epiderme em 4 camadas celulares distintas: camada basal; camada espinhosa; camada granulosa e camada córnea.⁵ Nestas diferentes camadas, a epiderme é constituída por queratinócitos, melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel (**Figura 1**).^{3,5}

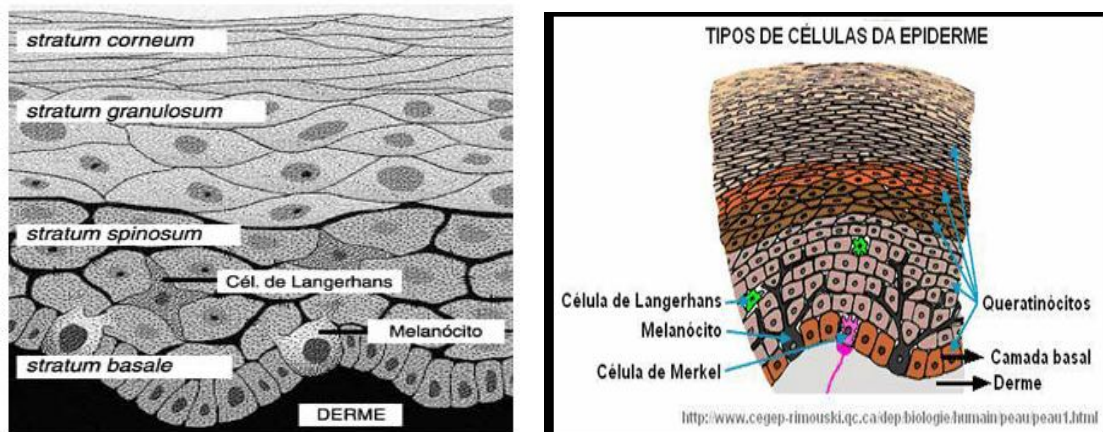


Figura 1 - Representação celular da epiderme.³

Os queratinócitos, são as células principais da epiderme viável, que levam à produção da queratina, proteína importante das células do estrato córneo. A expressão anormal de queratina é uma característica de muitas doenças cutâneas tais como a psoríase e algumas ictioses. À medida que os queratinócitos amadurecem e se diferenciam tornam-se maiores, perdem o seu núcleo e atingem a etapa final da diferenciação com a formação do estrato córneo. O estrato córneo, é constituído por células sem núcleo nem os outros elementos celulares usuais que correspondem a verdadeiros depósitos de queratina, que surgem como resultado da evolução celular dos queratinócitos.³

Os melanócitos encontram-se na camada basal da epiderme e produzem um pigmento castanho responsável pela coloração da pele e absorção dos raios UV, a melanina. A partir da camada basal onde se inserem, os melanócitos projetam dendrites que se estendem ao longo de toda a epiderme, enviando a melanina produzida nos melanócitos e acumulada nos melanossomas. O número de melanócitos e a taxa de produção da melanina é dependente da raça do indivíduo.³ Nos indivíduos de pele escura os melanossomas são maiores e transferem-se individualmente através das ramificações dendríticas. Nos indivíduos de pele clara os melanócitos produzem menos melanina, e os melanossomas agregam-se pelo facto das suas dimensões

serem mais reduzidas. No entanto o número de melanócitos é semelhante em ambas as raças.⁵

As células de Langerhans são o constituinte imunológico predominante da pele. Estas células estão presentes em camadas menos estratificadas da epiderme, com um citoplasma rico, no entanto não apresentam desmossomas nem melanossomas. As células de Langerhans são células apresentadoras de antígenos ao resto do sistema imunitário, tais como os linfócitos T e responsáveis pela fagocitose de corpos estranhos. Desta forma, estas células não permitem o crescimento anormal de células além de serem sensíveis à radiação ultravioleta.³

As células de Merkel estão presentes entre a epiderme e a derme em pequena quantidade e ligam-se às terminações nervosas sensitivas, e funcionam como receptores do tato e de pressão.³

Camada basal

A camada basal é a camada mais interna da epiderme, ou seja, encontra-se junto à derme e é constituída por uma única camada de células de forma cúbica. Estas células repousam sobre a membrana basal que faz fronteira entre a epiderme e a derme. A divisão celular ocorre apenas na camada basal e por isso, esta camada é também designada por camada germinativa, pois apresenta elevada atividade mitótica na produção dos queratinócitos.^{3,5}

Camada espinhosa

A camada espinhosa é constituída por células cúbicas ou achatadas com mais queratina que a camada basal. Está localizada no seguimento da camada basal com queratinócitos nucleados que não se dividem, e que apenas produzem queratina. A queratina é uma proteína fibrosa que além de estar presente na superfície externa da pele é o constituinte fundamental dos pêlos e das unhas.^{3,5}

Camada granulosa

As células da camada granulosa são morfológicamente mais planas que as suas precursoras, podendo ainda verificar-se a presença do seu núcleo. O nome desta camada surge devido ao facto das células aumentarem o seu teor em queratina e de se acumularem na forma de grânulos. Além da queratina, estas células produzem ainda polissacarídeos, glicoproteínas e lípidos.³

Camada córnea

A camada córnea ou estrato córneo é a camada mais externa da epiderme, e é constituída por células mortas, sem núcleo e com enorme quantidade de filamentos, nomeadamente de queratina. Os queratinócitos presentes nesta camada são designados de corneócitos, predominantemente constituídos por queratina, com uma forma achatada e sobrepostos alternadamente. Os lípidos da matriz intercelular estão organizados em estruturas multilamelares, com alternância dos domínios hidrofílicos e lipofílicos, o que dificulta a passagem de fármacos por esta camada.³ Normalmente esta camada é constituída por 15 a 20 camadas de corneócitos, podendo atingir as 100 camadas na palma das mãos e dos pés.³

DERME

A derme é um tecido conjuntivo que sustenta a epiderme e está ligada a esta pela membrana basal. Esta membrana ou junção dermo - epidérmica que separa a derme da epiderme, é uma interface complexa, formada por uma rede de fibrilhas de tropocolagénio numa matriz amorfa de mucopolissacáridos em constante renovação.³ Esta camada dérmica apresenta 1 a 4 mm de espessura e é constituída essencialmente por fibroblastos, que são as células chave da síntese de fibras proteicas, como é o caso do colagénio e elastina (**Figura 2**). Estes dois constituintes formam uma matriz que rodeia as células e as estruturas dérmicas.³

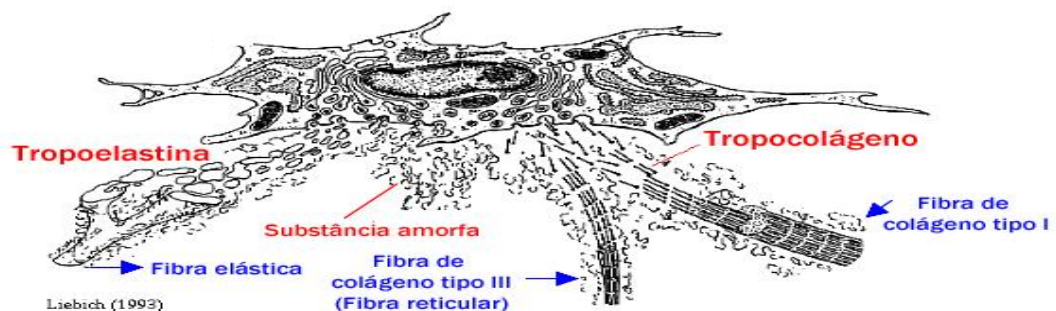


Figura 2 - Representação da constituição de um fibroblasto.

O colagénio é a principal proteína fibrosa da matriz extracelular, formada a partir da polimerização do tropocolagénio, substância excretada pelos fibroblastos. O colagénio presente na parte mais interior da derme encontra-se num estado de compactação elevado, enquanto a parte mais externa apresenta o colagénio numa forma menos compacta.³

A elastina, tal como o colagénio, é produzida por um precursor secretado pelos fibroblastos e está organizada em fibras curtas e sobrepostas. A elastina é a principal responsável pela elasticidade da pele.³

Na derme encontram-se ainda os vasos sanguíneos, os vasos linfáticos e as terminações nervosas. Os vasos sanguíneos não só transportam os nutrientes, como são responsáveis pela termorregulação corporal e ainda pela absorção de substâncias que ultrapassam a barreira epidérmica.³ Existem dois tipos de vasos sanguíneos, os superficiais e os profundos e é devido à passagem de sangue entre uns e outros que ocorrem as trocas de calor. Os vasos linfáticos apresentam um endotélio com fenestras que permite a passagem entre elas de macromoléculas, fator importante na absorção transdérmica de sistemas coloidais (lipossomas, microemulsões, nanopartículas entre outros). As terminações nervosas apresentam apenas funções de integração e coordenação do órgão sensorial (**Figura 3**).^{3,6}

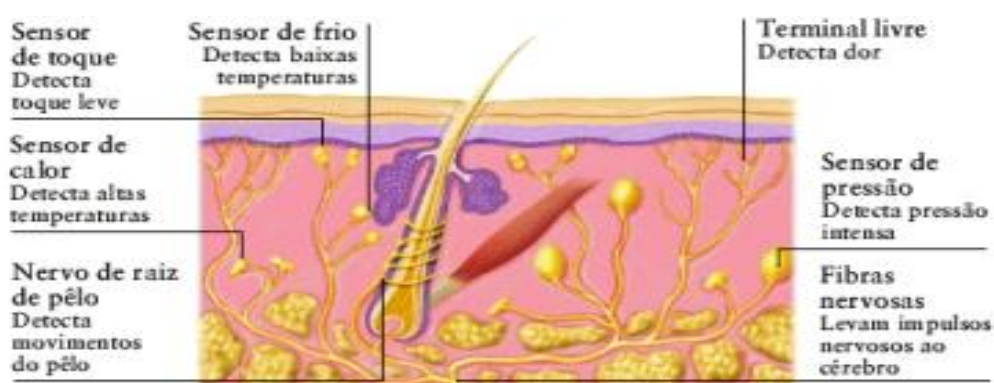


Figura 3 - Representação das terminações nervosas presentes na derme.

ANEXOS DA PELE

Os anexos da pele representam apenas 0,1 a 1% da superfície total da pele, onde estão incluídas as glândulas sudoríparas, as glândulas sebáceas, os folículos pilosos e as unhas. Todos estes anexos, excepto as unhas, estão inseridos na derme e atravessam a epiderme.³

As glândulas sudoríparas são constituídas por uma base enrolada de glândulas que atravessam toda a epiderme até à superfície através de um ducto sudoríparo. A produção de suor por estas glândulas surge com o objetivo de manter o equilíbrio térmico corporal. Existem cerca de 2 a 3 milhões de glândulas sudoríparas distribuídas

por todo o corpo (100cm²) tendo o organismo capacidade para eliminar até 10L de suor por dia.³

As glândulas sebáceas, estão localizadas na derme, e são glândulas alveolares (ou acinosas) simples ou compostas que produzem uma substância oleosa, branca e rica em lípidos, o sebo. A maioria das glândulas sebáceas, estão unidas através de um canal que se situa na parte superior dos folículos pilosos e que permite ao sebo engordurar o pêlo e a superfície da pele. Desta forma, o sebo evita a desidratação e protege a superfície da pele contra alguns agentes bacterianos. Existem cerca de 15 glândulas sebáceas por cm² de área de pele. O sebo funciona como substância impermeabilizante que quase não é produzida nas crianças e, nos adultos, não é produzido na palma das mãos e dos pés. Em determinados pontos de transição da pele, como é o caso dos lábios ou as pálpebras, as glândulas terminam diretamente na superfície da pele.³

O folículo piloso encontra-se distribuído por toda a parte da superfície corporal e a cada folículo está associado um músculo eretor. O processo de crescimento capilar assemelha-se ao da pele: na base do folículo ocorre a divisão celular, e as células diferenciam-se por queratinização acentuada formando o pêlo.³ No passado, os folículos eram vistos como simples poros na superfície cutânea que poderiam atuar apenas de maneira coadjuvante no transporte de substâncias através da pele, fazendo com que o fluxo de fármaco aplicado topicamente atingisse o seu estado estacionário rapidamente. Atualmente, o folículo piloso é considerado um elemento bastante importante na permeação cutânea de substâncias. Em alguns casos, estas estruturas podem mesmo funcionar como verdadeiros depósitos de fármaco na pele.⁷

Barreira de permeação e libertação transdérmica.

A pele como barreira semipermeável é um conceito relativamente recente, e surge com o reconhecimento do estrato córneo como a principal barreira difusional da epiderme. A permeabilidade da pele reside em dois aspetos fundamentais: a sua *anatomia* e a sua *bioquímica*.³

A anatomia e a disposição da pele, permite assegurar a resistência elétrica da permeação transdérmica dos fármacos. O estrato córneo como podemos verificar (**Tabela 1**), apresenta uma resistência de permeação muito superior em relação aos

estratos seguintes, sem nada estar relacionado com a espessura de cada camada viável da epiderme (**Tabela 1**).³

Tabela 1 – Algumas características da pele que contribuem para a sua função barreira.³

| Camada | Espessura | Resistência |
|---------------------------|------------------|--------------------|
| <i>Stratum corneum</i> | 15-25µm | 100-5000 kΩcm-2 |
| <i>Stratum granulosum</i> | | 0.1-1.0 kΩcm-2 |
| <i>Stratum spinosum</i> | 40-100µm | |
| <i>Stratum basale</i> | | |
| Derme | 1000µm | |
| Tecido subcutâneo | 1000-1200µm | |

Em termos bioquímicos, a pele apresenta características muito próprias que estão na origem da sua barreira de permeabilidade, como é o caso da água, das proteínas e dos lípidos (**Tabela 2**).³

Tabela 2 – Bioquímica comparada da pele.³

| | Corpo | Pele | <i>Stratum corneum</i> |
|----------|--------------|-------------|------------------------|
| Água | 55% | 67%-70% | 10%-15% |
| Proteína | 19% | 20%-27% | 75%-85% |
| Lípido | 19% | 2%-3% | 5%-15% |

Um aspeto que tem sido amplamente investigado, é a distribuição da água na pele e o seu movimento através das várias camadas. A água presente na epiderme provém da própria derme, e está descrito que o gradiente da água na pele é dependente da camada em que se encontra. (**Tabela 3**)³

Tabela 3 – Distribuição da água nas diferentes camadas da epiderme.³

| Camada | Água (%) |
|---------------|-----------------|
| Basal | 70 |
| Granulosa | 65 |
| Córnea | 10-15 |

A evolução dos queratinócitos da camada granulosa é acompanhada de uma redução do conteúdo de água até aos 35%, e no estrato córneo, ainda que hidratado, é possível encontrar apenas 10% a 15% de água. A composição lipídica do estrato

córneo é muito variada e é devido a este facto, que a presença de diversas camadas lipídicas entre os corneócitos, permite um bloqueio de perda de água transepidérmica. (Tabela 4)³

Tabela 4 – Composição do estrato córneo.³

| Lipídeos | (%) | Proteínas | (%) |
|--------------------|------------|---------------------|------------|
| Ceramidas | 38 | Solúveis em água | 10 |
| Coesterole ésteres | 31 | Queratina | 65 |
| Ácidos gordos | 23 | Proteínas de parede | 5 |
| Triglicéridos | 8 | | |

Nos anos 70, considerava-se a via de absorção transepidérmica maioritariamente transcelular, ou seja, através das células. Posteriormente, a via intercelular passou a ser descrita como a principal via de permeação, uma vez que não apresenta no seu percurso obstáculos que dificultem a permeação no estrato córneo, como é o caso da via transcelular (Figura 4).³

A via anexial é outra das possibilidades de passagem de fármacos através do estrato córneo, nomeadamente através do folículo piloso.^{2,3}

A parte inferior do folículo piloso não é queratinizada, o que faz com que a barreira de difusão seja inferior em relação ao estrato córneo normal. A nível prático, esta via torna-se irrelevante uma vez que os folículos ocupam unicamente 0.1 a 1% da área total disponível para o transporte. O mesmo se aplica às glândulas sudoríparas, no entanto, a via anexial não pode ser negligenciada e pode assumir um papel importante quando são aplicadas determinadas técnicas de promoção da libertação transdérmica.^{2,3}

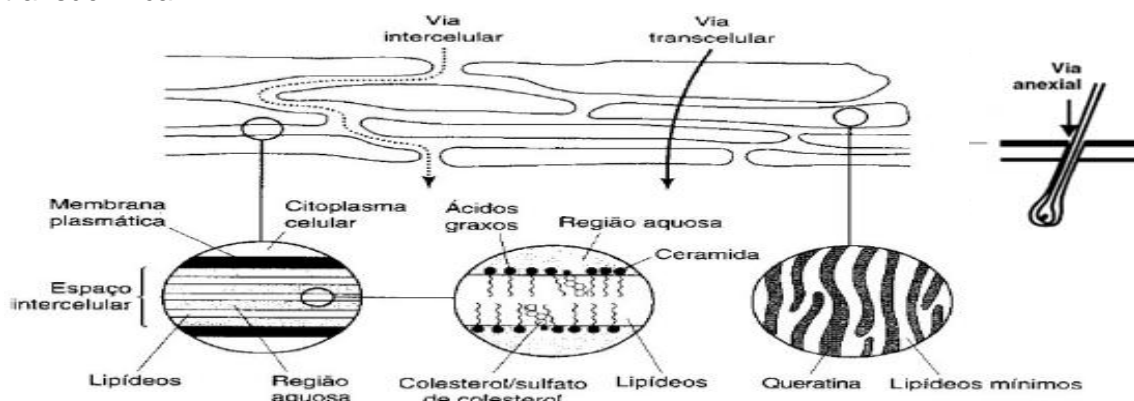


Figura 4 - Estrutura do estrato córneo com as duas possibilidades de passagem através da barreira - Via intercelular e transcelular. Representação da via anexial.⁸

A permeação de uma molécula através da pele pode ser quantificada em três parâmetros principais:

- Fluxo (massa transportada por unidade de tempo);
- Permeabilidade (produto do coeficiente de difusão pelo coeficiente de partilha – Lei de Fick)
- Percentagem da dose biodisponível absorvida.³

O coeficiente de permeabilidade, P, serve para descrever a penetração de uma substância através das membranas biológicas, e deriva da 1ª lei de Fick da difusão, do fluxo medido em condições de estado estacionário, *in vitro*, em condições normalizadas de reservatório e concentrações. O valor de P é, portanto um bom parâmetro de comparação das características de absorção de várias substâncias através das membranas biológicas.³

A permeação é essencialmente regulada por dois aspetos:

- A estrutura da pele (aspetos concorrentes para a sua função barreira)
- Parâmetros físico-químicos dos permeantes. Intuitivamente, tudo o que for pequeno e moderadamente lipofílico deverá passar a barreira (difusão molecular).³

A biodisponibilidade, ou seja a fração da dose administrada que é absorvida, está sempre dependente das características da substância permeante (solubilidade, peso molecular, coeficiente de partilha e ionização), da pele (hidratação, espessura, integridade, idade e localização) e ainda das interações entre estas (lipossolubilidade, metabolismo, da substância pela flora da pele, formação de reservatório da substância na pele e alteração do fluxo sanguíneo e da temperatura corporal por ação de aditivos).³

Na permeação transdérmica é necessário ter em conta os seus fenómenos associados:

- Difusão através do estrato córneo;
- Partilha do estrato córneo para a epiderme viável;
- Difusão através da epiderme e da derme;
- Absorção capilar.³

Em termos de sistematização de processos de avaliação, existem cinco tipos de estudos em que se avalia a bio equivalência de um fármaco através da pele:

- Permeação através da pele (humana, animal ou sintética);
- Estudos de farmacodinâmica (relação dose efeito);
- Estudos farmacocinéticos *in vivo* em animais (evolução dos níveis permeados ao longo do tempo);
- Estudos farmacocinéticos *in vitro* (evolução dos níveis libertados ao longo do tempo);
- Correlação *in vitro* – *in vivo*.³

Em termos de informação quantitativa na cinética de absorção percutânea de substâncias químicas, os estudos desenvolvem-se basicamente com técnicas experimentais e modelos matemáticos. Por sua vez as técnicas experimentais poderão ser implementadas *in vitro* ou *in vivo*.³

Sistemas de libertação transdérmica

Os sistemas de libertação transdérmicos permitem a passagem de doses terapêuticas de fármaco através da pele, com o objetivo de atingir a corrente sanguínea, para exercer os seus efeitos a nível sistémico. A tecnologia envolvida na libertação transdérmica de fármacos consiste na absorção percutânea ou transdérmica.⁵

Os sistemas terapêuticos transdérmicos possuem elementos estruturais que permitem a libertação do fármaco através da pele (**Figura 5**). Esses elementos são comuns para todos os tipos de sistemas terapêuticos transdérmicos:

- *Camada externa* – camada que protege o dispositivo transdérmico de agressões externas do meio ambiente e que mantêm a integridade do sistema;
- *Reservatório do medicamento* – camada que armazena as moléculas do fármaco;
- *Camada adesiva* – camada que adere o sistema à pele, pode conter fármaco ou mesmo constituir o reservatório do medicamento;
- *Membrana de controlo* (presente apenas nos dispositivos tipo reservatório) – controla a libertação do fármaco;
- *Camada protetora removível* – camada que protege a camada adesiva, que é retirada quando o dispositivo é aplicado sobre a pele.²

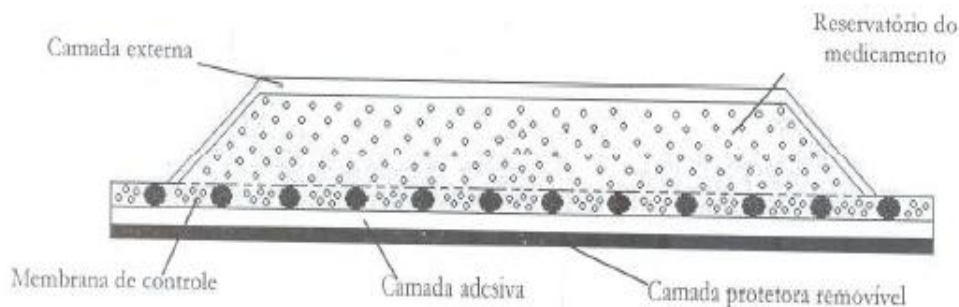


Figura 5 - Representação esquemática de um sistema de libertação transdérmica (tipo reservatório).²

Características dos sistemas terapêuticos transdérmicos

Os sistemas transdérmicos devem apresentar características físico-químicas adequadas de forma a permitir a libertação do fármaco e a sua passagem pelo estrato córneo:

- O sistema transdérmico deve isolar a pele de forma a garantir um fluxo unidirecional do fármaco;
- O adesivo, o veículo e o princípio ativo do sistema não devem ser irritantes, nem sensibilizantes para a pele do doente;
- O adesivo deve aderir bem à pele do paciente e o seu tamanho, aspeto e localização no corpo não devem ser obstáculo de uso;
- O sistema não deve permitir a proliferação de bactérias na pele ocluída.²

Os sistemas de libertação transdérmicos encontram-se divididos em 3 classes distintas: sistemas monolíticos, sistemas controlados por membrana e sistemas com o fármaco no adesivo

Nos sistemas monolíticos ou matriciais, o fármaco encontra-se incorporado numa camada matricial composta de material polimérico que permite o controlo da libertação transdérmica do fármaco. O material polimérico presente nesta camada, encontra-se normalmente solubilizado com o fármaco formando uma matriz que após o processo de secagem, é incorporado entre a camada anterior e a camada frontal do adesivo transdérmico.^{5,9}

Os sistemas controlados por membrana, ou sistemas reservatório (**Figura 5**), tal como o nome indica, apresentam um reservatório na forma líquida ou de gel. Este reservatório encontra-se envolvido numa membrana, que permite o controlo da

velocidade de libertação, e numa camada adesiva que permite a sua fixação no tecido cutâneo. A vantagem destes sistemas em relação aos sistemas monolíticos é que a velocidade de libertação do fármaco permanece constante, uma vez que o fármaco presente no reservatório permanece saturado.²

O sistema que apresenta o fármaco no adesivo, é um sistema mais simples e mais facilmente aceite pelos doentes, pelo facto de ser mais discreto e flexível. Neste tipo de sistema a substância ativa encontra-se diretamente dispersa nos polímeros do adesivo, permitindo assim que a camada adesiva apresente outras funções para além da adesão à pele, como o armazenamento de fármacos e o controlo de partilha do fármaco no estrato córneo.^{2,10}

Vantagens dos sistemas de libertação transdérmica de fármacos

A libertação transdérmica de fármacos apresenta diversas vantagens terapêuticas, quando comparada com administração de fármacos por via oral ou parentérica:

- Evita dificuldades provocadas pelo pH gastrointestinal, atividade enzimática, interações medicamentosas e alimentares, bebidas e medicamentos administrados por via oral;
- Substitui a administração oral quando esta via é inadequada, como nos casos de vômito e ou diarreia;
- Uma vez atingido o estado estacionário permite a administração contínua de ordem zero;
- Evita o efeito de primeira passagem, ou seja, não permite a passagem do fármaco pelo sistema porta, e pelos sistemas após a absorção gastrointestinal, não ocorrendo assim, a inativação do fármaco pelas enzimas hepáticas e digestivas;
- Evita os riscos e as inconveniências da administração parentérica, e da administração oral (absorção variável);
- Proporciona a administração de várias doses com uma única aplicação diária;
- Aumenta a atividade de fármacos com tempo de semi-vida curto, devido ao reservatório do sistema e às suas características de libertação controlada;
- Permite uma rápida interrupção da terapêutica, com a sua remoção.^{2,5,11}

Desvantagens dos sistemas de libertação transdérmica de fármacos

As desvantagens destes sistemas transdérmicos em comparação com as suas vantagens, são muito reduzidas, o que torna este sistema bastante viável.

- A via transdérmica é inadequada para fármacos que provocam irritação ou sensibilização da pele;
- Apenas os fármacos relativamente potentes e com propriedades físico-químicas adequadas, é que são bons candidatos para a libertação transdérmica, devido à impermeabilidade cutânea.²

Promotores de Permeação

Apesar da atividade metabólica da pele, a sua função barreira tem sido um dos mais importantes objetos de estudo ao longo dos anos. A função barreira do estrato córneo pode ser modificada através de numerosas técnicas e pela aplicação de diversas substâncias. O aumento da permeabilidade da pele para diversos fármacos pode ser conseguido mediante a coadministração de promotores químicos de permeação ou pelo uso de promotores físicos de permeação.³

Promotores Químicos de Permeação

Os promotores químicos de permeação, permitem variadas alterações cutâneas, a nível da sua composição, propriedades físico-químicas, e na organização lipídica e proteica intercelular e intracelular do estrato córneo. Desta forma ocorre uma diminuição, reversível, da sua função barreira e / ou aumento do coeficiente de partilha do fármaco, proporcionando uma difusão adequada do mesmo através da pele. Os promotores químicos atuam essencialmente por via intercelular de permeação, no entanto, a escolha de um promotor que permita um maior alcance do fármaco, é uma tarefa difícil e que envolve vários fatores, tais como a natureza e a concentração dos princípios ativos e excipientes, e o tipo de sistema de transporte utilizado.¹ Estes promotores são compostos químicos, farmacologicamente inativos, com capacidade de permear ou interagir com os constituintes do estrato córneo, diminuindo assim a resistência da pele á difusão do fármaco, quando incorporados numa formulação transdérmica (**Tabela 5**).⁸

Tabela 5 – Promotores químicos de permeação cutânea.¹¹

| Classificação química | Potenciador |
|------------------------------|--|
| Álcoois | Álcoois de cadeia curta (etanol, álcool isopropílico,) Álcoois de cadeia longa (decanol, hexanol, álcool laurílico, álcool mirístico, octanol, dodecanol octil, álcool linoleico) |
| Amidos | Amidos cíclicos (azona) |
| Ésteres | Ésteres de Alquilo (acetato de etilo) Ésteres de benzoato (salicilato de octilo) Ésteres de ácidos gordos (miristato isopropilo) |
| Ácidos gordos | Ácido oleico |
| Glícois | Propilenoglicol (PG) |
| Pirrolidonas | N-metil-2-pirrolidona (NMP) |
| Sulfóxidos | Dimetil Sulfóxido (DMSO) |
| Surfactantes | Surfactante aniónico (Lauril Sulfato de Sódio (SLS)) Surfactantes catiónicos Surfactantes não iónicos (Brij e Tween 80) |
| Óleos essenciais | Mentol |
| Ciclodextrinas | α-ciclodextrinas β-ciclodextrinas γ-ciclodextrinas |

São exemplos de promotores químicos, uma grande variedade de compostos, que idealmente devem permitir o retorno da função barreira, a quando da sua remoção cutânea.¹

- Álcoois

- ✓ *Álcoois de cadeia curta*

O etanol e o álcool isopropílico, são os dois álcoois de cadeia curta mais utilizados em produtos dérmicos e transdérmicos, como promotores de permeação transdérmica através de vários mecanismos.^{3,8,11} Os mecanismos que modificam a função barreira da pele na presença destes compostos são a fluidificação lipídica, a extração de lípidos e os efeitos sobre a sua ordenação, assim como efeitos sobre a queratina.¹¹ Como solvente, o etanol permite um aumento da solubilidade do fármaco no veículo, alterando assim as propriedades de solubilidade do estrato córneo e consequente melhoria da partilha do fármaco dentro da membrana cutânea.¹² O etanol atua também como promotor de permeação, por extração de grandes quantidades de lípidos do estrato córneo, aumentando assim a permeação de compostos hidrofílicos.⁸

Em estudos realizados com ibuprofeno, a partir de misturas de etanol, verifica-se que o etanol aumenta a permeação do fármaco devido a uma maior solubilidade do ibuprofeno na pele. É importante ter em conta, que o tempo de residência do etanol influencia a sua capacidade como promotor de permeação, uma vez que, ocorrendo a sua evaporação e / ou a sua passagem através da pele, este já não se encontra disponível para exercer efeito sobre o transporte de um determinado princípio ativo. Devido a este facto, os sistemas de libertação transdérmica do tipo reservatório têm um período limitado de aplicação, devido ao esgotamento do etanol.¹¹

✓ *Álcoois de cadeia longa*

Os álcoois de cadeia longa mais comuns são os álcoois gordos saturados (octanol, nonanol, decanol, undecanol, álcool laurílico, tridecanol, álcool miristílico), e os álcoois gordos insaturados (álcool oleico, álcool linoleico e linolenílico). Em estudos realizados com a melatonina, verificou-se que o mecanismo de ação utilizado por estes promotores, consiste em causar desorganização lipídica, permitindo assim a permeação transdérmica (**Figura 6**).⁸

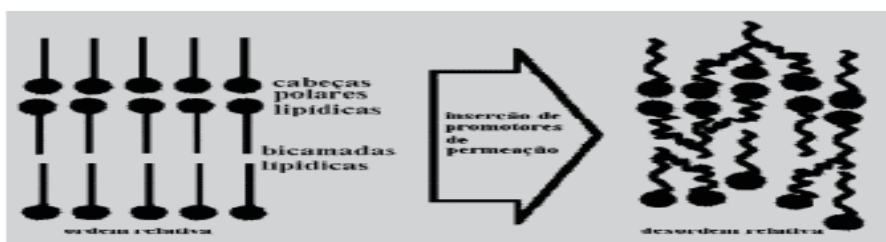


Figura 6 – Esquema representativo dos locais de ação dos promotores de permeação nos lipídios do estrato córneo.⁸

• Amidos

✓ *Azona*

A azona (1-dodecilazacloheptano-2-one) foi o primeiro composto investigado intensivamente nos anos 80 e 90, como promotor de permeação transdérmica, e constitui uma das maiores classes de promotores tanto em fármacos hidrofílicos como lipofílicos.^{8,11} Através de estudos realizados com células de Franz convencionais, autores concluíram que a sua elevada capacidade de permeação surge devido á resistência que esta molécula apresenta na sua difusão através da pele.¹¹ A azona é particularmente efetiva em combinação com o etanol ou com o propilenoglicol, atuando essencialmente na fluidificação dos lipídios do estrato córneo. No entanto a azona como promotor de permeação química nunca foi utilizada no mercado.^{6,11}

- Ácidos Gordos e Ésteres

Um grande número de ésteres associados aos seus ácidos gordos, têm sido utilizados como promotores de permeação transdérmica. Ao longo de vários estudos verificou-se que os ácidos gordos insaturados são mais eficazes na promoção da absorção percutânea de fármacos, em relação aos seus homólogos saturados.⁸

- ✓ *Esteres de alquilo – acetato de etilo*

Nos anos 90, o acetato de etilo foi estudado como um potenciador da permeação transdérmica, no entanto o seu mecanismo de ação não foi conclusivo e foi-lhe associado problemas de irritação e eritema que surgiram em estudos com animais.¹¹

- ✓ *Esteres de benzoato – salicilato de octilo*

O salicilato de octilo (OSAL) tem sido utilizado para ajudar a permeação transdérmica de compostos como, a testosterona e o fentanilo através da pele humana *in vitro*, utilizando formulações voláteis. Existem poucos dados na literatura sobre o mecanismo de permeação de OSAL, no entanto, os estudos realizados *in vitro* e *in vivo* sugerem uma redução na ordem conformacional das bicamadas lipídicas localizadas no interior das camadas do estrato córneo.¹¹

- ✓ *Esteres de ácidos gordos – miristato isopropílico*

O miristato de isopropilo (IPM) é o éster de ácidos gordos mais comum, e tem sido estudado como um potenciador de permeação em formulações tópicas e transdérmica. Diversos estudos demonstraram, uma diminuição da sua entalpia, e uma mudança negativa na fase de transição das temperaturas dos lipídios do estrato córneo, devido ao aumento da fluidez lipídica. Na presença destes dados, autores sugeriram um pré -tratamento do estrato córneo com o IPM, o que originou uma bicamada mais densa e uma perda de lípidos ligados aos corneócitos. Recentemente, foi estudado os efeitos do IPM, na permeação do fentanilo e verificou-se um aumento da solubilidade do fármaco no estrato córneo.¹¹

- ✓ *Ácidos gordos*

O ácido oleico, é um dos ácidos gordos que permite um aumento a difusão dos permeantes da pele devido à desordem lipídica causada no estrato córneo. Através de medições espectrofotométricas e calorimétricas, em estudos *in vivo* com animais, verificou-se um aumento da fluidez dos lipídios no estrato córneo após o seu

tratamento com ácido oleico. Apenas a forma *cis* deste ácido gordo, é eficaz como potenciador de permeação transdérmica.¹¹

- Glicóis – propilenoglicol (PG)

O propilenoglicol (propano-1,2-diol), é o glicol mais usado em produtos de aplicação tópica e transdérmica em preparações para a pele desde 1932, tanto como um co – solvente para materiais pouco solúveis e / ou para melhorar permeabilidade do fármaco através da pele a partir de preparações tópicas. O mecanismo de permeação do PG, não está claramente compreendido, no entanto estudos de microscopia eletrônica realizados em tecido cutâneo tratado com PG, verificou-se que este, não interfere com a estrutura lamelar lipídica, nem com os corneócitos.²¹ Em 2011, estudos *in vitro* realizados pela técnica de espectroscopia na avaliação da permeação em pele porcina de cinamaldeído em PG, os resultados confirmaram que o comportamento cinético de ambos foi muito semelhante, e que a permeação do cinamaldeído está diretamente relacionada à permeação do PG.¹¹

Da mesma forma como o PG, o Transcutol ® é um éter monoetílico de glicol dietileno, também descrito como um promotor que pode aumentar a solubilidade do fármaco na pele. Embora exista muita descrição na literatura que demonstra a sua capacidade em aumentar a permeação, serão necessários estudos futuros que permitam explicar o seu mecanismo de ação no estrato córneo.¹¹

- Pirrolidonas

As pirrolidonas e os seus derivados apresentam um elevado potencial, como promotores de permeação transdérmica, no entanto o seu mecanismo de ação é desconhecido. A *N-metil-2-pirrolidona* (NMP), é a pirrolidona mais comum, e tem sido abundantemente usada na incrementação da absorção da pele em muitos fármacos, como é o caso da insulina, ibuprofeno e flurbiprofeno. O fluxo de permeação de ibuprofeno na presença de NMP aumenta 16 vezes mais, e o flurbiprofeno em 3 vezes mais.⁸ No entanto em 2001, foi reportada toxicidade da pele ao NMP, o que sugere que estes compostos podem não ser promissores para o seu desenvolvimento, como promotores de permeação.¹¹

- Sulfóxidos

Os sulfóxidos atuam por extração lipídica, desnaturação e extração de proteínas e remoção da estrutura existente entre os corneócitos.⁶ O Dimetil sulfóxido (DMSO) foi avaliado como um co - solvente e potenciador de permeação transdérmica, no

entanto, devido às quantidades relativamente elevadas de DMSO que são necessárias para uma melhor permeação transdérmica e devido a questões a ele associadas como, irritação e produção de metabolitos na respiração, este composto tem sido muito limitado no uso de produtos comerciais.¹¹ Pelos seus efeitos irreversíveis na pele, o seu uso crónico é contraindicado.⁶

- Surfactantes

O mecanismo de ação dos surfactantes ainda não se encontra totalmente esclarecido, no entanto, apresenta interações tanto com as queratinas, como com os lípidos intercelulares.⁶ Na aplicação de surfactantes em formulações transdérmicas é necessário ter em conta a capacidade destas moléculas na formação de micelas, na solubilização do princípio ativo, e na sua permeação transdérmica.¹¹ Os surfactantes catiónicos são geralmente mais irritantes para a pele em relação aos surfactantes aniónicos. No entanto os não-iónicos provocam menos irritação cutânea, mas em contrapartida são geralmente menos eficazes.⁶

- ✓ *Surfactantes catiónicos*

Uma grande variedade de surfactantes catiónicos possui a capacidade de atuar como promotores de permeação da lidocaína, no entanto, estes compostos não foram avaliados *in vivo*. Tanto o cloreto de benzalcónio como o cloreto de cetilpiridínio, não são candidatos à potenciação de permeação tópica e transdérmica, devido aos efeitos irritantes causados na pele.¹¹

- ✓ *Surfactantes aniónicos*

O Lauril Sulfato de Sódio (SLS), é um exemplo de um surfatante aniónico, á qual estão associadas situações de irritação e os danos na barreira epidérmica. Estas surgem principalmente devido à interação do SLS com os lípidos e a queratina na pele, da qual surgem efeitos na diferenciação e descamação epidérmica.¹¹

- ✓ *Surfactantes não-iónicos*

Os surfactantes não-iónicos são geralmente considerados menos irritantes em relação aos surfactantes iónicos. Os compostos mais estudados são, o éter poli-oxi-etileno (Brij) e o éster poli -oxietileno - sorbitano (Tween).¹¹

Estudos indicam que os surfactantes interagem com a pele causando um desarranjo estrutural lipídico, aumentando assim a permeabilidade da pele. No entanto a capacidade do tensioativo para influenciar na permeação, depende das propriedades físico-químicas do permeante. A grande maioria das publicações existentes sobre este tipo de surfactantes descreve os seus efeitos em animais e não em humanos.¹¹

- Óleos Essenciais

Os óleos essenciais, como é o caso do mentol, afetam a permeação cutânea por meio de um mecanismo duplo, ou seja, inicialmente leva à formação de uma mistura eutética com o composto permeante, aumentando desta forma a sua solubilidade, seguida da alteração da propriedade barreira do estrato córneo. O mentol distribui-se preferencialmente nos espaços intercelulares do estrato córneo, causando uma alteração reversível das camadas lipídicas, promovendo a permeação dos fármacos.⁸

- Ciclodextrinas

Atualmente, as ciclodextrinas representam um grupo de excipientes, com excelentes capacidades de promover a libertação e a permeação transdérmica, com uma ação local e sistêmica.¹ As ciclodextrinas são moléculas de grandes dimensões (massa molecular de 1000 até 1500 Da) pelo que, em condições normais, apresenta dificuldades na permeação das membranas biológicas. Desta forma, as ciclodextrinas atuam como transportadores de moléculas de fármaco hidrofóbico e fazem a sua distribuição na superfície das membranas biológicas. Apesar das ciclodextrinas naturais (α , β e γ – ciclodextrinas), serem bastante utilizadas na investigação e desenvolvimento de formulações farmacêuticas, elas apresentam algumas propriedades menos adequadas enquanto transportadores de fármacos. Esta limitação levou a que as ciclodextrinas naturais fossem quimicamente modificadas em função de diferentes objetivos.⁸

Existem diversos produtos tópicos e transdérmicos, que apresentam como potenciadores de penetração, os diversos promotores químicos anteriormente mencionados. As **Tabelas 6 e 7** apresentam exemplos de potenciadores de penetração utilizados em preparações atualmente disponíveis no mercado do Reino Unido e EUA.¹¹

Tabela 6 - Potenciadores de penetração utilizados em produtos tópicos comerciais.¹¹

| Princípio Ativo | Nome Comercial | Promotor |
|-----------------|------------------|--|
| Adapaleno | Differin Gel | Propilenoglicol |
| Capsaicina | Qutenza | |
| Dapsona | Aczone Gel | |
| Diclofenac | Mobigel | Etanol |
| Diclofenac | Propilenoglicol | Sulfóxido di-metilo Etanol Propilenoglicol |
| Diclofenac | Voltaren Emulgel | Álcool isopropílico Propilenoglicol |
| Diclofenac | Voltaren Gel | 1,3-Butilenoglicol Propilenoglicol |
| idoxuridina | Herpid | Sulfóxido di-metilo |
| Cetoprofeno | Feldene | Etanol |
| propilenoglicol | Lidoderm | Propilenoglicol |

Tabela 7 - Potenciadores de penetração utilizados em produtos transdérmicos comerciais.¹¹

| Princípio Ativo | Nome Comercial | Promotor |
|--------------------------------|-----------------|---|
| Buprenorfina | BuTrans | Oleato oleil |
| Estradiol | Alora | Monoleato Sorbitano |
| Estradiol | Divigel | Etanol Propilenoglicol |
| Estradiol | Elestrin | Éter monoetil glicol dietileno Propilenoglicol |
| Estradiol | Elleste Solo MX | Dietiltoluamida |
| Estradiol | Esclim | Dipropilenglicol Dodecanol Octil |
| Estradiol | Estraderm | Etanol |
| Estradiol | Estraderm MX | Palmitato Isopropilo |
| Estradiol | Estradot | Dipropilenglicol Álcool oleil |
| Estradiol | Fematrix | Dietiltoluamida |
| Estradiol | Oestrogel | Etanol |
| Estradiol | Progynova | Oleato Etil Monolaurato Glicerol Miristato Isopropilo |
| Estradiol | Sandrena | Etanol Propilenoglicol |
| Estradiol | Vivelle-Dot | Álcool oleil Dipropilenglicol |
| Estradiol Etil, norelgestromin | Evra | Lactato laurel |
| Fentanilo | Fentalis | Etanol |
| Fentanilo | Matrifem | Dipropilenglicol |
| Nitroglicerina | Minitran | Oleato Etil Monolaurato Glicerol |
| Oxibutinina | Anturol | Éter monoetil glicol dietileno Propilenoglicol |
| Oxibutinina | Kentera | Triacetin |
| Testosterona | Androderm | Monoleato Glicerol Oleato Metilo |
| Testosterona | Axiron | Salicilato Octil Álcool Isopropílico |
| Testosterona | Intrinsa | Monoleato Sorbitano |
| Testosterona | Testin | Etanol Pentadecalactone Glicol Propileno |
| Testosterona | Testogel | Etanol Miristato Isopropílico |

Promotores Físicos de Permeação

Os métodos físicos que permitem a permeação, envolvem o uso de técnicas de libertação de fármacos através da pele e/ou alteração das suas propriedades barreira.¹

- Sonoforese

A sonoforese, é um método físico que surgiu pela primeira vez na década de 1950, juntamente com outras aplicações terapêuticas de ultrassom. É uma técnica que utiliza ultrassons como potenciador físico na permeação sistémica de substâncias farmacologicamente ativas através da pele, independentemente das suas características farmacológicas. Esta técnica pode ser facilmente combinada com outros métodos transdérmicos. Estudos realizados, têm demonstrado que, o aumento da permeabilidade transdérmica a diversos compostos terapêuticos, ocorrem essencialmente a baixas frequências. A sonoforese funciona a frequências na gama de 20 kHz a 16 MHz e a uma intensidade de até 14 W/cm².¹³ Esta fonte emite ondas mecânicas na camada superficial do corpo, causando um aumento do metabolismo local, e conseqüente aumento da circulação, rearranjo e extensibilidade das fibras de colagénio, potencializando assim a penetração de substâncias ativas no estrato córneo.²

Nos sistemas terapêuticos transdérmicos o uso de energia ultrassónica (em baixa frequência) altera a camada lipídica do estrato córneo por desagregação, ou seja, as ondas mecânicas emitidas nas cavidades vazias, aumentam o volume livre do estrato córneo, e assim ocorre um aumento da penetração do fármaco no tecido.² O uso da sonoforese tem sido amplamente utilizada na administração transdérmica de fármacos, (**Tabela 8**) como é o caso do fentanilo, em situações de dor pós cirúrgica ou de cancro, a cafeína como estimulante, a heparina no tratamento e prevenção de tromboembolismo venoso, o cetoprofeno como anti-inflamatório e a insulina em doentes com diabetes.¹³

Tabela 8 – Uso de Sonoforese em sistemas transdérmicos.¹³

| Compound | M.W (Dalton) | Skin tissue |
|-------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Aldosterone | 360 | Human (in vitro) |
| Arnica Montana | | Rat (in vitro) |
| Ascorbic acid | 176 | Pig ear (in vitro) |
| Butanol | 74 | Human (in vitro) |
| Bovine serum albumin | 66000 | Rat (in vivo) (in vitro) |
| Caffeine | 194 | Pig (in vitro) |
| Caffeine | 194 | Human (in vitro), Rat (in vitro) |
| Caffeine | 194 | Pig (in vitro) |
| Calcein | 623 | Pig(in vitro) |
| Calcium | 40 | Rat (in vivo) |
| Corticosterone | 346 | Human (in vitro) |
| Dexamethasone | 392 | Human (in vivo) |
| Diclofenac | 296 | Human (in vivo) |
| Estradiol | 272 | Human (in vitro) |
| Fentanyl | 336 | Human (in vitro), Rat (in vitro) |
| FITC-dextran | 4000, 20,000, 150,000 | Rat (in vivo) |
| Glycerol | 92 | Pig (in vitro) |
| Heparin | Average MW of 18,000 | Pig (in vitro) |
| Histamine | 184 | Human (in vivo) |
| Hyaluronan | 1000 | Rabbit (in vivo) |
| Hydrocortisone | 362 | Human (in vitro) |
| Insulin | 5807 | Rabbit (in vivo) |
| Insulin | 5807 | Human (in vitro) |
| Insulin | 5807 | Human (in vitro) |
| Ketoprofen | 254 | Rabbit (in vivo) |
| Ketoprofen | 254 | Pig (in vivo) |
| Insulin | 5807 | Rabbit (in vivo) |
| Ketoprofen | 254 | Human (in vivo) |
| Ketoprofen | 254 | Rat (in vitro) |
| Ketorolac-tromethamine | 376 | Rat(in vitro) |
| Lanthanum nitrate | 433 | Mouse (in vivo) |
| Mannitol | 183 | Pig(in vitro) |
| Mannitol | 183 | Rat (in vivo) |
| Morphine | 285 | Mouse (in vitro) |
| Oligonucleotides | Second generation chemistries | Pig (in vitro) |
| Peptide dendrimer | | Human (in vitro) |
| Quantum dot | 20 nm diameter | Pig (in vitro) |
| Salicylic acid | 138 | Rat (in vivo) |
| Salicylic acid | 138 | Guinea pig (in vivo) |
| Sodium lauryl sulfate | 288 | Pig (in vitro) |
| Sucrose | 342 | Human (in vitro) |
| Sucrose | 342 | Pig (in vitro) |
| Tetanus toxoid | 150,000 | Mouse (in vivo) |
| Triamcinolone-acetonide | 434 | Mouse (in vitro) |
| Urea | 60 | Human (in vitro) |
| Water | 18 | Human (in vitro) |

- Iontoforese

A iontoforese é uma técnica utilizada há mais de meio século, tendo sido mencionada na literatura desde o século XVIII, no entanto só começou a ser estudada com maior dedicação em 1980.^{14,15} É uma técnica não invasiva, baseada na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade, de forma a aumentar a permeação de uma grande variedade de fármacos através das membranas biológicas, em direção à corrente sanguínea. O aumento de permeação dos fármacos através das membranas, está relacionado tanto com as suas características físico-químicas, como, com a combinação do transporte de moléculas de fármacos pelo mecanismo de **eletrosmose** e **eletrorrepulsão (Figura 7)**.^{1,7,14,16}

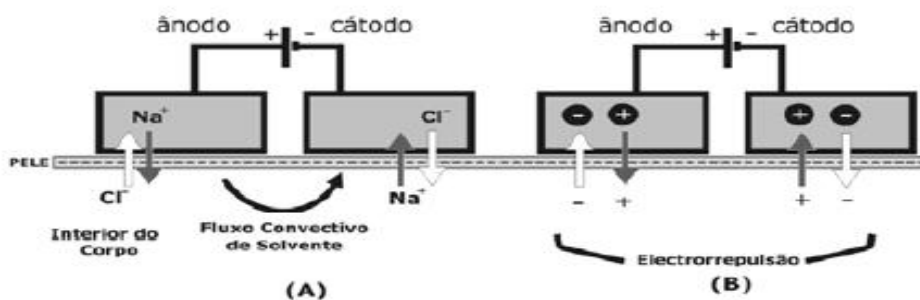


Figura 7 - Princípio de funcionamento da Iontoforese através do processo (A) eletrosmose e (B) eletrorrepulsão.¹⁵

O fluxo eletrosmótico, corresponde ao fluxo de um volume de solvente e movimentação de cargas quando uma diferença de potencial é aplicada na pele. O termo eletrosmótico, surge da influência da corrente elétrica na pele e favorece o transporte de Na^+ sobre o Cl^- , devido à permeabilidade da membrana. Desta forma a pele possui um ponto isoelétrico de aproximadamente 4,0 – 4,5 e, acima desta faixa de pH, os grupos carboxilados associados a resíduos de aminoácidos presentes na membrana, encontram-se ionizados negativamente, ou seja, quando em contacto com uma solução de pH fisiológico, ocorre maioritariamente o transporte de catiões e menor de aniões. A aplicação de um campo elétrico carregado negativamente em pH fisiológico, favorece o movimento de iões no sentido do ânodo para o cátodo, na tentativa de neutralizar as cargas desta membrana permitindo o transporte de fármacos ionizados dissolvidos na solução dadora.^{7,15,16}

O fluxo de eletrorrepulsão, refere-se a um movimento ordenado de iões na presença de uma corrente elétrica aplicada no meio. A presença de outros iões no sistema pode reduzir o fluxo do fármaco e conseqüentemente a sua permeação. O fluxo eletrorrepulsivo de cada ião está relacionado com a sua mobilidade elétrica e concentração. Sendo assim, um aumento da concentração de moléculas competidoras de alta mobilidade no sistema, faz com que o fluxo do fármaco seja diminuído e o inverso ocorre quando se compara o fluxo deste fármaco na presença de moléculas competidoras com baixa mobilidade e a mesma concentração^{7,15}

Assim as moléculas neutras podem ser libertadas por iontoforese através do ânodo e os catiões beneficiam desta segunda força, adicional à eletrorrepulsão, quando administrados no ânodo. De um modo geral, a mobilidade elétrica de uma molécula é inversamente proporcional ao seu tamanho e, desta forma, a eletrosmose apresenta um papel fundamental no transporte de macromoléculas através da membrana.⁷

A Iontoforese surge como uma forma eficiente de administração de substâncias ativas em zonas localizadas, com vantagens significativas em relação a outros tipos de administração de fármacos: reduzido risco de infecção (não invasivo); reduzidos efeitos secundários devido á sua administração local e de forma indolor. Devido a todos estes fatores, o uso da iontoforese tem vindo a aumentar nas áreas da Fisioterapia, Medicina Dentária e Dermatologia, onde é comum a administração de fármacos em pontos específicos do corpo.¹⁶

- Microdermoabrasão

A microdermoabrasão é outro método físico utilizado para promover a permeação de fármacos através da pele, por remoção parcial do estrato córneo com micropartículas abrasivas durante a aplicação tópica.¹ A microdermoabrasão é na sua grande maioria utilizada a nível cosmético, nas imperfeições superficiais da pele, tais como, linhas finas, rugas, e cicatrizes. Embora muito utilizado na cosmética, a microdermoabrasão foi recentemente utilizada em vários estudos, que consistem na permeação de pequenas moléculas hidrofílicas, insulina e vacinas.¹⁷ Este método de permeação consiste na aplicação direta sobre a pele, de um equipamento mecânico gerador de pressão negativa e positiva simultaneamente, em que são utilizados microgrânulos de óxido de alumínio (100 a 140 micron), quimicamente inertes. Os grânulos de óxido de alumínio são impulsionados por uma pressão positiva sobre a superfície cutânea, provocando uma erosão nas camadas da epiderme, sendo, ao mesmo tempo, removido pela pressão negativa o resto dos microcristais e das células córneas separadamente, para a distribuição transdérmica de fármacos.¹ A microdermoabrasão tem sido uma técnica eficaz, especialmente na permeação de macromoléculas, quando a barreira do estrato córneo é completamente removida. A cinética de recuperação da barreira após a completa remoção do estrato córneo foi estudada, e de acordo com os resultados obtidos verificou-se que, ao fim de 12h o estrato córneo esta parcialmente reparado e ao fim de 24h a função barreira cutânea está garantida.¹⁷

- Microagulhas

Outra alternativa na promoção da permeação transdérmica é a técnica das microagulhas revestidas, que permitem a administração de fármacos, peptídeos, nanopartículas e antígenos de ADN, de forma eficiente através da pele. As microagulhas criam poros na pele ou caminhos temporários que permitem a entrega do fármaco de forma simples, indolor e sem causar sangramento. As microagulhas têm geralmente um micron de diâmetro, com intervalo de 1 – 100 microns de

comprimento e são fabricados em diversos materiais, tais como aço inoxidável, titânio e níquel-ferro.^{1,18}

Os primeiros estudos sobre o uso de microagulhas surgiram nos anos de 90, no entanto já nos anos 70, esta técnica tinha sido iniciada, mas foi logo abandonada devido á dificuldade de fabrico das microagulhas. Através da evolução da indústria microeletrónica e da nanotecnologia é possível a administração de fármacos por microagulhas, por diferentes formas de administração. De acordo com o esquema representado **(Figura8)**, existem quatro formas de administração distintas. No esquema (a) as microagulhas sólidas levam à formação de micro - orifícios no estrato córneo, e após a sua remoção, é aplicado um adesivo que contém o fármaco, facilitando desta forma a passagem da substancia ativa no estrato córneo. No esquema (b) as microagulhas sólidas, encontram-se revestidas com o fármaco, que após a sua penetração na pele ocorre a dissolução do fármaco nas camadas mais profundas da pele, permitindo assim a sua chegada à corrente sanguínea. No esquema (c) as microagulhas são poliméricas, ou seja, as microagulhas são o próprio fármaco encapsulado, permitindo desta forma uma rápida libertação do fármaco na pele após a sua penetração cutânea. No esquema (d), estão representadas as microagulhas ocas, que permitem a injeção de soluções contendo o fármaco após a sua penetração no estrato corneo.¹⁸

As microagulhas foram estudadas *in vitro*, em animais e em seres humanos para uma grande variedade de aplicações. Estudos recentes descrevem o uso de microagulhas na administração de naltrexona em seres humanos. Outros estudos têm sido realizados com diferente número de compostos, incluindo fármacos de baixo peso molecular, proteínas, DNA, partículas virais e micropartículas.¹⁸

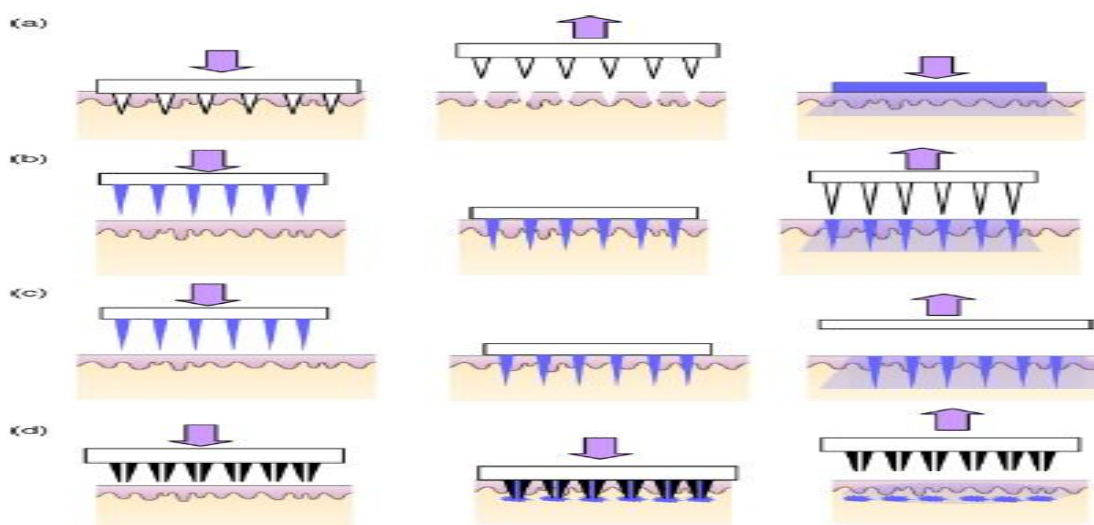


Figura 8 – Técnica de administração por microagulhas revestidas.¹⁸

Estudos recentes, demonstraram a administração de insulina em humanos por este método de administração, por forma a controlar os níveis de glicémia no sangue em diabéticos. O uso de microagulhas na administração de vacinas evoluiu consideravelmente ao longo dos tempos. A administração da vacina da gripe por este método induziu respostas imunitárias semelhante às vacinas intramusculares, quando administradas em ratos. No entanto os ensaios clínicos de Fase III em humano, na vacinação contra a gripe através do uso de microagulhas ocas foram concluídos, o que levou ao seu registo europeu.¹⁸

Outros estudos relacionados com a vacinação incluem, a administração de ChimeriVax™-JE, para febre-amarela, que codifica o antígeno de superfície da hepatite B de plasmídeo de ADN, recombinante e protetora do antígeno de *Bacillus anthracis*. Em todos estes estudos, verificou-se que as microagulhas apresentam respostas imunitárias tao importantes como as obtidas por administração subcutânea ou intramuscular.¹⁸

- Eletroporação

A eletroporação é um método físico, não invasivo, que surgiu recentemente e não causa alteração da estrutura biológica ou da função da célula alvo. A eletroporação consiste na aplicação de pulsos elétricos de curta duração (microsegundos a milissegundos) e de alta tensão (100V), que ultrapassam a barreira da membrana celular, promovendo um rearranjo estrutural da membrana, tornando-a permeável a moléculas exógenas presentes no meio externo, devido à formação transitória de poros aquosos (“aquaporinas”) na bicamada lipídica (**Figura 9**).¹⁴ A eficácia do transporte de fármacos por este método depende, dos parâmetros elétricos (frequência do pulso elétrico, formato da onda, intensidade do campo elétrico entre outros), e das propriedades físico químicas do farmaco.^{6,14}

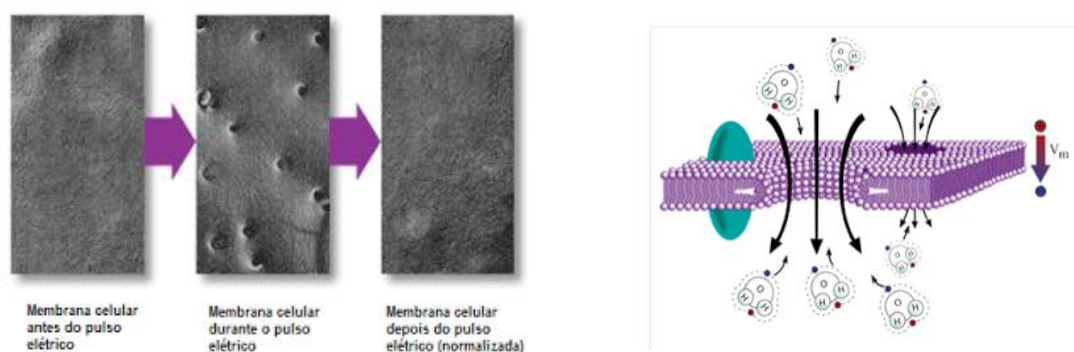


Figura 9 – Rearranjo estrutural da membrana pelo método de eletroporação.

Em relação aos parâmetros elétricos, este método apresenta dois tipos de ondas (**Figura 10**), a onda quadrada, e a onda exponencial decrescente. A onda quadrada apresenta geralmente uma duração inferior a 100 μ s, em que a sua tensão e duração permanecem constantes em qualquer que seja a pele ou depósito de fármaco. O pulso elétrico da onda quadrada é usado para obter melhor controlo e reprodutibilidade do transporte do fármaco. A onda exponencial decrescente apresenta vantagens, uma vez que mantém ou aumenta o estado de alta permeabilidade da pele, induzido pela eletroporação. O pulso elétrico também pode ser de onda exponencial decrescente, com uma duração na ordem de milissegundos. No entanto, a duração dos pulsos exponenciais, depende da resistência da pele e do sistema de eletroporação (eletrodos, e meio de condução).^{14,23}

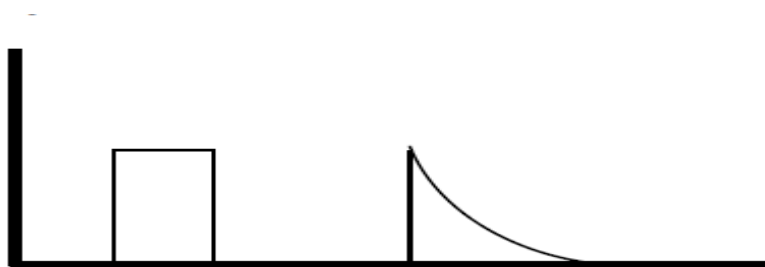


Figura 10 – Tipos de ondas usadas em aparelhos de eletroporação (quadrada e exponencial decrescente respetivamente).¹⁴

Segundo estudos realizados, a onda exponencial decrescente pode causar um aumento da hidratação da pele, uma desorganização nas camadas lipídicas do extrato córneo, uma falha na função barreira (aumento da perda de água transepidérmica) e um pequeno aumento no fluxo sanguíneo. A onda quadrada *in vivo*, gera uma suave falha na função barreira da pele, como por exemplo, uma diminuição da impedância da pele e aumento da perda de água transepidérmica, rapidamente reversível e, uma transitória diminuição do fluxo sanguíneo (<10min).¹⁴

A sua aplicação na pele tem mostrado um aumento do transporte transdérmico de fármacos em diversas ordens de magnitude. Além disso, o uso da eletroporação, sozinha ou em combinação com outros métodos, aumenta o alcance dos fármacos (pequenas ou macromoléculas, lipofílicos ou hidrofílicos, moléculas polarizadas ou neutras), por via transdérmica. Para além da permeabilidade dos fármacos, este processo permite também um controlo químico na troca de fluídos fisiológicos no processo inflamatório, diminuindo desta forma as dores crônicas.¹⁴

- Injetores de jato líquido

A injeção de jato líquido, consiste na aplicação de uma substancia ativa no tecido cutâneo, por ação de um jato de alta velocidade que permite perfurar a pele, e administrar o fármaco nas camadas mais profundas da pele, sem que para isso seja necessário o uso de uma agulha. As injeções de jato líquido, são de dose única, e apresentam duas formas distintas; DCJIs (*disposable cartridge jet injectors*) e MUNJIs (*multi-use-nozzle jet injectors*). Os DCJIs, são injetores que tanto podem ser parcialmente descartáveis, como totalmente descartáveis, já os MUNJIs, são injetores não descartáveis. Os MUNJIs têm sido utilizados em programas de imunização em massa, nas doenças como o sarampo, a varíola, a cólera, a hepatite B, a gripe e a poliomielite, já os DCJIs têm sido usados na administração de várias proteínas.¹⁸

O mecanismo de ação deste promotor, consiste no uso de uma fonte de energia sob a forma de gás comprimido, que impulsiona um pistão, que por sua vez vai pressionar o compartimento que contém a substância ativa a administrar, levando assim a um rápido aumento da pressão. Sendo assim o fármaco é administrado sob a forma de jacto de líquido a uma velocidade variável de 100 a 200 m/s na superfície cutânea. O jato ao colidir com a pele leva à formação de um micro-poro de acordo com a energia existente, terminando assim a primeira fase da injeção. A segunda fase, surge com a dispersão multi-direcional do jacto de uma forma hemisférica nas camadas mais profundas da pele (**Figura 11**).¹⁸

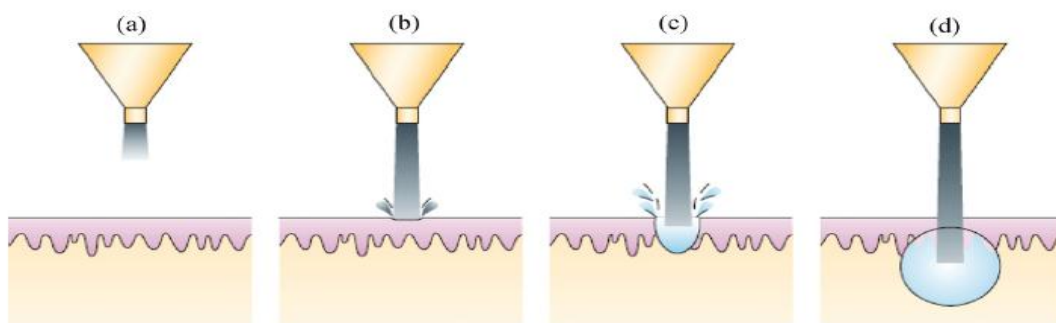


Figura 11 - Injetor de jacto de líquido: (a) formação do jacto líquido; (b) início da perfuração da superfície da pele devido ao impacto do jacto; (c) avanço da injeção ao longo das camadas cutâneas; (d) deposição da substancia ativa na camada mais profunda da pele.¹⁸

A administração de insulina através de injeções a jato líquido permite, uma rápida passagem do fármaco até á circulação sistémica, possivelmente devido a uma melhor dispersão no local da injeção. No entanto, os injetores a jato líquido não tem sido

muito utilizados, devido a reações variáveis no local da administração, como é o caso da dor. Para combater esta situação foi desenvolvido um micro-injetor a pulso, que tende a minimizar situações de dor e equimoses, assim como a diminuição do volume da injeção e a profundidade da penetração.¹⁸

- Injetores de jacto de pó

Os injetores de jato de pó, permitem a administração de vacinas ou fármacos sob a forma de pó seco em camadas, na superfície da pele.¹⁸

O mecanismo de ação deste promotor consiste no uso de gás comprimido como fonte de energia, e um compartimento fechado com diafragmas que contém a substância ativa sob a forma de partículas. O gás comprimido ao expandir-se, vai empurrar o fármaco de encontro aos diafragmas, rompendo-os sequencialmente. Desta forma, o fluxo de gás comprimido vai transportar consigo o fármaco, através de um bocal até à pele (**Figura 2**). O impacto das partículas na pele, levam à formação de micro-poros no estrato córneo permitindo desta forma, a entrega da substância ativa nas camadas profundas da pele.¹⁸

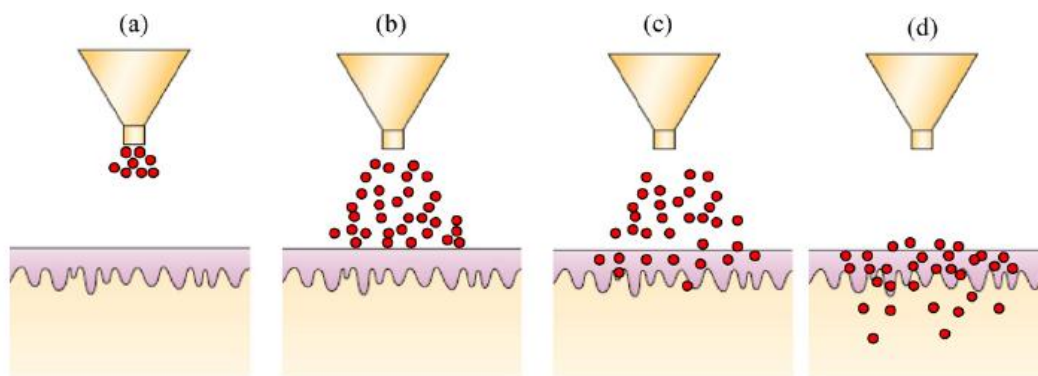


Figura 12 - Esquema de administração de fármacos usando injetor de pó: (a) ejeção de partículas a partir do bocal, (b) impacto das partículas na superfície da pele, (c) penetração das partículas no estrato córneo, (d) conclusão da entrega do fármaco nas camadas mais profundas da pele.¹⁸

- Ablação térmica

Em medicina, ablação (remoção) térmica, refere-se geralmente à remoção de tecido, devido às altas temperaturas induzidas por várias fontes de energia à superfície da pele. Esta técnica consiste, na remoção seletiva do estrato córneo sem danificar os

tecidos mais profundos, através de um controlo da temperatura à superfície da pele, durante um curto intervalo de tempo. A ablação térmica consiste, num rápido aquecimento da superfície da pele a temperaturas locais de 100 graus Celsius, que faz com que ocorra a penetração do calor no estrato córneo, enquanto que, os tecidos mais profundos permanecem a temperatura muito mais baixas e estruturalmente intactas. Este promotor permite a formação de micro-poros de 30 μM de diâmetro e 70 μM de profundidade no estrato córneo, permitindo desta forma o tratamento térmico.¹⁸

Neste promotor, a temperatura, a duração de aplicação, a localização e a energia térmica aplicada na pele, são parâmetros críticos deste promotor, uma vez que envolve uma rede bidimensional de fios com resistências a microescala.¹⁸

A ViaDermTM tem sido testada exaustivamente *in vitro*, para administração em pele suína, e *in vivo* em porcos e ratazanas, na administração de testosterona, diclofenac de sódio e o DNA de plasmídeo. Estes estudos consistem em aplicação tópica do fármaco ou na aplicação de um adesivo transdérmico após a técnica de ablação térmica.¹⁸

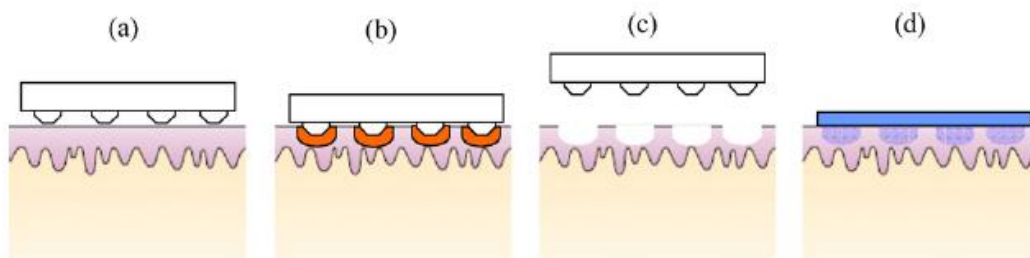


Figura 13 - Esquema de ablação térmica: (a) aplicação de microelétrodos na pele, (b) processo de ablação, com o aquecimento dos microelétrodos (c) remoção do dispositivo de ablação, com formação dos micro-poros (d) aplicação de um adesivo com a substancia ativa nos micro-poros formados.¹⁸

Sistemas Coloidais – Formulações para liberação transdérmica

Os sistemas coloidais são novos sistemas transportadores de fármacos, que permitem o aumento da permeação de fármacos através da pele, como é o caso dos lipossomas, niossomas, transfersomas, nanopartículas e microemulsões.^{1,6} A produção destas novas formulações, envolve para além do sistema de libertação, uma forma de administração adequada que permita a libertação do princípio ativo do sistema em que está inserido. Para reforçar o fator solubilidade / biodisponibilidade de fármacos na pele, são usados os sistemas lipídicos, como é o caso das microemulsões, nanoemulsões, dispersões semissólidas, nanopartículas lipídicas sólidas e lipossomas, entre outras formas farmacêuticas. Estes sistemas transportadores de fármacos são capazes de encapsular a substância ativa e direcioná-la para o alvo em que deverá exercer o seu efeito farmacológico, além de poder controlar a sua velocidade de libertação, sem alterar a estrutura química da molécula transportada. Neste sentido, podem ser mencionados os sistemas reservatórios, nos quais o fármaco está separado do meio de dissolução através de uma membrana ou uma interface, devendo transpor essas barreiras para ser libertado para o meio.¹

- Lipossomas

Os lipossomas são vesículas constituídas por uma ou várias membranas lipídicas na forma de bicamada. Os lipossomas são caracterizados em termos de tamanho, lamelaridade, carga, solvatação e concentração. As propriedades dos lipossomas como transportadores de substâncias ativas revolucionaram a tecnologia de libertação controlada de fármacos, em todos os tipos de vias de administração com aplicações na saúde humana, veterinária e cosmética. A estrutura dos lipossomas varia de acordo com o método de preparação utilizado, uma vez que os lipossomas têm a capacidade de incorporar fármacos e outros compostos. Os compostos hidrofílicos são encapsulados no espaço aquoso interno e/ou adsorvidos na superfície externa do lipossoma, enquanto os compostos hidrofóbicos são integradas na bicamada. **(Figura 14).**⁶



Figura 14 – Características estruturais dos lipossomas.

- Niossomas

Os niossomas, surgiram devido ao sucesso obtido com os lipossomas, o que estimulou a procura de outro tipo de vesículas. Tanto os lipossomas como os niossomas são vesículas globulares, com um diâmetro entre 25 e 5.000 nm, capazes de incorporar substâncias hidrofílicas e lipofílicas. Enquanto os lipossomas são formados principalmente por fosfolípidos, os niossomas, são vesículas que apresentam a mesma estrutura que os lipossomas, mas a sua formulação é composta com tensoativos não iônicos e outros tensoativos sintéticos. Os niossomas permitem a sua fusão com os lípidos presentes no estrato córneo, e aumentam a estabilidade e a disponibilidade das substâncias ativas, assim como o aumento da permeação transdérmica.^{19,20}

- Transfersomas

Os transfersomas são estruturas transportadoras, responsáveis pela transferência de fármacos, do local de aplicação até ao local de destino, mediante um transporte espontâneo e não-invasivo, de moléculas grandes ou pequenas, através da superfície da pele. Os transfersomas são transportadores biocompatíveis, sujeitos a uma autorregulação, capazes de abrir canais transitórios na pele libertando todas as substâncias a eles associados. A composição dos transfersomas é baseada numa constituição fosfolipídica. Os fosfolípidos são os constituintes essenciais de todas as membranas celulares e são formados por uma “cauda” hidrófoba e uma cabeça polar que contém o grupo fosfato (**Figura 6**). São constituintes reativos a elevadas temperaturas e na presença de água apresentam diferente solubilidade. Os fosfolípidos contribuem com propriedades antioxidantes nas estruturas em que se inserem, ou, correm eles próprios risco de deterioração por oxidação. Podem ainda sofrer modificação enzimática (fosfolipases) e hidrólise química.⁶

A nível de estrutura, os transfersomas e os lipossomas são bastante semelhantes, no entanto em relação ao seu processo de libertação através da pele são completamente diferentes.⁶

Os transfersomas são responsáveis por uma modificação temporária da estrutura da pele sem contudo destruir a função barreira da pele. O transporte de agentes farmacológicos por ação dos transfersomas deve-se á abertura de canais, deixando a barreira intacta após a sua passagem. Assim que estes transportadores atingem a epiderme viável e de seguida a derme, não conseguem ser absorvidos pelo plexo capilar sanguíneo devido ao seu tamanho, desta forma vão entrar nos vasos linfáticos e através do sistema linfático atingem a circulação sanguínea.⁶

- Microemulsões

As microemulsões são, sistemas reservatórios homogéneos, e termodinamicamente estáveis. Estes sistemas apresentam dimensões variadas, entre a escala micrométrica e nanométrica, transparência óptica, capacidade de veicular fármacos hidrofílicos e lipofílicos, além de serem formadas espontaneamente pela mistura dos seus componentes, sendo considerados sistemas líquidos ideais para a libertação de fármacos. Estes sistemas são formados basicamente por óleo, água, tensoativos e co-solventes (**Figura 15**).¹⁰

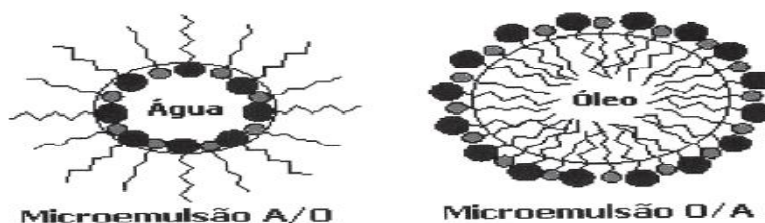


Figura15 - Estrutura das microemulsões.⁹

As microemulsões podem ser administradas por diversas vias, sendo as mais comuns a via oral, a parental, a tópica, a ocular, e a nasal. Atualmente, tem sido também estudada a administração deste tipo de formulação através da via pulmonar, transdérmica, e intratecal.¹⁰ Na administração transdérmica, as microemulsões apresentam excelentes taxas de penetração nas camadas profundas do estrato córneo, quando comparadas com as formulações convencionais. A distribuição transdérmica do fármaco em microemulsões é baseada nos diferentes processos de partilha entre as gotículas do sistema, a fase contínua e a pele. Desta forma, a baixa

tensão interfacial e a flutuação contínua e espontânea das interfaces nas microemulsões facilita a transição do fármaco, diminuindo assim o intervalo de tempo entre a administração e o seu efeito máximo.¹ Sendo assim, estes sistemas são considerados sistemas terapêuticos nanotecnológicos, que apresentam grande possibilidade de promover a permeação e o direcionamento eficiente do fármaco através da pele, causando uma baixa irritabilidade cutânea.^{1,10}

- Nanopartículas

As nanopartículas, são utilizadas como sistemas de liberação tópica de fármacos, com diâmetro inferior a 1µm. Apresentam uma boa estabilidade física, aumentando assim a estabilidade das substâncias ativas, podendo ser incorporadas em formas farmacêuticas lipofílicas.¹ São constituídas por polímeros biodegradáveis com elevadas potencialidades terapêuticas.²¹ No termo nanopartícula, estão incluídas as nanocápsulas e as nanoesferas, as quais diferem entre si, tanto na composição como na organização estrutural. As nanocápsulas são constituídas por um involucro polimérico em torno de um núcleo oleoso, podendo o fármaco estar dissolvido neste e / ou absorvido na parede polimérica. Por outro lado, as nanoesferas, apresentam óleo na sua composição, e são formadas por uma matriz polimérica, onde o fármaco pode ficar retido ou absorvido (**Figura 16**).^{21,22}

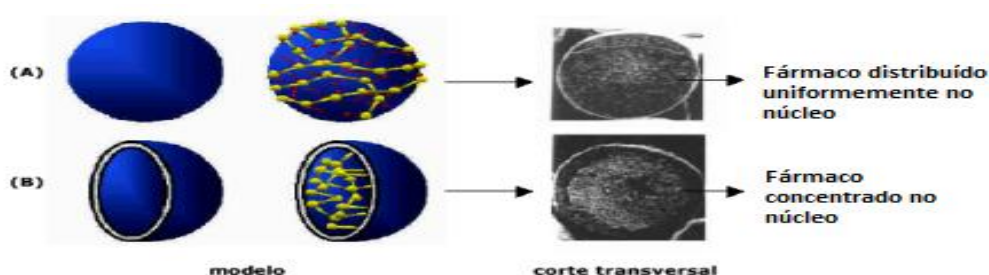


Figura16 - Representação (A) nanoesfera, (B) nanocápsula.²¹

O uso de nanopartículas na administração transdérmica de fármacos é uma alternativa viável de veiculação de fármacos, no entanto, para que exista efeito terapêutico, é necessário que o fármaco transportado através da pele atinja a corrente sanguínea em quantidades adequadas. Neste sentido, é necessário uma estratégia que permita aumentar a permeabilidade dos fármacos. Esta estratégia consiste em recorrer a nanopartículas lipídicas sólidas (*solid lipid nanoparticles*, SLN's) ou a transportadores lipídicos nanoestruturados (*nanostructured lipid carriers*, NLC's), consideradas nanopartículas de *segunda geração*. Este tipo de transportadores permitem aumentar a penetração de fármacos na pele, em função das suas propriedades adesivas e

oclusivas. O seu reduzido tamanho e, conseqüentemente a elevada área de superfície, permitem estabelecer um contacto com a camada córnea, promovendo um efeito oclusivo, que promove um aumento da hidratação da pele, aumentando assim a biodisponibilidade dos fármacos.^{21,22}

Conclusão

Durante o desenvolvimento deste trabalho, verificou-se que, ao longo destes últimos anos tem havido um grande crescimento no desenvolvimento de técnicas que permitem a aplicação transdérmica de fármacos. O desenvolvimento destas técnicas, a partir do uso de promotores químicos ou físicos, assim como a aplicação da nanotecnologia, permitem uma eficiente libertação e permeação dos princípios ativos pretendidos, através das camadas da pele que se apresentam como barreira transdérmica na permeação de fármacos. Desta forma, os princípios ativos chegam à corrente sanguínea, sem que para isso estejam sujeitos a todos os processos metabólicos aquando da sua administração por via oral.

Os promotores químicos apresentam a capacidade de reduzir a função barreira da pele, no entanto, a escolha de um promotor que permita um maior alcance do fármaco, é uma tarefa difícil, pois envolve vários fatores a ter em consideração, e nem sempre se revela viável a sua utilização devido a efeitos adversos que surgiram durante o seu estudo. Os promotores físicos apresentam um elevado potencial terapêutico na administração de substâncias ativas, com reduzidos efeitos adversos e pouco incómodo na sua aplicação. A administração de vacinas e injeções já é uma realidade frequente, a ser feita através destas técnicas de permeação.

Em suma, a administração de substâncias ativas por via transdérmica pode ser mais vantajosa, como referido no decorrer do trabalho, em relação à administração oral, e para isso é fundamental o desenvolvimento de todos estes promotores de permeação transdérmica para um melhor benefício terapêutico.

Bibliografia

1. Silva J.A., Apolinário A.C., Souza M.S.R., Damasceno B.P.G.L., Medeiros A.C.D., Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas, Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl., 2010; 125-131.
2. Sawamura A.M.S., Franco S.L, Sistemas Terapêuticos Transdérmicos, 2004; 40-47.
3. Simões S.I., Veiculação Transdérmica de Fármacos: I. A pele humana. II. Liberação Transdérmica. Moreira JR Editora, Lisboa, 2004; 200- 216.
4. Handman J.G., Limbird LE, Gilman A.G., Goodman e Gilman: As bases Farmacológicas da Terapeutica 10ª Edição, Mc Grawtil, 2003; 65: 1349-1351.
5. Praça F.S.G., Liberação e permeação *in vitro* de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais, 2010; 8-14
6. Simões S.I., Veiculação Transdérmica de Fármacos: III. Promotores de transporte transdérmico de fármacos, Moreira JR Editora, Lisboa, 2004.
7. Gelfuso G.M., Desenvolvimento de sistemas de liberação para a administração tópica passiva e iontoforética do minoxidil no tratamento da alopecia androgênica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2009, 1-24.
8. Martins M. R. F. M., Veiga F., Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: nova aplicação para as ciclodextrinas, Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, 2002; 38: 33-57.
9. Oliveira A.G., Scarpa M.V., Correa M.A., Cera L.F.R., Formariz T.P., Microemulsões: Estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos, Quim. Nova, 2004; 27: 131-138.
10. Carmo F.A., Preparo e avaliação de formulações transdérmicos de doxazosina para o tratamento de hiperplasia próstata benigna, Rio Janeiro, 2011; 1-110.
11. Lane M.E., Promotores da permeação da pele, Jornal Internacional dos Farmacêuticos, Londres, 2013, 12-21.
12. Neto J.A.T., Carvalho A.L.M., Avaliação da Influencia dos promotores químicos (ureia e etanol p.a) incorporados em microemulsões de zidovudina, utilizando biomenbrana de pele de cobra, 1-3.
13. Park D., Park H., Seo J., Lee S., Sonoforese na administração transdérmica de fármaco, Jornal Internacional Farmacêutico, Republica da Coreia, 2013, 56-65.
14. Lorio F.F., Stasi C.A., Borges F.S., Eletroporação: Uma Revisão, Revista Fisioterapia Ser, 2007; 1-10.

15. Gratieri T., Gelfuso G.M., Lopez R.F.V., Princípios Básicos e Aplicação da Iontoforese na penetração cutânea de fármacos, *Quim. Nova*, 2008; 31; 1490-1498.
16. Ribeiro A., Pinheiro A., Parreira P., Dispositivos Elétricos: Administração de Medicamentos via Transdérmica por Iontoforese; Faculdade de Medicina Lisboa, 1-9.
17. Andrews S., Lee J.W., Prausnitz M., Recuperação da barreira da pele após a remoção do estrato córneo por microdermoabrasão, *Associação Americana dos Cientistas Farmacêuticos*, 2011, 1393 – 1400.
18. Arora A., Prausnitz M.R., Mitragotri S., Dispositivos de micro-escala para administração transdérmica do fármaco, *Jornal Internacional dos Farmacêuticos*, Estados Unidos, 2008, 227-236.
19. Formariz T.P., Wanczinski B.J., Júnior A.A.S., Scarpa M.V., Oliveira A.G., Biotecnologia de sistemas coloidais aplicável na otimização do efeito terapêutico de fármacos usados no tratamento do câncer, *Infarma*, 2004; 16; 44-57.
20. <http://www.cosmeticsonline.com.br/2011/edicoes-anteriores/detalhes-revista/2025/09/2012>
21. <http://nanomedicina.webnode.pt/nanotecnologia-e-medicina/farmacologia/>
25/09/2013
22. Taveira S.F., Nanopartículas Lipídicas Sólidas (NLS) como carregadores de fármacos para o tratamento tópico do câncer de pele, Faculdade de ciências de Ribeirão Preto, 2009; 1-48.
23. Zorec B., Becker S., Rebersek M., Miklavcic D., Pavselj N., Eletroporação da pele para administração do fármaco: A Influencia das diferentes formas de onda dos pulsos elétricos, *Jornal Internacional dos farmacêuticos*, 2013, 1-10.