

As referências bibliográficas relativas às imagens da capa encontram-se em
“Referências Bibliográficas” [1-3].

Margarida Azevedo Aguiar Soares

Sistemas Transdérmicos

Estratégias para aumentar a permeação de fármacos

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Dra. Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

A Tutora

(Dra. Carla Sofia Pinheiro Vitorino)

A Aluna

(Margarida Azevedo Aguiar Soares)

Eu, Margarida Azevedo Aguiar Soares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008011161, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

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

Coimbra, 11 de Setembro de 2013.

(Margarida Azevedo Aguiar Soares)

Agradecimentos

Aos meus pais e irmãos, por todo o carinho e apoio.

Aos meus amigos, porque são a minha “casa” em Coimbra.

À minha tutora, a Dra. Carla Sofia Pinheiro Vitorino, por toda a ajuda e conhecimentos transmitidos.

A todos os professores que me acompanharam durante o meu percurso académico.

A toda a minha família, por tudo.

LISTA DE ABREVIATURAS

AINEs: Anti-inflamatórios Não Esteróides

CC: Camada Córnea

EVA: Etileno Vinil Acetato

FDA: Food and Drug Administration

PVP: Polivinilpirrolidona

TEWL: Transepidermal Water Loss

ÍNDICE

RESUMO	2
INTRODUÇÃO	3
Pele e função barreira	5
Sistemas transdérmicos.....	6
Estratégias para aumentar a permeação de fármacos.....	8
Métodos passivos	8
Promotores químicos	8
Supersaturação.....	10
Pró-fármacos	10
Transportadores coloidais	11
Métodos ativos.....	13
Iontoforese	13
Eletroporação	14
Sonoforese.....	14
Microagulhas	15
Injeção sem o auxílio de agulhas	16
Microdermoabrasão	17
Ablação térmica e por radiofrequência	17
Microporação por laser	17
Combinação de metodologias	18
O problema da irritação da pele.....	18
Sistemas transdérmicos disponíveis no mercado.....	18
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXOS	25

RESUMO

A veiculação de fármacos pela via transdérmica tem vindo a despertar um grande interesse, uma vez que constitui uma alternativa para ultrapassar as limitações das outras vias, como a oral e parentérica. No entanto, esta área ainda se destina, apenas, a um grupo restrito de fármacos, uma vez que a pele apresenta uma baixa permeabilidade ao movimento de moléculas estranhas, como consequência da função barreira, oferecida pela camada córnea. O presente trabalho constitui uma revisão das estratégias que têm sido desenvolvidas para contornar a barreira da pele e aumentar a permeação de fármacos, abordando métodos passivos e métodos ativos e respetivos mecanismos de ação, bem como algumas combinações entre os diferentes métodos que têm demonstrado um efeito sinérgico, referenciando, ainda, o problema da irritação da pele que pode advir da administração de fármacos por esta via. Contém, também, uma análise sucinta das vendas de sistemas transdérmicos, integrada no estágio realizado em Farmácia de Oficina.

Palavras-chave: via transdérmica, permeação de fármacos, métodos ativos, métodos passivos, irritação da pele

ABSTRACT

Transdermal drug delivery has shown to be an interesting alternative to overcome limitations of conventional routes, such as oral and parenteral routes. Nonetheless, this field still remains limited to a narrow range of drugs, due to the skin barrier layer, the stratum corneum, which provides a low permeability to foreign molecules. This review focuses on the developed strategies to enhance the drug permeation, which include passive and active methods and their respective mechanisms of action, as well as the combination of different methods that have shown to work in synergy. The problem of skin irritation that may result from the administration of drugs by this route is also addressed. Finally, a brief analysis of the transdermal systems sales, carried out in the internship in community pharmacy, is presented.

Keywords: *transdermal route, drug permeation, active methods, passive methods, skin irritation*

INTRODUÇÃO

A via oral é, desde há muito, a forma mais comum para a administração de fármacos, pela facilidade e conveniência que apresenta, especialmente quando é necessária uma administração repetida [4]. No entanto, esta via está associada a um conjunto de limitações, no que diz respeito ao efeito de primeira passagem, a efeitos secundários a nível do trato gastrointestinal e a fenómenos de degradação enzimática [5]. Em particular, fármacos peptídicos são sensíveis à degradação enzimática a nível gastrointestinal, o que compromete a sua administração através desta via.

Nos dias de hoje, a injeção é o modo mais frequente para administrar este tipo de fármacos no organismo, porém, aporta também uma série de limitações, como a fobia de agulhas, que afeta tanto crianças como adultos e torna a compliance difícil; as implicações que podem advir da picada acidental por parte do operador [4]; bem como a ocorrência do fenómeno Peak and Valley (flutuações nos níveis do fármaco na corrente sanguínea) [6].

Assim, a via transdérmica surge como uma alternativa apelativa para minimizar e evitar as limitações associadas às vias anteriormente citadas [6]. A administração de fármacos por esta via constitui um método não invasivo; permite eliminar o efeito de 1ª passagem, aumentando a biodisponibilidade do fármaco; permite a manutenção de níveis sanguíneos constantes do fármaco, ao promover a libertação do mesmo por um longo período de tempo, evitando os picos plasmáticos e reduzindo os efeitos secundários; é indolor, comparativamente com as agulhas, permitindo melhorar a compliance; reduz a frequência de administração necessária na via oral e parentérica e possibilita a remoção do sistema terapêutico, no caso de existência de reações adversas [4, 6].

No entanto, a pele constitui a primeira linha de defesa do organismo contra as partículas exógenas, bem como a última barreira que separa o organismo do seu ambiente hostil de agentes patogénicos e tóxicos. A pele oferece assim, naturalmente, uma baixa permeabilidade para o movimento de moléculas estranhas através da mesma [4] sendo, por isso, difícil de penetrar. Para além disso, existem vários tipos de pele, podendo variar consoante a idade, etnia e estado em que esta se apresenta, e a administração de fármacos por esta via pode gerar irritação ou sensibilização cutânea.

Não obstante, este meio pode ser usado como uma porta de entrada para diversas substâncias terapêuticas se os mecanismos que conferem as propriedades de barreira forem bem compreendidos e explorados [7].

O presente trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre as diferentes metodologias que têm vindo a ser aplicadas na área da administração transdérmica, por forma a melhorar a permeação dos fármacos na pele e desenvolver o mercado dos sistemas transdérmicos, no sentido de compreender a relação entre as características da pele e a penetração de princípios ativos, bem como os mecanismos de ação envolvidos.

Pele e função barreira

A pele representa cerca de 15% do peso corporal total de um adulto e tem uma área de superfície de aproximadamente 2m² [6].

Este é um órgão composto por duas camadas principais: epiderme e derme.

A derme trata-se da camada mais espessa (1 a 4mm) [6] e é constituída por uma grande variedade de células, nervos, vasos sanguíneos e linfáticos incorporados numa densa rede de tecido conjuntivo denso [7], sendo os seus principais componentes as fibras de colagénio e elásticas [6].

Acima da derme encontra-se a epiderme, composta por várias camadas de queratinócitos (95% das células) [6]. Estes sofrem um processo de queratinização, em que a célula se diferencia, movimentando-se em direcção à superfície a partir da camada basal, através da camada espinhosa e da camada granulosa, para a camada mais externa, a camada córnea (CC). Ao alcançarem a camada córnea, as células tornam-se anucleadas e achatadas, passando a designar-se por corneócitos e que serão, posteriormente, eliminadas no processo de descamação da pele. A CC constitui assim a epiderme não viável. Intercaladas entre os queratinócitos na epiderme viável encontram-se células com determinadas funções específicas, tais como produção de melanina (melanócitos), percepção sensorial (células de Merkel) e funções imunológicas (Langerhans e outras células). Além disto, existem, ainda, anexos da pele, como folículos pilosos, glândulas sebáceas associadas e glândulas sudoríparas [7].

A camada córnea constitui a principal barreira contra a penetração cutânea de substâncias químicas e microorganismos, capaz de resistir a forças mecânicas e estando, ainda, envolvida na regulação da libertação de água a partir do organismo para o exterior, conhecida como perda de água transepidérmica (TEWL) [8]. Os corneócitos são células ricas em proteínas (70-80% de queratina), ligadas por corneodesmosomas, que se encontram incorporadas numa matriz lipídica, disposta em bicamadas, composta por ceramidas, ácidos gordos e colesterol [7]. Esta estrutura organizada foi designada de “brick and mortar”, modelo no qual os corneócitos constituem os “tijolos” e a matriz lipídica intercelular o “cimento” [6]. A cobrir os corneócitos na superfície da camada córnea existe uma fina camada irregular e descontínua, que consiste no sebo secretado pelas glândulas sebáceas, juntamente com o suor, bactérias e células mortas da pele. Considera-se que esta camada seja uma barreira adicional à permeação através da camada córnea [7].

A função barreira da pele é, portanto, aquela que mais se destaca e onde teremos de intervir para promover a absorção transdérmica de fármacos. No entanto, a pele apresenta ainda outras funções: constitui o invólucro dos fluidos corporais e tecidos, é responsável pela receção de estímulos externos, pela regulação da temperatura corporal, apresenta funções de defesa imunitária, tendo, ainda, a importante função de regulação do transporte de certas moléculas. De facto, a pele regula o fluxo de moléculas de água para o interior e exterior do organismo, permitindo, também, o influxo de pequenas moléculas lipofílicas ($\log P > 1.5$) e cujo peso molecular seja inferior a 500 Da [4].

Desta forma, poderemos tirar partido desta seletividade natural da membrana da pele, no sentido de desenhar sistemas transdérmicos para moléculas que apresentem estes requisitos, pelo que estas devem ser, idealmente, potentes, lipofílicas para atravessar a CC, mas possuir hidrofília suficiente para conseguir atravessar a epiderme viável, derme (regiões mais hidrofílicas) e atingir a corrente sanguínea ($\log P$ entre 1 e 3), apresentar baixo peso molecular ($< 500\text{Da}$) e ponto de fusão inferior a $200\text{ }^\circ\text{C}$, e não devem ser irritantes nem imunogénicas [4]. Estas moléculas podem penetrar a CC pela via intracelular (ou transcelular), através dos corneócitos; intercelular, através dos espaços entre os corneócitos; transfolicular, através dos folículos pilosos; ou, ainda, pelas glândulas sudoríparas [6].

No entanto, existe uma grande variedade de moléculas que ultrapassam estas limitações, pelo que o maior desafio da via transdérmica, nos dias de hoje, são os fármacos hidrofílicos e de elevado peso molecular [4].

Sistemas transdérmicos

Os sistemas transdérmicos, que visam a absorção sistémica dos fármacos após penetração da barreira da pele, foram lançados pela primeira vez em 1979 [9]. O primeiro consistia num sistema reservatório pequeno, contendo uma dispersão líquida de escopolamina, selada entre uma camada protetora impermeável e uma membrana controladora da velocidade de libertação, que estava em contacto com a pele e era responsável pelo fornecimento do fármaco [10]. Entre 1979 e 2002, foi aprovado um novo sistema, em média, a cada 2,2 anos. Entre 2003 e 2007, a taxa triplicou para um novo sistema transdérmico a cada 7,5 meses. Hoje, estima-se que mais de um bilião de sistemas transdérmicos sejam fabricados por ano [11].

Existe, atualmente, um elevado número de sistemas transdérmicos que veiculam princípios ativos abrangendo uma grande variedade de aplicações, desde nitroglicerina, para o tratamento da angina; nicotina, para a cessação tabágica; testosterona, para tratamento do hipogonadismo; combinações de estradiol e noretindrona ou levonorgestrel para contraceção e terapia de substituição hormonal; lidocaína e fentanilo, incorporados em sistemas transdérmicos por iontoforese e ultrassons, para analgesia; e, mais recentemente, para o tratamento de doenças neurológicas, metilfenidato (défice de atenção e hiperatividade), rotigotina (doença de Parkinson) e rivastigmina (demência) [10].

Existem várias formas de apresentação dos sistemas transdérmicos, sendo que estes podem constituir sistemas de reservatório, sistemas de dispersão em matriz, sistemas de dispersão no adesivo e sistemas de micro-reservatório.

Nos sistemas de reservatório existe um compartimento que contém o fármaco em suspensão ou dissolvido, entre a camada protetora e uma membrana controladora. Esta membrana controla a libertação do fármaco pela existência de poros, pelos quais as moléculas passam por difusão e pode ser constituída, por exemplo, pelo co-polímero etileno vinil acetato (EVA), que apresenta uma permeabilidade específica. Na superfície externa desta membrana encontra-se um adesivo de contacto (por exemplo, de silicone) que proporciona a fixação do sistema transdérmico à superfície da pele [6].

Os sistemas de dispersão na matriz são preparados pela dispersão homogénea das partículas de fármaco numa matriz de um polímero hidrofílico ou lipofílico. Esta matriz fica então inserida entre a camada protetora e o adesivo de contacto e tem a vantagem de não existir *dose-dumping*, uma vez que não pode haver rutura do polímero [6].

Nos sistemas de dispersão no adesivo há dispersão direta do fármaco no polímero adesivo que fixa o sistema transdérmico à pele.

Quanto aos sistemas de micro-reservatório, estes são considerados uma combinação dos sistemas de reservatório e dos sistemas de dispersão na matriz, já que a sua preparação se baseia, primeiro, na suspensão do fármaco numa solução aquosa de um polímero e, posteriormente, na dispersão homogénea desta suspensão num polímero lipofílico, dando origem à formação de esferas microscópicas de reservatórios do fármaco, designando-se micro-reservatórios [6].

Em anexo, encontra-se um esquema dos diferentes tipos de sistemas (anexo I).

Estratégias para aumentar a permeação de fármacos

Pelo que já foi referido anteriormente, a pele apresenta-se como uma barreira à penetração de fármacos, sendo, por isso, fundamental o desenvolvimento de metodologias que garantam uma penetração eficiente através da camada córnea. Desta forma, deve atender-se a determinados aspetos, como a natureza e concentração dos princípios ativos, os excipientes, bem como o tipo de sistema utilizado para o transporte do fármaco [12].

Assim, pode considerar-se a existência de dois tipos de métodos: os métodos passivos e os métodos ativos. O primeiro grupo visa otimizar a formulação, com o objetivo de melhorar o transporte do fármaco através da camada córnea, enquanto o segundo abrange um conjunto de tecnologias que recorrem ao fornecimento de uma força motriz para atuar sobre o fármaco [6].

Métodos passivos

No que diz respeito aos métodos passivos, existem, atualmente, muitas tecnologias sob investigação, como promotores químicos, formulações supersaturadas, incorporação de transportadores coloidais e a utilização de pró-fármacos.

Promotores químicos

Os promotores químicos são substâncias capazes de melhorar o transporte de fármacos através da pele, pela redução temporária e reversível das suas propriedades barreira e consequente aumento da permeabilidade [4, 13].

Atualmente, os promotores químicos representam a abordagem mais estudada para o aumento da permeação em sistemas transdérmicos. A utilização destes compostos é relativamente barata e fácil de formular, o que facilita a sua aplicação e permite liberdade de auto-administração.

Os promotores químicos podem aumentar o transporte de fármacos através da pele, devido a vários mecanismos. Estes podem exercer os seus efeitos diretamente sobre a estrutura da pele, atuando sobre os lípidos intercelulares ou sobre os corneócitos, podendo, também, extrair lípidos da pele, criando vias de difusão para o fármaco; inserir moléculas anfífilas nas bicamadas, perturbando a sua estrutura organizada e causando a sua fluidificação; aumentar a atividade termodinâmica do fármaco; promover a hidratação da camada córnea; alterar as propriedades dos corneócitos ou desmossomas; ou aumentar o coeficiente de partilha do

fármaco, proporcionando uma difusão adequada do mesmo através da pele[4, 10-13]. A seleção de um promotor químico baseia-se, então, em vários fatores, como a natureza e concentração dos princípios ativos e excipientes e o tipo de sistema de transporte utilizado [12].

Os promotores químicos têm sido classificados com base nas suas estruturas químicas e não nos seus mecanismos de ação. Assim, substâncias químicas pertencentes ao mesmo grupo podem atuar por diferentes mecanismos, dependendo das suas propriedades físico-químicas individuais [4, 10].

Podemos, então, dividi-los em diferentes categorias: a água constitui o promotor químico mais natural (o aumento da hidratação da camada córnea melhora o fluxo transdérmico de vários fármacos); os álcoois (etanol, pentanol, álcool benzílico, álcool láurico, propilenoglicol, glicerol) podem atuar por extração de lípidos ou proteínas, intumescimento da camada córnea ou, ainda, melhorar a partição do fármaco na pele ou a sua solubilidade na formulação; os ácidos gordos (ácido oleico, ácido linoleico, ácido valérico e ácido láurico) atuam por partição entre as bicamadas lipídicas e sua consequente desorganização, melhora da partição do fármaco na camada córnea ou por formação de complexos lipofílicos com o fármaco; as aminas (dietanolamina, trietanolamina) também atuam por partição entre as bicamadas lipídicas ou melhora da partição do fármaco na camada córnea; as amidas (Azona, dimetilacetamida, pirrolidona, ureia) podem melhorar a partição do fármaco na pele ou desorganizar a sua estrutura lipídica; os ésteres (sendo o mais estudado o miristato de isopropilo) atuam por partição na estrutura lipídica da camada córnea; os hidrocarbonetos (alcanos, esqualeno) atuam pelo mesmo método que os anteriores; os tensoativos (laureato de sódio, Tween®), cuja atividade depende do equilíbrio hidrofílico/lipofílico, carga e comprimento da cauda lipídica; os terpenos, terpenóides e óleos essenciais, cuja ação na pele depende das características físico-químicas próprias de cada um, particularmente da sua lipofilia; os sulfóxidos (dimetilsulfóxido), usados como solventes para aumentar a partição do fármaco na pele; e os fosfolípidos, sob a forma de estruturas micelares ou vesiculares, podem fundir-se com as bicamadas lipídicas da camada córnea, o que leva à desorganização desta estrutura e aumenta a partição do fármaco encapsulado [4]. As ciclodextrinas representam, atualmente, uma nova estratégia para aumentar a permeação dos fármacos hidrofóbicos, uma vez que formam, com estes, complexos de inclusão, aumentando o seu coeficiente de partição e solubilidade na camada córnea. Estas apresentam-se sob a forma de estruturas cíclicas tronco-cónicas, hidrofóbicas na cavidade central e hidrofílicas no exterior [12].

Um promotor químico de absorção deve ser, idealmente, farmacologicamente inerte, não tóxico, não irritante e não alergénico, barato, facilmente incorporado na formulação, bem como permitir que as propriedades de barreira da pele sejam rápida e completamente reestabelecidas, quando removido da mesma [14].

No entanto, o maior desafio na utilização destes promotores químicos prende-se com o seu potencial para causar irritação na pele. De facto, o potencial dos promotores químicos para causar irritação da pele é proporcional à sua capacidade para aumentar a permeação através da mesma, uma vez que estes não limitam a sua ação à camada córnea, podendo, eventualmente, difundir-se na epiderme viável, que se situa imediatamente abaixo desta camada superficial. Aqui, estes vão interagir com os queratinócitos, células vivas da epiderme, causando citotoxicidade, o que pode originar inflamação a nível local, eritema, edema ou dermatite [4].

O recurso a combinações entre promotores químicos constitui uma estratégia para melhorar não só a potência destes compostos, como também a sua segurança, devido à complementaridade de mecanismos de ação que podem resultar em efeitos sinérgicos sobre a permeação de fármacos [4].

Supersaturação

Uma estratégia viável para aumentar a permeação de fármacos consiste no aumento da concentração do fármaco dissolvido, o que não compromete a integridade da camada córnea. Quando a quantidade de fármaco dissolvido na formulação excede a solubilidade do fármaco no veículo, atinge-se um estado de supersaturação, conduzindo a um aumento do fluxo do fármaco, devido ao aumento da sua atividade termodinâmica. No entanto, esta estratégia apresenta como desvantagem o facto do fármaco tender a recrystalizar, pelo que há necessidade de adicionar antinucleantes, como a PVP [6].

Pró-fármacos

Uma outra estratégia utilizada consiste no desenho de pró-fármacos, que podem alterar nos fármacos a permeação através da pele, a estabilidade química e enzimática, bem como o seu potencial para causar irritação da pele [10]. Através da adição de grupos cliváveis, como ésteres ou carbonatos, pode aumentar-se a lipofilicidade do fármaco, tornando mais favorável a sua permeação. No entanto, esta estratégia apresenta como limitação o facto de se aumentar a dimensão das moléculas, as quais adquirem um maior peso molecular [11].

Transportadores coloidais

Recentemente, o efeito de diferentes transportadores coloidais na pele tem vindo a ser alvo de estudo.

A modificação das formulações através da incorporação de vesículas transportadoras com o objetivo de aumentar a permeação de fármacos através da pele tem vindo a despertar interesse, uma vez que, devido ao seu tamanho supramolecular, estas estruturas, não só aumentam a permeabilidade da pele, como também aumentam a solubilização do fármaco na formulação e a sua partição para a pele [11, 15].

Estas vesículas podem ser preparadas com diferentes lípidos e tensioativos, dando origem a lipossomas, se da sua constituição fizerem parte apenas fosfolípidos dispostos em bicamadas concêntricas, ou niossomas, se contiverem na sua estrutura tensioativos não iónicos, e cuja ação fica confinada apenas à camada córnea [6].

Depois destas, várias categorias de vesículas com alta flexibilidade e elasticidade foram desenvolvidas, tais como os transfersomas, etossomas e, mais recentemente, mentossomas. Os transfersomas são vesículas compostas por fosfolípidos, colesterol e tensioativos, cuja penetração na pele é feita através do gradiente de hidratação entre as células da camada córnea (menos hidratadas) e as da epiderme viável. Os etossomas consistem em lipossomas com um elevado conteúdo em etanol, que fluidifica, quer os lípidos destas vesículas, quer os lípidos das bicamadas lipídicas da camada córnea, permitindo a penetração destas vesículas maleáveis [14]. Os mentossomas constituem novos transportadores deformáveis e são formados por fosfolípidos, tensioativo e mentol [15].

As microemulsões são sistemas coloidais formadas por água, óleo, e tensioativo e co-tensioativo [6]. Estas têm a capacidade de solubilizar fármacos hidrofílicos em meio lipofílico, lipofílicos em meio aquoso e anfifílicos na interface óleo/água, além de atuarem como promotores de permeação de vários fármacos, devido ao tamanho reduzido das gotículas formadas, bem como ao seu elevado conteúdo em tensioativos, que desorganiza os lípidos da pele. Uma abordagem para aumentar a penetração das microemulsões através da camada córnea, consiste na conceção destas estruturas adicionando-lhes uma carga positiva, através de agentes catiónicos, e tem como base o facto das células epiteliais apresentarem cargas negativas na sua superfície, e a proposição de que os epitélios podem ser seletivos a sistemas de entrega carregados positivamente [12].

Os dendrímeros são compostos por um núcleo central a partir do qual emanam muitos braços, formando uma nanoestrutura altamente ramificada, nos quais podem ser incorporados fármacos [16], quer encapsulados na sua estrutura interna, quer conectados

ou adsorvidos na sua superfície. Estes têm vindo a ser intensamente explorados como veículos para o transporte de princípios ativos, nomeadamente, na sua administração por via transdérmica [4, 13].

As nanopartículas podem ter na sua composição lípidos, açúcares, polímeros degradáveis e não degradáveis, metais e compostos orgânicos e inorgânicos e, pelas suas dimensões apresentam propriedades físico-químicas vantajosas para a administração de fármacos na pele, permitindo a libertação prolongada dos princípios ativos, bem como a sua proteção contra a degradação química. A interação das nanopartículas com a pele depende das suas características, tais como o tamanho, a carga da superfície, as propriedades dos nanomateriais utilizados e o modo de aplicação [16].

As nanopartículas lipídicas dividem-se em nanopartículas lipídicas sólidas, transportadores lipídicos nanoestruturados e conjugados fármaco-lipídicos. As primeiras são constituídas por lípidos sólidos, por exemplo, triglicerídeos purificados, misturas de glicerídeos ou ceras, e cuja superfície é coberta por um tensoactivo que estabiliza a dispersão. Estas apresentam uma boa estabilidade física, libertação controlada dos fármacos incorporados e sua proteção contra a degradação, bem como reduzida toxicidade, uma vez que os materiais de produção são biocompatíveis e biodegradáveis. No entanto, têm também algumas limitações, como a baixa capacidade de encapsulação (limitada pela solubilidade do fármaco no lípido) e a possibilidade de ocorrência de transição entre formas polimórficas, durante o armazenamento, que leva à expulsão do fármaco. Os transportadores lipídicos nanoestruturados e conjugados fármaco-lipídicos foram desenvolvidos no sentido de ultrapassar as limitações das nanopartículas lipídicas sólidas, permitindo melhorar a eficiência de encapsulação e minimizar a expulsão durante o armazenamento. Assim, os primeiros são compostos por uma mistura de lípidos sólidos e líquidos, em que a inclusão de um lípido líquido numa matriz sólida origina uma estrutura menos organizada, permitindo assim incorporar uma maior quantidade de fármaco, enquanto os últimos podem ser preparados, através da formação de um sal, ou por ligação covalente, seguida de homogeneização, aplicando-se a fármacos hidrofílicos [17]. A promoção da permeação de fármacos através destas nanopartículas lipídicas é conseguida através de efeitos de aderência, oclusão e hidratação da pele. As suas propriedades adesivas levam à formação de uma monocamada hidrofóbica na pele que produz um efeito oclusivo e leva à diminuição da perda de água resultante da evaporação (TEWL), originando uma redução da organização dos corneócitos e a um aumento do espaço inter-corneocitário, com a consequente penetração do fármaco para as camadas mais profundas.

As nanopartículas poliméricas podem ser preparadas a partir de polímeros naturais (quitosano, albumina, gelatina) ou sintéticos (poliacrilamida, poliacrilato) e os fármacos podem ser imobilizados na sua superfície, através de uma reação de polimerização ou encapsulados na sua estrutura, durante a fase de polimerização. Estas são capazes de penetrar apenas nas camadas superficiais da CC, a partir das quais o fármaco encapsulado será libertado para as camadas mais profundas da pele, podendo também penetrar nos folículos pilosos [16].

Existem, também, outros tipos de nanopartículas, como as nanopartículas magnéticas, que apresentam dimensões reduzidas e são produzidas a partir de metais (cobre, ferro, manganésio e cobalto), podendo penetrar passivamente a CC e folículos pilosos e alcançar a camada granulosa; e os pontos quânticos, que constituem uma metodologia que tem chamado à atenção devido aos seus efeitos de confinamento quântico, que lhes confere propriedades ópticas e eletrónicas únicas, especificamente, a emissão de fluorescência forte e fotoestável, adequada para imagens biomédicas, e que podem penetrar na pele, atravessando a matriz lipídica que envolve os corneócitos [16].

Estudos clínicos e pré-clínicos têm vindo a demonstrar que a nanoencapsulação pode diminuir os efeitos secundários e melhorar a administração de certos fármacos, sendo a compreensão das interações entre as nanopartículas e a camada córnea uma etapa crítica para o sucesso desta área [7].

Métodos ativos

No que concerne aos métodos ativos, existem muitas tecnologias em estudo, como a iontoforese, a eletroporação, a sonoforese, as microagulhas, a injeção sem o auxílio de agulhas, a microdermoabrasão, a microporação por laser e a ablação térmica ou por radiofrequência.

Iontoforese

A iontoforese é uma técnica eficaz para melhorar a penetração na pele de uma grande variedade de fármacos com um baixo perfil de permeação. Consiste na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade ($0,5 \text{ mA/cm}^2$ ou inferior), de forma pulsátil ou contínua, que promove o movimento de fármacos através das membranas biológicas [18]. Assim, a iontoforese proporciona uma força motriz eletroquímica para o transporte de fármacos através da pele, em vez de aumentar a sua permeabilidade pela alteração da sua

estrutura, pelo que se aplica, geralmente, a moléculas carregadas e algumas macromoléculas com peso molecular até, aproximadamente, 15 kDa [10, 11].

Existem dois mecanismos principais para o transporte das moléculas através desta técnica, sendo que o mais comum se designa eletrorrepulsão e baseia-se no princípio de que cargas iguais se repelem, consistindo na repulsão de moléculas de fármaco carregadas por um eléctrodo com a mesma polaridade, que as força a entrar na pele, e o outro se denomina eletro-osmose e origina um fluxo de solvente do ânodo para o cátodo, devido à aplicação de corrente eléctrica na pele (membrana carregada negativamente), e que se aplica às moléculas neutras [13].

Uma vantagem desta técnica reside no facto da velocidade de libertação do fármaco estar dependente da corrente aplicada. Desta forma, esta libertação pode ser controlada, por exemplo, através de um microprocessador, permitindo a modulação de diferentes perfis de libertação. No entanto, o valor máximo da corrente aplicada está limitado pela irritação e dor causadas pela incapacidade da iontoforese focalizar os seus efeitos apenas na CC [11].

Eletroporação

A eletroporação envolve a aplicação de uma corrente eléctrica em pulsos de duração reduzida (microsegundos a milisegundos), para aumentar a permeabilidade da pele, através da abertura de poros aquosos (<10nm), de forma reversível [13, 19]. O transporte molecular através da pele que se encontra transitoriamente permeável pela aplicação da corrente, pode ocorrer, principalmente, pelo aumento da difusão ou por eletroforese e depende das propriedades físico-químicas das moléculas.

Os parâmetros eléctricos dos pulsos (forma da onda, voltagem, duração e intervalo entre pulsos), as propriedades físico-químicas das moléculas (carga, lipofilicidade e peso molecular), bem como o seu reservatório influenciam o controlo da administração transdérmica dos fármacos por eletroporação.

A combinação desta técnica com outros métodos, como a iontoforese, ultrassons, ou promotores químicos, tem sido proposta para aumentar a sua eficácia e segurança [19].

Sonoforese

A sonoforese, também conhecida como fonoforese, utiliza a energia de ultrassons para induzir alterações estruturais nas camadas superficiais da pele, promovendo a penetração dos fármacos neste órgão, sendo as suas propriedades barreira restauradas depois de um determinado período de tempo [13]. A aplicação de ultrassons na pele pode conduzir a diversos efeitos, nomeadamente a cavitação, que se traduz na formação de bolhas de gás que crescem e depois colapsam, originando pequenas cavidades na CC, que aumentam a

permeabilidade da pele e o seu aquecimento, provocando um aumento da fluidez dos lípidos desta camada. Nesta técnica, o princípio ativo é misturado com um gel, creme ou pomada, através do qual a energia dos ultrassons é transferida do dispositivo para a pele [6] e podem ser utilizados ultrassons de baixa frequência (aproximadamente 20kHz) e de alta frequência (1 a 3 MHz), sendo que os primeiros mostraram ser mais eficazes no aumento do transporte transdérmico de fármacos [20].

Vários estudos têm mostrado um aumento da permeabilidade da pele através desta técnica para moléculas como o estradiol, a aldosterona, insulina, eritropoetina, heparina, interferão γ ou a lidocaína, existindo já um sistema aprovado pela FDA para acelerar a ação desta última na anestesia local, denominado SonoPrep[®]. Esta técnica também tem demonstrado potencial para a aplicação na administração de vacinas, bem como na monitorização dos níveis de glucose no sangue [10, 11, 13, 20].

Microagulhas

As microagulhas constituem uma técnica minimamente invasiva para a penetração de fármacos através da pele, que tem chamado a atenção na última década [11]. Estas são agulhas de dimensões muito reduzidas (de ordem micrométrica) que, quando aplicadas, criam microcanais para ultrapassar a barreira da CC [6]. Pelo facto de serem suficientemente longas para perfurar as camadas superiores da epiderme mas, ao mesmo tempo, suficientemente curtas para alcançar os terminais nervosos da pele, bem como os vasos sanguíneos da derme, oferecem uma boa permeabilização cutânea, sem induzir dor ou sangramento [5, 10]. As microagulhas podem ser feitas de vários materiais, como silicone, vidro, metais ou polímeros e têm, geralmente, 1 μm de diâmetro e 1 a 100 μm de comprimento [12].

Têm sido testados vários modelos de microagulhas, pelo que, atualmente, estas classificam-se em dois tipos: microagulhas sólidas e microagulhas perfuradas. As microagulhas sólidas são estruturas sólidas, que podem ser usadas para formar microcanais através da pele, seguido da aplicação de um adesivo transdérmico; ser revestidas com o fármaco, que é introduzido na pele através dos poros formados pela inserção das microagulhas; ou podem, ainda, conter o fármaco encapsulado, sendo que, neste caso, as microagulhas são biodegradáveis. As microagulhas perfuradas contêm o interior vazio para auxiliar a difusão de uma formulação líquida [11, 13].

O método mais comum para a aplicação de microagulhas é o da microporação seguida da aplicação de uma formulação tópica, no qual os poros aquosos formados permitem a penetração do fármaco para as camadas mais internas da pele [5, 13]. Stahl et al., avaliaram a

permeação cutânea de AINEs com diferentes pesos moleculares, lipofilia e pontos de fusão, após pré-tratamento da pele com rolos de microagulhas. Este estudo demonstrou um aumento da permeação dos compostos hidrofílicos e com elevados pontos de fusão; no entanto, não revelou a existência de uma correlação entre o aumento da permeação e o peso molecular [5].

Uma aplicação das microagulhas que tem vindo a ser objeto de estudo é a administração transdérmica de insulina, através desta metodologia [18, 19]. A administração transdérmica de insulina surge como uma alternativa atrativa que evita as desvantagens associadas à administração invasiva da via parentérica, bem como das outras vias alternativas, como a via pulmonar e nasal [21].

A utilização de microagulhas para a administração de vacinas também tem sido alvo de investigação. Têm sido desenvolvidos estudos que demonstram eficácia da administração de vírus atenuados ou inativos, utilizando microagulhas sólidas e perfuradas [11, 13].

As microagulhas, pelo facto de criarem poros na camada superior da pele, levam a pensar na possibilidade de ocorrência de contaminação microbiológica. Para avaliar a segurança desta metodologia em termos de infeções, Donnelly et al., avaliaram a eficácia da permeação de bactérias Gram positivas (*S. epidermis*) e Gram negativas (*P. aeruginosa*) e de fungos (*C. albicans*) e demonstraram que a penetração microbiana quando a punção é feita com microagulhas é significativamente menor do que com uma agulha hipodérmica (usada como controlo) e que não existem microorganismos a atravessar a epiderme viável, após tratamento com microagulhas. Para além disso, verificaram ainda que, dadas as propriedades antimicrobianas da pele, a aplicação apropriada de microagulhas não causará uma infeção local ou sistémica, em circunstâncias normais e em doentes imuno-competentes. No entanto, mostraram que os microorganismos podem aderir às microagulhas, pelo que estas devem ser esterilizadas durante a sua produção e não devem ser reutilizadas após a aplicação [22].

Injeção sem o auxílio de agulhas

Este método envolve a administração de partículas sólidas ou líquidas a alta velocidade. O princípio ativo é disparado a uma velocidade muito elevada através da CC, pela utilização de uma fonte de energia (geralmente, hélio) [10, 13].

Esta injeção é semelhante à hipodérmica, na medida em que permite uma rápida administração de fármacos, proporcionando uma melhor compliance por parte dos utentes, uma vez que é menos dolorosa do que as agulhas convencionais, pelo que têm sido desenvolvidos sistemas que aplicam esta técnica para a administração da hormona de

crescimento e de insulina [6]. A sua aplicação para a administração de vacinas também tem demonstrado um elevado potencial [10].

Microdermoabrasão

A microdermoabrasão consiste na utilização de microcristais abrasivos na superfície da CC e é geralmente utilizada para fins cosméticos [11]. Através de um dispositivo próprio, gerador de pressão positiva e negativa em simultâneo, estes microcristais atingem a superfície cutânea, levando ao seu dano mecânico e conseqüente erosão, o que dá origem a um processo de exfoliação, que também permite um aumento da permeabilidade da pele [10, 12].

Ablação térmica e por radiofrequência

A ablação térmica diz respeito à aplicação de altas temperaturas na pele, pela utilização de uma fonte de energia térmica, durante curtos períodos de tempo, que permite a formação de microcanais na CC, pela vaporização rápida da água da sua superfície, através dos quais muitas moléculas penetram para as camadas inferiores da pele [10, 13]. Devido ao facto de se aplicarem as altas temperaturas durante períodos de tempo muito reduzidos (frações de segundo) não proporciona a propagação do calor para as camadas mais profundas da pele [11].

A ablação por radiofrequência, por sua vez, consiste na aplicação de ondas de radiofrequência (100 a 500 kHz), o que faz com que os microelétrodos vibrem na superfície da pele, provocando o aquecimento localizado da CC naquela área que leva, também, à formação de microcanais, pelos quais os fármacos podem penetrar [13].

Microporação por laser

A sua eficácia baseia-se no facto da pele apresentar um elevado teor de água que absorve fortemente a energia na gama dos infravermelhos, resultando na sua rápida evaporação, com a criação de microcanais na epiderme, que permitem a penetração dos princípios ativos [23]. As desvantagens deste método prendem-se com a existência de hiperpigmentação na zona de aplicação e com os elevados custos de produção, associados a uma tecnologia complicada [13, 23].

Existe atualmente, no mercado, um sistema de laser utilizado por profissionais para determinados tratamentos dermatológicos para a acne ou lesões na pele, denominado P.L.E.A.S.E[®] [10]. No entanto, vários estudos têm sido desenvolvidos para a sua aplicação na administração de vacinas, de uma forma indolor e eficaz [23].

Combinação de metodologias

A combinação de técnicas, como iontoforese e microagulhas, iontoforese e promotores químicos, iontoforese e eletroporação, eletroporação e promotores químicos, iontoforese e sonoforese e sonoforese e promotores químicos, tem vindo a demonstrar um efeito sinérgico, no sentido de aumentar a permeabilidade da pele [6, 13].

O problema da irritação da pele

Apesar de todas estas estratégias para aumentar a permeabilidade da pele terem como mais valia a redução dos efeitos secundários sistémicos, a administração de fármacos através da via transdérmica apresenta como maior limitação a irritação da pele na zona de aplicação.

A irritação cutânea pode manifestar-se através de uma resposta inflamatória causada pela exposição direta ou repetida da pele a substâncias irritantes, que se traduz em eritema e queimaduras necróticas; ou de uma resposta inflamatória retardada, mediada pelas células T, a um determinado alergénio, desenvolvendo eritema e edema.

A irritação cutânea pode ocorrer devido ao princípio ativo, à formulação, à oclusão da pele, à duração da aplicação dos dispositivos e ao tipo de dispositivo utilizado, existindo vários fatores que contribuem para este efeito, tais como mudanças no pH fisiológico da pele, perturbação da CC, reações imunológicas e farmacológicas ou proliferação bacteriana na zona de aplicação. Assim, algumas estratégias podem ser aplicadas para diminuir a irritação da pele, como a tamponização das formulações, de forma a que estas apresentem um pH o mais próximo possível do pH da pele, a adição de um emoliente às formulações, reforçando a barreira da CC, a aplicação prévia de esteróides na pele ou a sua incorporação, bem como a de anti-irritantes (por exemplo, glicerol ou lobetasol) nas formulações [10].

Sistemas transdérmicos disponíveis no mercado

Atualmente, existe uma grande variedade de sistemas transdérmicos disponíveis no mercado, sejam eles medicamentos originais ou genéricos, como pode ser observado na tabela em anexo (anexo 2).

Sistemas Transdérmicos: Estratégias para aumentar permeação de fármacos

Durante o estágio que realizei em Farmácia Comunitária, foi-me possível proceder ao levantamento dos dados relativos às vendas dos sistemas transdérmicos disponíveis na “Farmácia Cruz e Costa”. Através do sistema informático Sifarma 2000, na informação sobre as compras e vendas, limitei a informação a 6 meses e, desta forma, os dados que se seguem dizem respeito ao período decorrido entre o mês de Fevereiro e o mês de Julho.

Assim, os sistemas transdérmicos existentes na “Farmácia Cruz e Costa” apresentam-se na tabela I:

Substituição hormonal	Antianginosos	Analgésicos estupefacientes	Tratamento da doença de Alzheimer	Síndrome de privação de nicotina	AINEs
Climara (Estradiol)	Epinitril 10 (Nitroglicerina)	Durogesic (Fentanilo)	Exelon 4,6 (Rivastigmina)	Nicotinell (Nicotina)	Flector Tissugel (Diclofenac)
Estalis Sequi (Estradiol/Acetato de Noretisterona)	Epinitril 5 (Nitroglicerina)	Transtec 35 (Buprenorfina)	Exelon 9,5 (Rivastigmina)	Niquitin Clear (Nicotina)	
Estradot (Estradiol)	Nitradisc 10 (Nitroglicerina)	Transtec 52,5 (Buprenorfina)	Prometax 4,6 (Rivastigmina)		
Evra (Ethinilestradiol/ Norelgestromina)	Nitradisc 5 (Nitroglicerina)		Prometax 9,5 (Rivastigmina)		
	Nitro-Dur 4,8 (Nitroglicerina)				
	Nitro-Dur 9,6 (Nitroglicerina)				
	Nitroderm TTS 5(Nitroglicerina)				
	Plastranit (Nitroglicerina)				

Tabela I: Sistemas transdérmicos existentes na Farmácia Cruz e Costa, classificados por grupo terapêutico [24-39].

Sistemas Transdérmicos: Estratégias para aumentar permeação de fármacos

Analisando as vendas decorrentes durante o referido período, relativamente ao grupo terapêutico, foi obtida a seguinte informação:

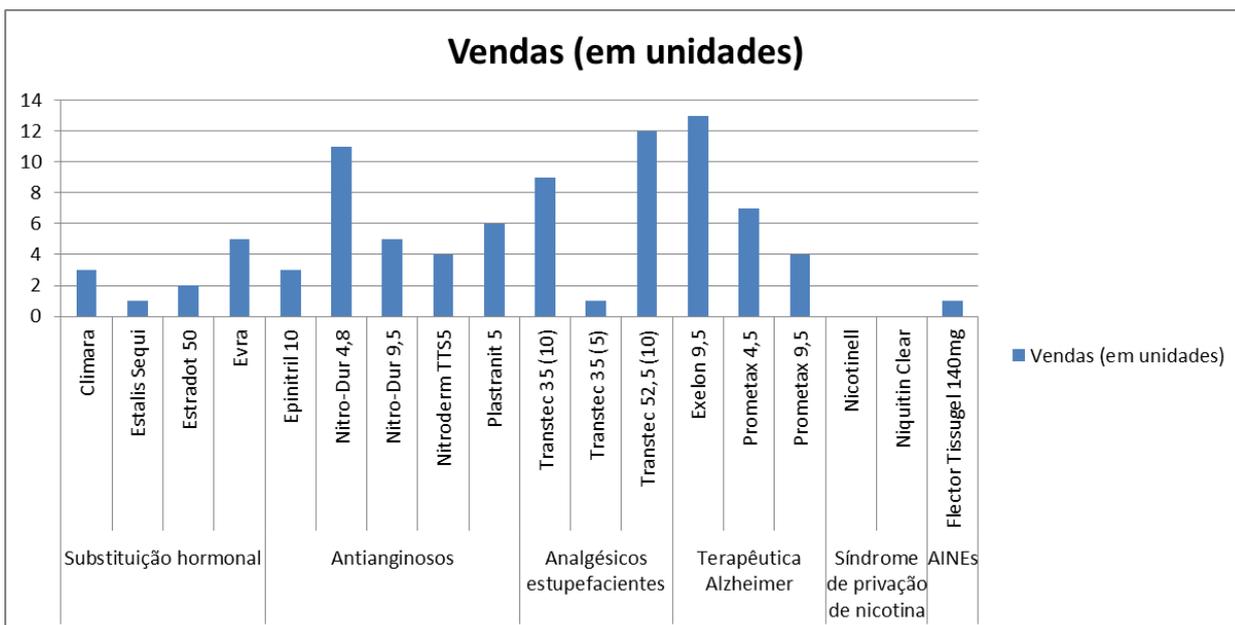


Figura 1: Vendas (em unidades) dos diferentes sistemas transdérmicos e sua classificação por grupo terapêutico.

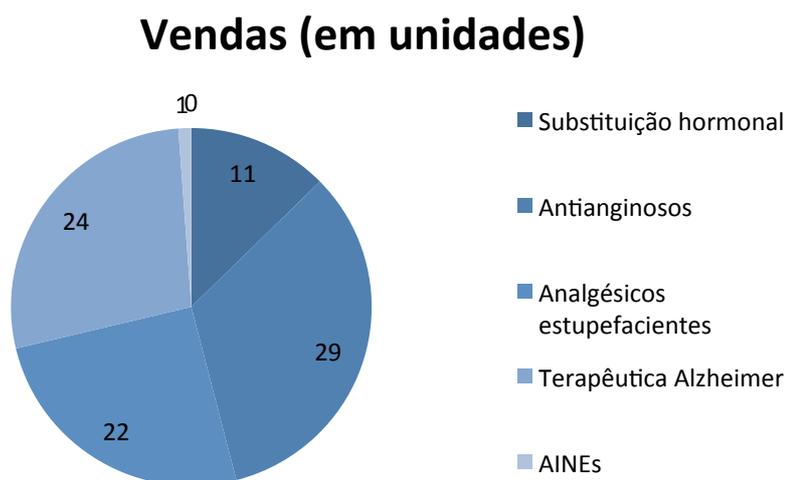


Figura 2: Vendas (em unidades) dos sistemas transdérmicos, por grupo terapêutico.

Relativamente ao tipo de sistema transdérmico, a informação é a seguinte:

Medicamentos disponíveis

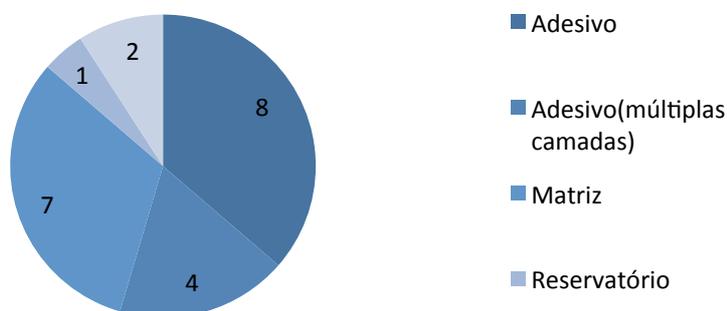


Figura 3: Número de medicamentos disponíveis, por tipo de sistema transdérmico.

Figura 4: Vendas (em unidades) dos sistemas transdérmicos, por tipo de sistema.

Através da análise da informação recolhida, pode, então, concluir-se que o Exelon 9.5 e o Trantec 52.5 são os sistemas transdérmicos mais vendidos.

Verifica-se, também, que os grupos terapêuticos mais vendidos abrangem os analgésicos estupefacientes, antianginosos e da terapêutica de Alzheimer, cujos valores de vendas se encontram muito próximos. Isto pode dever-se ao facto dos utentes desta farmácia serem, na generalidade, idosos.

No que diz respeito ao tipo de sistema, os sistemas adesivo e matriz são os que estão disponíveis em maior quantidade. Relativamente às vendas, os sistemas adesivo em múltiplas camadas e matriz mostraram ser os mais vendidos, possivelmente devido ao facto de serem sistemas mais finos e permitirem uma melhor adaptação à pele, para além de apresentarem uma construção do patch simplificada, em comparação com os sistemas de reservatório.

CONCLUSÃO

A administração de fármacos pela via transdérmica constitui uma alternativa viável para ultrapassar as limitações das vias mais comuns, tendo-se revelado uma área de investigação atrativa e desafiante.

No sentido de diminuir a função barreira da camada córnea da pele e aumentar a permeação dos fármacos, várias estratégias têm sido desenvolvidas nas últimas décadas.

Assim, podemos dividir as diferentes técnicas para aumentar a permeação dos fármacos em métodos passivos, sendo que destes fazem parte promotores químicos, formulações supersaturadas, incorporação de transportadores coloidais e pró-fármacos; e métodos ativos, que incluem iontoforese, eletroporação, sonoforese, microagulhas, injeção sem o auxílio de agulhas, microdermoabrasão, microporação por laser e ablação térmica ou por radiofrequência. Além disso, a combinação de técnicas demonstrou um efeito sinérgico que também permite aumentar a permeabilidade da pele.

A irritação da pele é um problema que pode advir da administração de fármacos por esta via e que se pode dever a diversos fatores, como o princípio ativo, a formulação ou o dispositivo aplicado. No entanto, algumas estratégias mostraram eficácia na redução deste efeito, como a aproximação do pH das formulações ao pH da pele, a adição de um emoliente, ou a adição de anti-irritantes nas formulações.

Relativamente à análise das vendas dos sistemas transdérmicos, integrada no estágio realizado na farmácia de oficina, pode concluir-se que os grupos terapêuticos mais vendidos são os dos analgésicos estupefacientes, antianginosos e da terapêutica do Alzheimer, e que os tipos de sistemas transdérmicos mais comuns são os sistemas adesivo e matriz.

Espera-se que o desenvolvimento de sistemas transdérmicos permita melhorar a adesão à terapêutica dos doentes com fobia de agulhas, por exemplo, pela vacinação através desta via, que tem demonstrado ser uma administração eficaz e segura; bem como a qualidade de vida dos doentes diabéticos, com a administração transdérmica de insulina, de uma forma praticamente indolor.

A continuação da investigação nesta área poderá revelar grandes progressos no mercado dos sistemas transdérmicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

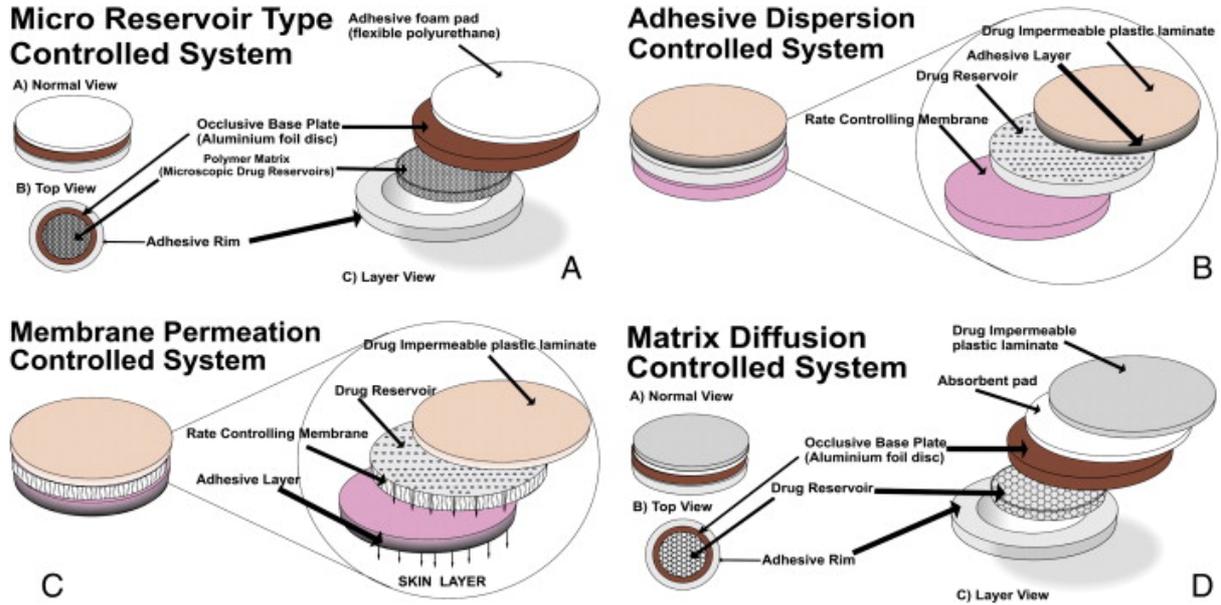
1. Imagem capa 1. 15/08/2013]; Available from: http://www.jornalivre.com.br/images_enviadas/adesivo-anticoncepcional-trans.jpg.
2. Imagem capa 2. 15/08/2013]; Available from: <http://2.bp.blogspot.com/-5VyjNslCgo/Tqa0kjC4Rgl/AAAAAAAAAGSw/Kdrk4exOV3k/s1600/images.jpg>.
3. Imagem capa 3. 15/08/2013]; Available from: http://www.tiabeth.com/tiabeth/wp/tecnologia/files/2011/12/20110509_inq_echo09z-e2.jpg.
4. Karande, P. and S. Mitragotri, *Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals*. *Biochim Biophys Acta*, 2009. **1788**(11): p. 2362-73.
5. Stahl, J., M. Wohler, and M. Kietzmann, *Microneedle pretreatment enhances the percutaneous permeation of hydrophilic compounds with high melting points*. *BMC Pharmacol Toxicol*, 2012. **13**: p. 5.
6. Alexander, A., et al., *Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery*. *J Control Release*, 2012. **164**(1): p. 26-40.
7. Prow, T.W., et al., *Nanoparticles and microparticles for skin drug delivery*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011. **63**(6): p. 470-91.
8. Proksch, E., J.M. Brandner, and J.M. Jensen, *The skin: an indispensable barrier*. *Exp Dermatol*, 2008. **17**(12): p. 1063-72.
9. Sugino, M., H. Todo, and K. Sugibayashi, *[Skin permeation and transdermal delivery systems of drugs: history to overcome barrier function in the stratum corneum]*. *Yakugaku Zasshi*, 2009. **129**(12): p. 1453-8.
10. Paudel, K.S., et al., *Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery*. *Ther Deliv*, 2010. **1**(1): p. 109-31.
11. Prausnitz, M.R. and R. Langer, *Transdermal drug delivery*. *Nat Biotechnol*, 2008. **26**(11): p. 1261-8.
12. Silva, J.A. and A.C. Apolinário, *Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas*, e. al., Editor. 2010.
13. Kalluri, H. and A.K. Banga, *Transdermal delivery of proteins*. *AAPS PharmSciTech*, 2011. **12**(1): p. 431-41.
14. Martins, M. and F. Veiga, *Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas*. 2002: Rev Bras Farm.
15. Duangjit, S., et al., *Menthosomes, novel ultradeformable vesicles for transdermal drug delivery: optimization and characterization*. *Biol Pharm Bull*, 2012. **35**(10): p. 1720-8.
16. Desai, P., R.R. Patlolla, and M. Singh, *Interaction of nanoparticles and cell-penetrating peptides with skin for transdermal drug delivery*. *Mol Membr Biol*, 2010. **27**(7): p. 247-59.
17. Wilczewska, A.Z., et al., *Nanoparticles as drug delivery systems*. *Pharmacol Rep*, 2012. **64**(5): p. 1020-37.
18. Dhote, V., et al., *Iontophoresis: a potential emergence of a transdermal drug delivery system*. *Sci Pharm*, 2012. **80**(1): p. 1-28.
19. Denet, A.R., R. Vanbever, and V. Prêat, *Skin electroporation for transdermal and topical delivery*. *Adv Drug Deliv Rev*, 2004. **56**(5): p. 659-74.
20. Smith, N.B., *Perspectives on transdermal ultrasound mediated drug delivery*. *Int J Nanomedicine*, 2007. **2**(4): p. 585-94.
21. Yaturu, S., *Insulin therapies: Current and future trends at dawn*. *World J Diabetes*, 2013. **4**(1): p. 1-7.
22. Donnelly, R.F., et al., *Microneedle arrays allow lower microbial penetration than hypodermic needles in vitro*. *Pharm Res*, 2009. **26**(11): p. 2513-22.
23. Scheibelhofer, S., J. Thalhamer, and R. Weiss, *Laser microporation of the skin: prospects for painless application of protective and therapeutic vaccines*. *Expert Opin Drug Deliv*, 2013. **10**(6): p. 761-73.

Sistemas Transdérmicos: Estratégias para aumentar permeação de fármacos

24. RCM Climara. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1934&tipo_doc=rcm.
25. RCM Estalis Sequi. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=3122&tipo_doc=fi.
26. RCM Estradot. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32855&tipo_doc=rcm.
27. RCM Epinitril. 16/08/2013]; Available from:
http://www.imb.ie/images/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA0868-003-002_19122012165104.pdf.
28. RCM Nitradisc. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6117&tipo_doc=rcm.
29. RCM Nitro-Dur. 16/08/2013]; Available from:
<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=5de5366c-0719-4a4c-9483-cd99b218ee78>.
30. RCM Durogesic. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2886&tipo_doc=rcm.
31. RCM Plastranit. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6936&tipo_doc=rcm.
32. RCM Nitroderm TTS 5. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6124&tipo_doc=rcm.
33. RCM Transtec. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=33190&tipo_doc=rcm.
34. Exelon Assessment Report. 16/08/2013]; Available from:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000169/WC500139610.pdf.
35. RCM Prometax. 16/08/2013]; Available from:
http://www.bial.com/imagem/RCM_Prometax_21022013.pdf.
36. RCM Nicotinell. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41317&tipo_doc=rcm.
37. RCM NiQuitin Clear. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34251&tipo_doc=rcm.
38. RCM Flector Tissugel. 16/08/2013]; Available from:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=29866&tipo_doc=rcm.
39. RCM Evra. 16/08/2013]; Available from:
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/12124/SPC/Evra++transdermal+patch#FORM>.

ANEXOS

1. Tipos de sistemas transdérmicos. Adaptado de Ref. [6].



A) Esquema de um sistema transdérmico do tipo micro-reservatório. B) Esquema de um sistema transdérmico do tipo adesivo. C) Esquema de um sistema transdérmico do tipo reservatório. D) Esquema de um sistema transdérmico do tipo matriz.

2. Lista dos sistemas transdérmicos disponíveis no mercado português. Dados retirados da página Infomed: <http://www.infarmed.pt/infomed/lista.php>, acedido a 18/08/2013.

Nome do Medicamento	DCI / Nome Genérico	Dosagem	Titular de AIM
Buprenorfina Actavis	Buprenorfina	35 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Buprenorfina Actavis	Buprenorfina	52.5 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Buprenorfina Actavis	Buprenorfina	70 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Transtec 35 µg/h	Buprenorfina	35 µg/h	Grünenthal, S.A.
Transtec 52,5 µg/h	Buprenorfina	52.5 µg/h	Grünenthal, S.A.
Transtec 70 µg/h	Buprenorfina	70 µg/h	Grünenthal, S.A.
Flector Tissugel	Diclofenac	140 mg	Laboratórios Delta, S.A.
Climara	Estradiol	50 µg/24 h	Bayer Portugal, S.A.
Dermestril 100	Estradiol	100 µg/24 h	Laboratórios Delta, S.A.
Dermestril 25	Estradiol	25 µg/24 h	Laboratórios Delta, S.A.
Dermestril 50	Estradiol	50 µg/24 h	Laboratórios Delta, S.A.
Dermestril-Septem 25	Estradiol	25 µg/24 h	Laboratórios Delta, Lda.
Dermestril-Septem 50	Estradiol	50 µg/24 h	Laboratórios Delta, Lda.
Dermestril-Septem 75	Estradiol	75 µg/24 h	Laboratórios Delta, Lda.
Epiestrol 100	Estradiol	100 µg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Epiestrol 25	Estradiol	25 µg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Epiestrol 50	Estradiol	50 µg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Epiestrol-Septem 25	Estradiol	25 µg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Epiestrol-Septem 50	Estradiol	50 µg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Epiestrol-Septem 75	Estradiol	75 µg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.
Estraderm Mx 100	Estradiol	100 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estraderm Mx 25	Estradiol	25 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estraderm Mx 50	Estradiol	50 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradot	Estradiol	100 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradot	Estradiol	25 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradot	Estradiol	37.5 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradot	Estradiol	50 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estradot	Estradiol	75 µg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Femsete	Estradiol	50 µg/24 h	Laboratoire Théramex
Femsete 75	Estradiol	75 µg/24 h	Laboratoire Théramex
Femsete Combi	Estradiol + Levonorgestrel (1.5 mg) + (1.5		Laboratoire Théramex
Femsete Evo	Estradiol + Levonorgestrel 1.5 mg + 0.525		Laboratoire Théramex
Estalis 50/250	Estradiol + Noretisterona 50 µg/24 h + 25		Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Estalis Sequi	Estradiol + Noretisterona Associação		Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Evra	Etinilestradiol + Norelgestrel 20 µg/24 h + 15		Janssen-Cilag International N.V.
Durogesic	Fentanilo	100 µg/h	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.
Durogesic	Fentanilo	12 µg/h	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.
Durogesic	Fentanilo	25 µg/h	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.
Durogesic	Fentanilo	50 µg/h	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.
Durogesic	Fentanilo	75 µg/h	Janssen Farmacêutica Portugal, Lda.
Fentanilo Actavis	Fentanilo	100 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Fentanilo Actavis	Fentanilo	25 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Fentanilo Actavis	Fentanilo	50 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Fentanilo Actavis	Fentanilo	75 µg/h	Actavis Group PTC ehf.
Fentanilo Ardicat	Fentanilo	100 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Ardicat	Fentanilo	12.5 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Ardicat	Fentanilo	25 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Ardicat	Fentanilo	50 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Ardicat	Fentanilo	75 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Ciclum	Fentanilo	100 µg/h	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
Fentanilo Ciclum	Fentanilo	12 µg/h	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
Fentanilo Ciclum	Fentanilo	25 µg/h	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
Fentanilo Ciclum	Fentanilo	50 µg/h	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
Fentanilo Ciclum	Fentanilo	75 µg/h	Ciclum Farma Unipessoal, Lda.
Fentanilo Mylan	Fentanilo	100 µg/h	Mylan, Lda.
Fentanilo Mylan	Fentanilo	12 µg/h	Mylan, Lda.
Fentanilo Mylan	Fentanilo	25 µg/h	Mylan, Lda.
Fentanilo Mylan	Fentanilo	50 µg/h	Mylan, Lda.
Fentanilo Mylan	Fentanilo	75 µg/h	Mylan, Lda.
Fentanilo Parke-Davis	Fentanilo	100 µg/h	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Parke-Davis	Fentanilo	12 µg/h	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Parke-Davis	Fentanilo	25 µg/h	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Parke-Davis	Fentanilo	50 µg/h	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Parke-Davis	Fentanilo	75 µg/h	Parke-Davis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Sandoz	Fentanilo	100 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Sandoz	Fentanilo	12.5 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Sandoz	Fentanilo	25 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Sandoz	Fentanilo	50 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Sandoz	Fentanilo	75 µg/h	Sandoz Farmacêutica, Lda.
Fentanilo Wynn	Fentanilo	100 µg/h	Wynn Industrial Pharma, S.A.
Fentanilo Wynn	Fentanilo	25 µg/h	Wynn Industrial Pharma, S.A.
Fentanilo Wynn	Fentanilo	50 µg/h	Wynn Industrial Pharma, S.A.
Fentanilo Wynn	Fentanilo	75 µg/h	Wynn Industrial Pharma, S.A.
Fentanilo Zentiva	Fentanilo	100 µg/h	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Zentiva	Fentanilo	12.5 µg/h	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Zentiva	Fentanilo	25 µg/h	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Zentiva	Fentanilo	50 µg/h	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Fentanilo Zentiva	Fentanilo	75 µg/h	Sanofi-Aventis - Produtos Farmacêuticos, Lda.

Sistemas Transdérmicos: Estratégias para aumentar permeação de fármacos

Sancuso	Granisetrom	3.1 mg/24 h	ProStrakan Limited		
NiQuitin	Nicotina	14 mg/24 h	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene		
NiQuitin	Nicotina	21 mg/24 h	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene		
NiQuitin	Nicotina	7 mg/24 h	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene		
Nicopatch 14 mg/24 hora	Nicotina	14 mg/24 h	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.		
Nicopatch 21 mg/24 hora	Nicotina	21 mg/24 h	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.		
Nicopatch 7 mg/24 horas	Nicotina	7 mg/24 h	Pierre Fabre Dermo-Cosmétique Portugal, Lda.		
Nicorette	Nicotina	10 mg/16 h	Johnson & Johnson, Lda.		
Nicorette	Nicotina	15 mg/16 h	Johnson & Johnson, Lda.		
Nicorette	Nicotina	5 mg/16 h	Johnson & Johnson, Lda.		
Nicorette Invisipatch	Nicotina	10 mg/16 h	Johnson & Johnson, Lda.		
Nicorette Invisipatch	Nicotina	15 mg/16 h	Johnson & Johnson, Lda.		
Nicorette Invisipatch	Nicotina	25 mg/16 h	Johnson & Johnson, Lda.		
Nicotinell 14 mg/24 hora	Nicotina	14 mg/24 h	Novartis Consumer Health - Produtos Farmacêuticos e Nutrição Lda.		
Nicotinell 21 mg/24 hora	Nicotina	21 mg/24 h	Novartis Consumer Health - Produtos Farmacêuticos e Nutrição Lda.		
Nicotinell 7 mg/24 horas	Nicotina	7 mg/24 h	Novartis Consumer Health - Produtos Farmacêuticos e Nutrição Lda.		
Niquitin Clear	Nicotina	14 mg/24 h	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene		
Niquitin Clear	Nicotina	21 mg/24 h	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene		
Niquitin Clear	Nicotina	7 mg/24 h	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene		
Dermatrans 10	Nitroglicerina	10 mg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.		
Dermatrans 15	Nitroglicerina	15 mg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.		
Dermatrans 5	Nitroglicerina	5 mg/24 h	Rotta Farmacêutica, Unipessoal, Lda.		
Epinitril 10	Nitroglicerina	10 mg/24 h	Laboratórios Delta, S.A.		
Epinitril 15	Nitroglicerina	15 mg/24 h	Laboratórios Delta, S.A.		
Epinitril 5	Nitroglicerina	5 mg/24 h	Laboratórios Delta, S.A.		
Nitradisc 10	Nitroglicerina	10 mg/24 h	Laboratórios Pfizer, Lda.		
Nitradisc 5	Nitroglicerina	5 mg/24 h	Laboratórios Pfizer, Lda.		
Nitro-Dur	Nitroglicerina	4.8 mg/24 h	Merck Sharp & Dohme, Lda.		
Nitro-Dur	Nitroglicerina	9.6 mg/24 h	Merck Sharp & Dohme, Lda.		
Nitroderm TTS 10	Nitroglicerina	10 mg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.		
Nitroderm TTS 5	Nitroglicerina	5 mg/24 h	Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.		
Plastranit	Nitroglicerina	10 mg/24 h	UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.		
Plastranit	Nitroglicerina	5 mg/24 h	UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda.		
Kentera	Oxibutinina	3.9 mg/24 h	Nicobrand Limited		
Exelon	Rivastigmina	13.3 mg/24 h	Novartis Europharm, Ltd.		
Exelon	Rivastigmina	4.6 mg/24 h	Novartis Europharm, Ltd.		
Exelon	Rivastigmina	9.5 mg/24 h	Novartis Europharm, Ltd.		
Prometax	Rivastigmina	13.3 mg/24 h	Novartis Europharm, Ltd.		
Prometax	Rivastigmina	4.6 mg/24 h	Novartis Europharm, Ltd.		
Prometax	Rivastigmina	9.5 mg/24 h	Novartis Europharm, Ltd.		
Rivastigmina Actavis	Rivastigmina	4.6 mg/24 h	Actavis Group PTC ehf.		
Rivastigmina Actavis	Rivastigmina	9.5 mg/24 h	Actavis Group PTC ehf.		
Rivastigmina Pentafarma	Rivastigmina	4.6 mg/24 h	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.		
Rivastigmina Pentafarma	Rivastigmina	9.5 mg/24 h	Pentafarma - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.		
Rivastigmina Ratiopharm	Rivastigmina	4.6 mg/24 h	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.		
Rivastigmina Ratiopharm	Rivastigmina	9.5 mg/24 h	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda.		
Rivastigmina Teva	Rivastigmina	4.6 mg/24 h	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.		
Rivastigmina Teva	Rivastigmina	9.5 mg/24 h	Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.		
Leganto	Rotigotina	1 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Leganto	Rotigotina	2 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Leganto	Rotigotina	3 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Leganto	Rotigotina	4 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Leganto	Rotigotina	6 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Leganto	Rotigotina	8 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Leganto	Rotigotina	Combinação	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	1 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	2 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	3 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	4 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	6 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	8 mg/24 h	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Neupro	Rotigotina	Combinação	UCB Manufacturing Ireland Ltd.		
Testopatch	Testosterona	1.2 mg/24 h	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.		
Testopatch	Testosterona	1.8 mg/24 h	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.		
Testopatch	Testosterona	2.4 mg/24 h	Pierre Fabre Médicament Portugal, Lda.		