

**Sara Patrícia Pais Viera**

**Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos:  
Estado da Arte**



**Universidade Fernando Pessoa,  
Faculdade de Ciências da Saúde,  
Porto, Outubro de 2013**



**Sara Patrícia Pais Vieira**

# **Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos: Estado da Arte**



**Universidade Fernando Pessoa,  
Faculdade de Ciências da Saúde,  
Porto, Outubro de 2013**

**Sara Patrícia Pais Vieira**

**Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos:  
Estado da Arte**

Trabalho apresentado à Universidade  
Fernando Pessoa como parte dos  
requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em Ciências Farmacêuticas.

---

## Sumário

A administração cutânea de fármacos tem sido bem sucedida e apresenta vantagens em relação às vias de administração habitualmente usadas. Deste modo, tem surgido um interesse crescente no desenvolvimento de sistemas de administração cutânea de fármacos, com o objetivo de obter uma ação local ou sistêmica.

Contudo, a administração cutânea apresenta alguns inconvenientes, que surgem devido ao fato da pele formar uma barreira à penetração dos fármacos. É a camada córnea, que constitui a camada mais externa da pele, que mais dificulta a passagem de fármacos através desta. Deste modo, várias estratégias têm sido estudadas com o objetivo de ultrapassar o problema da impermeabilidade cutânea, promovendo a absorção dos fármacos através da pele. Entre estas encontram-se os promotores de absorção química, os novos sistemas farmacêuticos e os métodos físicos de promoção da absorção cutânea de fármacos.

No presente trabalho é feita uma revisão bibliográfica relativa ao estado da arte das diferentes estratégias usadas para promover a absorção cutânea de fármacos. A constituição e funções da pele, bem como as diferentes vias de penetração cutânea de fármacos são também referidas.

Palavras-chave: administração cutânea, penetração cutânea, promotores de absorção, pele.

## **Abstract**

The cutaneous drug administration has been a successful and presents advantages over the common administration routes. Therefore, it has been growing the interest in develop cutaneous drug administration systems, in order to obtain a local or systemic effect.

However, cutaneous administration presents some drawbacks that are related with the skin barrier effect to penetration of drugs. The stratum corneum, which is the outermost layer of the skin that difficult the passage of drugs. According to this, some strategies have been studied, with the aim of circumvent the skin permeability and enhance drug permeation. Among these are chemical penetration enhancers, new drug delivery systems and physical methods that enhance skin drug delivery.

In the present work is presented a review of the literature regarding the state of the art of the different strategies that have been employed to improve drug skin absorption. The skin composition and functions and its different drug penetration pathways are also referred.

**Keywords:** cutaneous administration, cutaneous penetration, penetration enhancers, skin.

## **Agradecimentos**

Este é o culminar de mais uma etapa importante da minha vida, e por essa razão, não queria deixar de lembrar todos aqueles que me acompanharam ao longo da minha vida e de expressar o meu profundo agradecimento.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Ana Catarina Silva pelo suporte e supervisão desta dissertação, por todos os conhecimentos e conselhos que me transmitiu, por toda a disponibilidade, empenho e incentivo, pela paciência e amizade demonstrada ao longo da realização desta dissertação.

Aos meus pais e irmã pelo apoio e ternura que sempre manifestaram, pela confiança e pela paciência demonstrada nos momentos mais difíceis...sem o vosso amor, ajuda e compreensão todo este percurso não teria sido possível.

Ao Fábio Rodriguez, à Filipa Silva e ao Rui Moreira que estiveram sempre presentes nesta minha longa caminhada com grande companheirismo e amizade.

Agradeço a todos os meus amigos que de uma maneira ou de outra me incentivaram e ajudaram com os seus conselhos e exemplos.

A todos o meu eterno agradecimento!

## Índice Geral

Sumário.....	V
Abstract.....	VI
Agradecimentos .....	VII
Índice Geral .....	VIII
Índice de Figuras .....	X
Capítulo I – Introdução.....	1
1. A Pele Humana.....	1
1.1 Anatomia da Pele .....	1
1.2 Histologia da Pele .....	3
i.    Epiderme.....	3
ii.   Derme .....	6
iii.  Hipoderme .....	7
1.3 Bioquímica da Pele .....	7
1.4 Funções da Pele.....	8
i.    Invólucro.....	8
ii.   Protetor mecânico .....	8
iii.  Barreira de proteção do meio exterior .....	8
iv.   Receção de estímulos externos .....	9
v.    Conservação da homeostasia .....	10
vi.   Excreções glandulares .....	10
Capítulo II – Absorção Cutânea .....	11
2.1 Vias e mecanismos de absorção cutânea .....	13
2.2 Fatores que influenciam a absorção cutânea .....	15
i.    Difusão.....	15
ii.   Fatores relacionados com o veículo.....	16
iii.  Fatores biológicos .....	16
iv.   Idade, estado da pele e região anatómica.....	18
Capítulo III – Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos.....	20
3.1 Supersaturação.....	20
3.2 Formação de pares de iões.....	21

3.3 Promotores de absorção.....	21
i.    A água como promotor de absorção .....	23
ii.   Compostos químicos como promotores de absorção.....	23
3.4 Novos sistemas farmacêuticos.....	30
i.    Lipossomas .....	30
ii.   Nanoemulsões.....	32
iii.  Nanopartículas lipídicas.....	33
iv.   Ciclodextrinas .....	35
Capítulo IV – Métodos físicos de promoção da absorção cutânea.....	39
4.1 Iontoforese .....	39
4.2 Sonoforese .....	41
4.3 Ondas de pressão .....	43
4.4 Eletroporação.....	44
4.5 Microagulhas .....	46
4.6 Formação de poros térmicos.....	47
4.7 Injetores de partículas a jato .....	48
Capítulo V – Promotores de absorção: estado da arte e perspectivas .....	50
Conclusão .....	53
Bibliografia.....	54

## Índice de Figuras

<b>Figura 1:</b> Representação esquemática da pele humana.....	2
<b>Figura 2:</b> Vias de penetração das moléculas na pele.....	13
<b>Figura 3:</b> Representação esquemática da via transepidérmica de penetração de fármacos .....	14
<b>Figura 4:</b> Ação dos promotores de absorção ao nível dos lípidos intercelulares.....	22
<b>Figura 5:</b> Representação esquemática de um lipossoma.....	31
<b>Figura 6:</b> Ilustração de uma nanoemulsão.....	32
<b>Figura 7:</b> Ilustração da matriz relativamente organizada de SLN e os três tipos de NLC .....	34
<b>Figura 8:</b> Representação da estrutura química e cônica da $\beta$ -ciclodextrina.....	36
<b>Figura 9:</b> Representação esquemática da técnica da iontoforese.....	40
<b>Figura 10:</b> Princípio básico da sonoforese.....	42
<b>Figura 11:</b> Sistemas de libertação transdérmica.....	43
<b>Figura 12:</b> Representação esquemática do princípio básico da eletroporação.....	45
<b>Figura 13:</b> Modelo básico de um dispositivo de administração de fármacos por microagulhas.....	46
<b>Figura 14:</b> Representação esquemática do princípio da radiofrequência induzida por microporos.....	48
<b>Figura 15:</b> Ilustração de injetores de partículas a jato.....	49

## Capítulo I – Introdução

### 1. A Pele Humana

A pele é o maior órgão do corpo humano apresentando cerca de 16% do peso corporal total, com uma superfície média que varia entre 1,5 e 2m<sup>2</sup>. É um órgão multifuncional complexo que protege os órgãos internos, atua como um invólucro de proteção do meio exterior, controlando a perda de fluidos corporais e evitando a penetração de substâncias estranhas (Barata, E. 2002; Cunha, A. *et al.*, 2004).

Com efeito, a pele tem uma elevada capacidade de autorreparação, sendo por isso resistente e flexível. Trata-se de um órgão que desempenha importantes funções no organismo, tais como: manutenção da homeostasia, evita a desidratação, proteção contra toxinas e microrganismos patogénicos. Por outro lado, a pele possui também uma elevada capacidade metabólica, sensorial e imunológica, devido à sua elevada inervação e vascularização e ainda à presença de neuromediadores (Clark, R. *et al.*, 2007; Wong, D. *et al.*, 2009).

A capacidade sensorial está relacionada com a presença de recetores sensitivos para as quatro sensações básicas, designadamente: dor, tato, temperatura (calor e frio) e pressão (Lossow, J. F. 1990).

#### 1.1 Anatomia da Pele

Anatomicamente a pele é constituída por duas camadas principais de tecido distintas e interligadas entre si, que se designam por epiderme e derme. A epiderme constitui a camada mais externa e é formada por tecido epitelial especializado, que assenta na derme e cuja espessura varia de acordo com a região do corpo. A derme é a

camada mais profunda e está ligada ao tecido conjuntivo laxo adjacente rico em células adiposas, a hipoderme. É na derme que se encontram os vários apêndices cutâneos, tais como: receptores e nervos especializados, glândulas sudoríparas, glândulas sebáceas e folículos pilosos. A derme é também rica em vasos sanguíneos e capilares, sendo nesta zona da pele que pode ocorrer absorção sistêmica de substâncias (Hansen, J. T. e Lambert, D. R. 2007).

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura da pele humana.

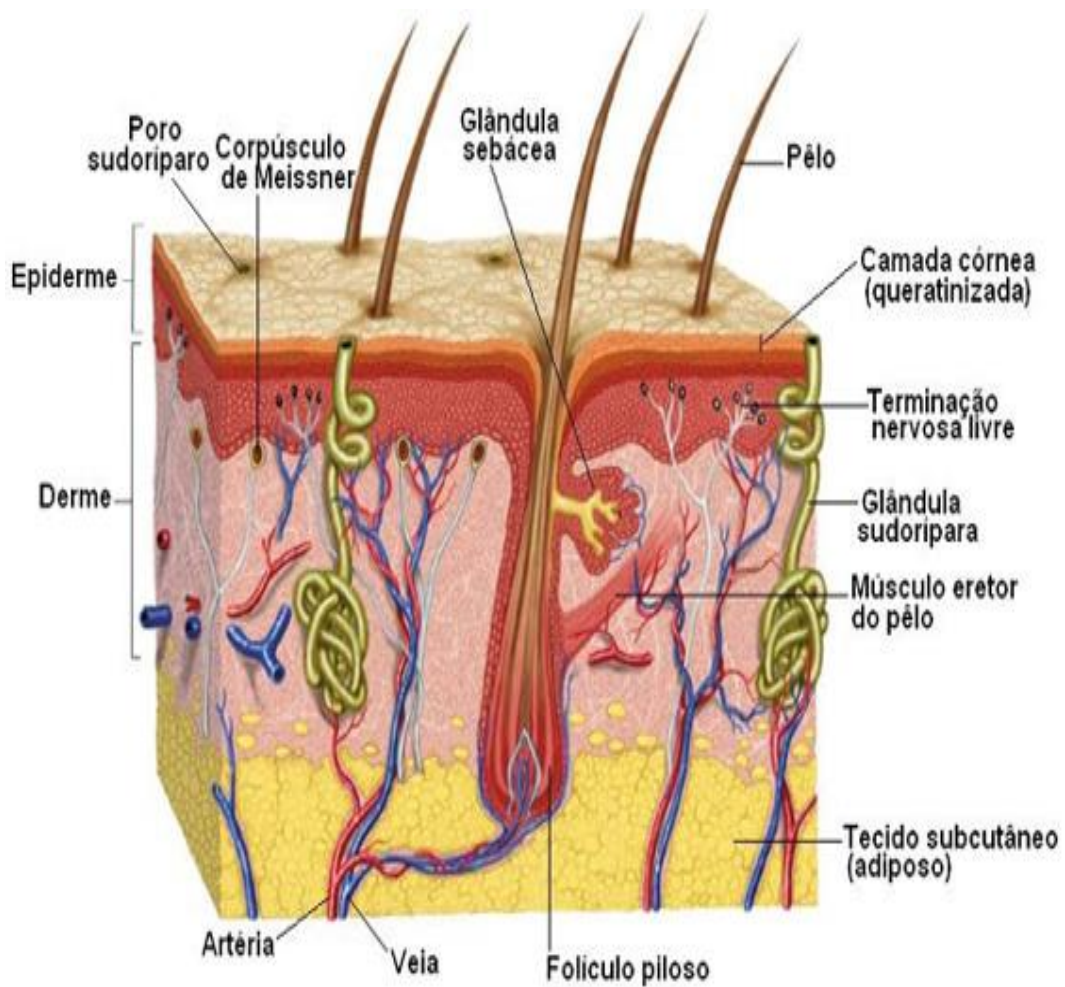


Figura 1: Representação esquemática da pele humana (adaptado de <http://www.hipertrofia.org>).

## 1.2 Histologia da Pele

### i. Epiderme

A epiderme é constituída por epitélio pavimentoso estratificado, que se estende internamente até à membrana basal subepidérmica e se separa da camada papilar da derme por uma membrana basal. Esta camada cutânea é nutrida por difusão a partir dos capilares da derme, uma vez que não contém vasos sanguíneos (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Carroll, R. G. 2007).

A epiderme é constituída por quatro tipos de células distintas a nível estrutural e funcional, sendo eles: os queratinócitos, os melanócitos, as células de Langerhans e as células de Merkel (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Menon, G. 2002; Prista, L. N. *et al.*, 2008):

- Os queratinócitos constituem a maior parte das células da epiderme e produzem uma mistura proteica designada por queratina. São responsáveis pela permeabilidade da epiderme e pela sua resistência estrutural. Resultam do deslocamento dos vários componentes epiteliais, desde as camadas mais profundas até à superfície. À medida que ocorre a deslocação, os componentes epiteliais sofrem um processo de degenerescência e morte celular (Menon, G. 2002; Seeley, R. R. *et al.*, 2003).
- Os melanócitos constituem as células responsáveis pela produção da melanina. Este composto contribui para a coloração da pele e é responsável pela pigmentação do cabelo e dos olhos, embora a sua principal função seja a proteção contra as radiações ultravioleta (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Prista, L. N. *et al.*, 2008).
- As células de Langerhans desempenham funções imunitárias de defesa e as células de Merkel são responsáveis por as funções sensoriais, principalmente no

nível do tato e da pressão superficial (Menon, G. 2002; Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

As várias camadas de células da epiderme estão divididas em cinco estratos ou camadas: basal, espinhosa, granulosa, translúcida e córnea:

➤ Camada basal

É a zona mais profunda da epiderme, constituída por uma única camada de células cilíndricas ou cúbicas, que se localizam sobre a membrana basal, que separa a epiderme da derme. É composta por hemidesmossomas, que fixam a epiderme à membrana basal e pelos desmossomas que mantêm a coesão entre os queratinócitos (Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

Esta camada, também designada de camada germinativa, apresenta uma elevada atividade mitótica, sendo responsável, juntamente com a camada espinhosa adjacente, pela constante renovação do epitélio. Neste estrato existem ainda os melanócitos e as células de Merkel, sendo também muito rico em cisteína e apresentando um conteúdo hídrico de aproximadamente 80% (Menon, G. 2002; Prista, L. N. *et al.*, 2008).

➤ Camada Espinhosa

Encontra-se acima da camada basal, sendo constituída por oito a dez camadas de células poligonais ou multifacetadas, que se encontram fortemente unidas por desmossomas. Porém, a camada basal e a camada espinhosa são consideradas como uma camada única, designada por camada germinativa (Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

No corpo mucoso de Malpighi (conjunto formado pela camada basal e camada espinhosa), ocorre a oxidação da cisteína a cistina, que é a principal componente da queratina (Prista, L. N. *et al.*, 2008).

➤ Camada Granulosa

É constituída por duas a cinco camadas de células losangulares, com exoplasma bastante espesso. O aspeto granuloso desta camada deve-se à presença de grânulos proteicos dispersos de queratohialina e de queratinossomas. Os primeiros são os precursores da eleidina, que é o precursor químico da queratina, e os últimos são componentes do espaço extracelular das camadas superiores que se aglomeram no citoplasma das células córneas (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Menon, G. 2002).

Nesta camada, verifica-se ainda a presença de corneócitos e dos seus precursores, que resultam da síntese proteica e de fenómenos de citólise desencadeados por enzimas lisossómicas (Menon, G. 2002).

➤ Camada Translúcida

Surge como uma zona fina e clara, sendo constituída por diversas camadas de células mortas. É formada por células translúcidas, justapostas e ricas em eleidina. Esta camada encontra-se apenas em algumas zonas do corpo, onde a pele é mais espessa, nomeadamente na planta das mãos e dos pés (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Prista, L. N. *et al.*, 2008).

➤ Camada Córnea

É a camada mais superficial da pele, composta por várias camadas de células escamosas mortas denominadas corneócitos, unidas por desmossomas, que conferem estabilidade estrutural ao estrato (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Prista, L. N. *et al.*, 2008). Os corneócitos são ricos em queratina, que é uma proteína de suporte que confere elasticidade e resistência à pele. A queratina que se encontra na pele é designada por queratina mole e, a queratina dura encontra-se nas unhas e nas porções exteriores dos pêlos (Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

Esta camada apresenta um conteúdo hídrico relativamente pequeno, cerca de 7 a 20% da quantidade total da água da pele (Prista, L. N. *et al.*, 2008). No estrato córneo os lípidos representam cerca de 5 a 15% do seu conteúdo total e os seus componentes principais são os ésteres do colesterol e os ácidos gordos. Quando ocorre um défice de

alguns destes lípidos, verifica-se um aumento da perda de água e alterações na estrutura da camada córnea (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Prista, L. N. *et al.*, 2008).

## ii. Derme

A derme é constituída por tecido conjuntivo denso, terminações nervosas, folículos pilosos, músculos lisos, vasos linfáticos, vasos sanguíneos, células adiposas, glândulas sebáceas, canais excretores das glândulas sudoríparas e recetores sensoriais (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Carroll, R. G. 2007). É a camada responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele, assim como pelas suas propriedades elásticas, pois forma um sistema de rede com as suas fibras, cujas malhas se podem apertar ou alargar sob a influência de diversas substâncias medicamentosas (Barata, E. 2002; Cunha, A. *et al.*, 2004; Prista, L. N. *et al.*, 2008). Encontra-se dividida em duas camadas, a camada reticular mais profunda, e a camada papilar mais superficial, junto à camada basal. A camada reticular é a principal camada da derme e é contínua com a hipoderme (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Prista, L. N. *et al.*, 2008). Relativamente à camada papilar, deve o seu nome a prolongamentos denominados papilas que se estendem em direção à epiderme. Nos espaços onde existem depressões na epiderme, as papilas preenchem-nos, proporcionando desta forma uma maior área de contato entre a derme e a epiderme (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Prista, L. N. *et al.*, 2008). A zona papilar representa cerca de um quinto da totalidade da derme, sendo mais espessa do que a zona reticular. É constituída por tecido conjuntivo frouxo, fibras de colagénio, fibras de elastina, terminações nervosas e substância fundamental, sendo também extremamente vascularizada. (Prista, L. N. *et al.*, 2008). Esta camada contém muitos vasos sanguíneos, que fornecem nutrientes à epiderme, removendo produtos de excreção e ajudando na regulação da temperatura corporal (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Carroll, R. G. 2007).

A derme é atravessada pelas glândulas sudoríparas e sebáceas. As glândulas sebáceas alojam-se na superfície da derme e, quase na sua totalidade, estão associadas aos folículos pilosos, embora algumas possam emergir diretamente à superfície da epiderme. Ambas as glândulas constituem uma importante via de penetração de medicamentos (Prista, L. N. *et al.*, 2008).

### **iii. Hipoderme**

A hipoderme é a camada subjacente à derme, rica em tecido adiposo, que desempenha funções de reserva, de regulação da homeotermia e funciona como amortecedor na proteção mecânica dos órgãos internos do organismo (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Carroll, R. G. 2007). É esta camada que estabelece a ligação entre a pele e os músculos, fornece vasos sanguíneos e nervos e onde nascem os apêndices cutâneos (Wong, D. *et al.*, 2009; Prista, L. N. *et al.*, 2008).

## **1.3 Bioquímica da Pele**

Na pele ocorrem numerosas reações importantes para o bom funcionamento e manutenção da integridade cutânea, tais como a síntese de compostos e alguns processos de desintoxicação e metabolização (Prista, L. N. *et al.*, 2008). A maior parte dos compostos intervenientes nestas reações pode ser dividida em dois grupos, os compostos inorgânicos e os compostos orgânicos. Os compostos inorgânicos incluem a água e os sais minerais (Cálcio, Ferro, Fósforo, Iodo, Potássio, Sódio, Cloro, Magnésio, Zinco e Flúor). Os compostos orgânicos dividem-se em quatro classes gerais: Hidratos de Carbono, Lípidos, Proteínas e Ácidos Nucleicos. Entre estes, a água é o composto mais abundante do corpo humano e representa cerca de 70% da constituição da pele, encontrando-se distribuída entre a epiderme e a derme. A hidratação da pele aumenta nas camadas mais profundas, estando por isso maior a quantidade de água presente na derme. A água é fundamental em todos os processos fisiológicos dos tecidos e no transporte de substâncias entre as células, tornando possíveis os processos essenciais de absorção, troca, secreção e excreção (Lossow, J. F. 1990; Cohen, B. J. e Wood, D. L. 2002).

## 1.4 Funções da Pele

### i. Invólucro

A pele reveste os tecidos e fluidos corporais, sendo responsável pela aparência, pois define os diferentes tipos de raça e é responsável pela caracterização individual. A sua cor, assim como os pêlos, que conferem proteção, são fatores importantes para a caracterização racial (Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

### ii. Protetor mecânico

A função mecânica da pele é essencial para que não ocorra rutura aquando da sua movimentação. A proteção mecânica epidérmica oferece resistência e flexibilidade, formando uma barreira protetora, que impede a passagem de agentes químicos e físicos nocivos e inibe a perda excessiva de água e eletrólitos. A proteção mecânica dérmica oferece elasticidade e extensibilidade, estando protegida das agressões externas pela epiderme. A derme é ainda um tecido de sustentação, extensível e elástico que protege diretamente as redes vasculares e as fibras nervosas (Lossow, J. F. 1990; Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

### iii. Barreira de proteção do meio exterior

A constante descamação da camada córnea permite a libertação de microrganismos patogénicos para o meio exterior. A camada córnea apenas é permeável a substâncias de dimensões moleculares, impedindo desta forma que os microrganismos invadam a pele (Lossow, J. F. 1990).

Os ácidos presentes na camada hidrolipídica da pele ajudam a proteger sua superfície contra bactérias. Por outro lado, a pele normal possui baixo teor de água na camada córnea, o que permite que esta não seja um local de fácil proliferação microbiana (Graaff, V. e Manole 2003).

A pele protege o organismo das radiações ultravioletas, estimulando a síntese de melanina, que impede a passagem da radiação até à derme. Por outro lado, os raios ultravioleta estimulam as células basais, que se dividem ativamente, e aumentam a espessura da camada córnea e filtram os raios com maior efetividade (Graaff, V. e Manole 2003).

A queratina presente no estrato córneo oferece resistência à passagem da corrente elétrica (Graaff, V. e Manole 2003).

O órgão principal envolvido no controlo térmico do organismo é a pele, que apresenta resistência ao transporte do calor e frio. Quando a temperatura diminui, o organismo reage a esse estímulo através do sistema circulatório, originando vasoconstrição periférica, que ao mesmo tempo ativa mecanismos termogénese para gerarem calor. Na presença de temperaturas elevadas verifica-se a reação oposta, gerando-se uma vasodilatação periférica que ativa a sudação e aumenta o débito sanguíneo circulatório (Seeley, R. R. *et al.*, 2003; Graaff, V. e Manole 2003).

#### **iv. Receção de estímulos externos**

Dado que o sistema tegumentar possui recetores sensoriais em todas as suas camadas, o corpo sente os estímulos da dor, calor e frio. Na derme e nas papilas dérmicas encontram-se recetores associados ao tato, enquanto a derme e os tecidos mais profundos contêm recetores para a dor, o calor, o frio, o tato e recetores de pressão (Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

Os folículos pilosos (mas não o pêlo) são bem inervados e o movimento do pêlo pode ser detetado pelos recetores sensoriais em redor da base do folículo piloso (Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

#### **v. Conservação da homeostasia**

A regulação hemodinâmica, a regulação térmica, a síntese e metabolização de compostos na pele, contribuem para a homeostasia do organismo (Guyton, A. C. e Hall, J. E. 2006).

#### **vi. Excreções glandulares**

As principais glândulas da pele são as glândulas sebáceas e as glândulas sudoríparas. As glândulas sebáceas localizam-se na derme e são responsáveis pela produção de sebo, uma substância rica em lípidos. A maior parte destas glândulas estão unidas por um canal aos folículos pilosos, a partir do qual o sebo engordura o pêlo e a superfície da pele, evitando a desidratação e protegendo-a contra algumas bactérias (Lossw, J. F. 1990; Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

Relativamente às glândulas sudoríparas existem dois tipos: as écrinas e as apócrinas. As écrinas podem-se dividir em duas partes: uma porção mais interna glomerular, que se localiza na derme e que produz um líquido constituído por água, sais (cloreto de sódio), amoníaco, ureia, ácido úrico e ácido láctico. A outra porção estende-se até à superfície da pele e é designada por canal excretor. As glândulas écrinas são as mais comuns no nosso organismo, estando localizadas em toda a superfície corporal, mas são mais numerosas nas palmas das mãos e nas plantas dos pés (Lossw, J. F. 1990; Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

As glândulas sudoríparas apócrinas localizam-se nas axilas e nos órgãos genitais externos e em torno do ânus, sendo ativadas na puberdade, como resultado da ação hormonal. As suas secreções são essencialmente inodoras e são rapidamente metabolizadas por bactérias, dando origem ao odor corporal. As glândulas mamárias, também são glândulas sudoríparas apócrinas, mas modificadas e são responsáveis pela produção do leite (Lossw, J. F. 1990; Seeley, R. R. *et al.*, 2003).

## Capítulo II – Absorção Cutânea

A administração cutânea de fármacos tem por objetivo proporcionar uma ação tópica mais ou menos profunda. Apesar de esta não ser a via de eleição quando se pretende obter uma absorção sistémica, continua a ser utilizada em terapêutica quando, por exemplo, os fármacos se alteram no trato gastrointestinal ou sofrem efeito de primeira passagem ao nível do fígado (Prista, L. N. *et al.*, 2008; Vianna, D. R. *et al.*, 2010).

Existem dois tipos diferentes de aplicação cutânea de fármacos, consoante o objetivo terapêutico pretendido (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Zatz, J. 1993):

- Tratamento de doenças dermatológicas: os fármacos têm como objetivo atuar nos tecidos mais profundos da pele, necessitando de atravessar a camada córnea para chegar ao seu local de ação.
- Administração sistémica: os fármacos aplicados topicamente devem atingir rapidamente a corrente sanguínea, sem que ocorra absorção ou formação de reservatórios na pele, uma vez que isso levaria a que a dose a atingir a corrente sanguínea fosse inferior à pretendida.

A absorção de fármacos através da pele pode ocorrer por três processos distintos, tais como (Zatz, J. 1993): absorção total até atingir a circulação sanguínea; formação de um reservatório cutâneo, devido à ligação a componentes da camada córnea ou ao tecido adiposo subcutâneo, a partir dos quais o composto irá ser lentamente libertado para os capilares; metabolização pelas enzimas cutâneas. Com efeito, a absorção cutânea de fármacos envolve não só processos de difusão através da camada córnea para o interior da epiderme, mas também a sua passagem para a microcirculação sanguínea através da derme (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002).

A absorção de fármacos pela via tópica permite uma libertação controlada destes na corrente sanguínea, mantendo a pele intacta e apresenta algumas vantagens

relativamente às outras vias de administração (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Silva, J. A. *et al.*, 2010):

- É indolor e não invasiva, aumentando a adesão dos pacientes à terapia;
- Ausência de perturbações gastrointestinais, que surgem na via oral;
- Impede a ocorrência do efeito de primeira passagem do fármaco ao nível do fígado;
- Melhor controlo e monitorização da janela terapêutica do fármaco, minimizando o risco de surgimento de efeitos adversos ou níveis subterapêuticos;
- Facilidade em suspender o tratamento quando surgem reações adversas.

Apesar das vantagens referidas, esta via de administração não é muito utilizada, devido às propriedades da barreira da pele e à dificuldade em conseguir fármacos que a atravessem a uma velocidade razoável que lhes permita atingir a corrente sanguínea na dose terapêutica pretendida (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Silva, J. A. *et al.*, 2010).

Nas últimas décadas têm-se verificado importantes avanços no conhecimento da estrutura da pele, que permitiram aumentar o número de fármacos administrados por via cutânea, sendo esta considerada uma via de administração promissora no futuro (Hadgraft, J. 2004).

De acordo com as características físico-químicas dos fármacos e com a ação que se pretende obter (local ou sistémica), a administração cutânea de fármacos pode ser efetuada através das formas farmacêuticas convencionais (por exemplo, pomadas, cremes e geles) ou, em alternativa, utilizando sistemas de libertação transdérmica (Zatz, J. 1993; Prista, L. *et al.*, 1995).

## 2.1 Vias e mecanismos de absorção cutânea

A camada córnea constitui uma verdadeira barreira à penetração de moléculas, sendo responsável pela resistência à passagem da maior parte das substâncias para o interior do organismo. Os fármacos atravessam esta camada por um processo de difusão passiva, que vai progredindo através da epiderme e da derme, por processos de permeação, até serem absorvidos para a corrente sanguínea (Zatz, J. 1993; Oliveira, R. e Santos, D. 2011; Viana, D. R. *et al.*, 2010).

Considerando a camada córnea em condições de perfeita integridade, podem-se referir como principais vias de penetração cutânea a via anexial e a via transepidérmica. Esta última pode subdividir-se nas vias intracelular ou transcelular e intercelular (Oliveira, R. e Santos, D. 2011).

A Figura 2 apresenta as possíveis vias para a penetração de moléculas através da pele (Daniels, R. 2004).

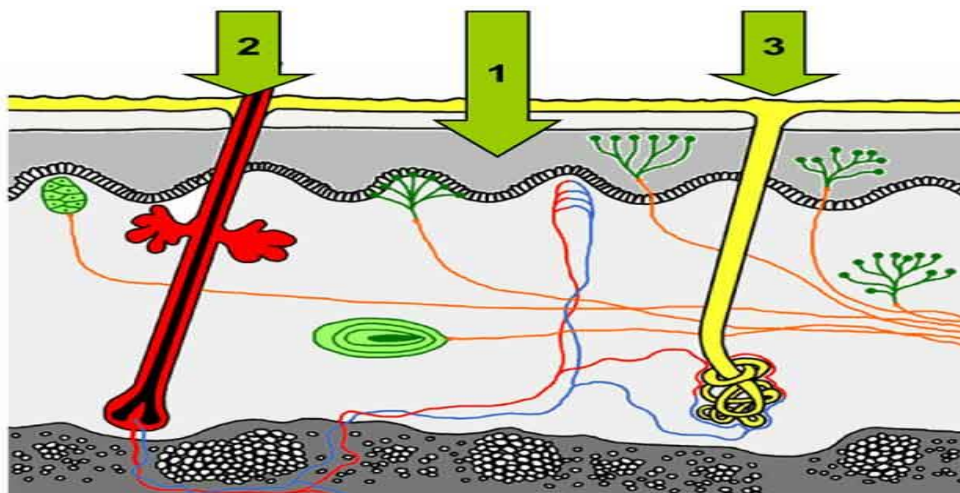


Figura 2: Vias de penetração das moléculas na pele. (1) Via transepidérmica; (2) Via transfolicular; (3) Passagem de moléculas através das glândulas sudoríparas (adaptado de Daniels, R. 2004).

A via anexial permite a penetração através das glândulas sudoríparas, folículos pilosos e glândulas sebáceas. Esta via proporciona a penetração rápida de substâncias devido à superfície da epiderme ser permeável nestes locais. É a principal via de transporte de iões e de moléculas de elevado peso molecular, dado que estes dificilmente atravessam a camada córnea (Oliveira, R. e Santos, D. 2011). Porém, os apêndices cutâneos constituem 0,1% da superfície da pele, sendo que a via transepidérmica constitui a principal via de penetração de fármacos (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002).

A via transepidérmica (Figura 3) envolve a passagem das moléculas pela camada córnea. Esta passagem pode ser feita através das células (via intracelular) ou através da matriz lipoproteica existente entre as células (via intercelular). Os compostos polares, como a água, penetram pela via intracelular enquanto os compostos apolares, pela sua afinidade lipídica, difundem-se ao longo dos espaços intercelulares com penetração mais lenta. A via intercelular é considerada a principal via de passagem, embora muitas moléculas atravessem a camada córnea por ambas as vias. Esta camada obriga o fármaco a difundir-se através de uma matriz lipídica intercelular, mas a penetração da maioria dos compostos está dependente da lipofilia e do tamanho molecular (Oliveira, R. e Santos, D. 2011; Lane, M. E. 2013).

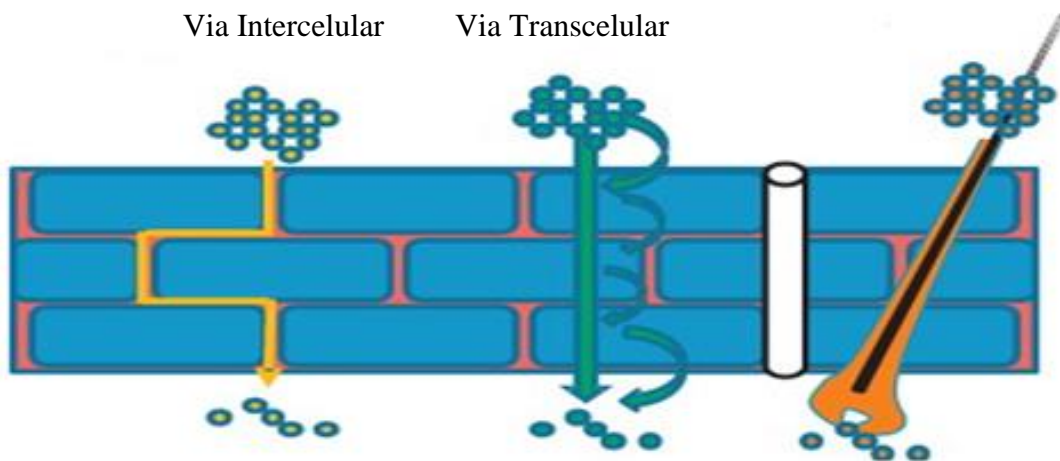


Figura 3: Representação esquemática da via transepidérmica de penetração de fármacos – via transcelular e via intercelular (adaptado de Lane, M. E. 2013).

A escolha entre as vias anexial e transepidérmica varia consoante as propriedades da molécula de fármaco que se pretende administrar. Pensa-se que as duas vias se podem complementar, uma vez que, por um lado a via anexial tem uma penetração inicial mais rápida, mas por outro lado, a quantidade de fármaco que penetra através da via transepidérmica é maior. Isto se deve ao fato da superfície folicular (com exceção do couro cabeludo) ter uma área superficial muito inferior à da epiderme (Zatz, J. 1993; Daniels, R. 2004).

## **2.2 Fatores que influenciam a absorção cutânea**

O principal fator condicionante da absorção cutânea de fármacos é o seu coeficiente de partilha óleo/água, pois é fundamental que este penetre bem através da pele e se dissolva perfeitamente nos fluidos aquosos do organismo. Porém, existem outros fatores que deverão ser considerados neste processo de absorção, tais como: o coeficiente de difusão, a concentração e o peso molecular do fármaco (Prista, L. *et al.*, 1995).

Para o fármaco exercer eficazmente a sua ação medicamentosa sobre a superfície cutânea, tem de primeiro libertar-se do veículo e ligar-se à superfície da camada córnea, formando desta forma um coeficiente de partilha do fármaco entre a pele e o veículo (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Prista, L. *et al.*, 1995). Assim sendo, conclui-se que o sucesso da terapêutica tópica depende da ligação do sistema triplo fármaco – veículo – pele e não apenas de cada um destes fatores em separado (Prista, L. *et al.*, 1995).

### **i. Difusão**

A estrutura da camada córnea altamente organizada é considerada a principal barreira à permeabilidade de materiais exteriores. As substâncias aplicadas na pele devem atravessar esta camada e difundir-se através das várias camadas cutâneas, para

atingir a derme e posteriormente a corrente sanguínea. A camada córnea é considerada o fator limitante para a difusão de uma substância através da pele, uma vez que esta apresenta um processo de difusão lento, ao contrário do que acontece nas restantes camadas da epiderme (Hadgraft, J. 2004; Foldvari, M. 2000).

A difusão através da camada córnea é regulada por três etapas (Zatz, J. 1993): (i) a molécula passa, através do veículo, para a superfície da camada córnea, sendo esta etapa caracterizada pela relação  $\sqrt{t}$  de Einstein; (ii) a substância passa para o interior da camada córnea e este processo é controlado pelo coeficiente de distribuição; (iii) a substância difunde-se através da camada córnea.

A absorção cutânea de fármacos pode ser descrita matematicamente pelas leis da difusão de Fick (Prista, L. N. *et al.*, 2008; Hadgraft, J. 2004; LeBlanc, P. P. *et al.*, 1997; Lane, M. E. 2013).

## **ii. Fatores relacionados com o veículo**

Nas preparações para aplicação cutânea os veículos usados são geralmente constituídos por diversos excipientes, formando uma mistura com as características pretendidas (Silva, J. A. *et al.*, 2010). A cedência do fármaco e a sua absorção cutânea é condicionado pela forma como o fármaco se distribui neste veículo. Nesse sentido, verifica-se que, quanto maior a afinidade do fármaco para o excipiente de uma preparação cutânea, menor é a sua cedência e, conseqüentemente, a absorção (Silva, J. A. *et al.*, 2010).

## **iii. Fatores biológicos**

A compreensão dos mecanismos de penetração e de absorção cutânea das substâncias aplicadas topicamente é dificultada pela diversidade e complexidade das condições biológicas inerentes à pele (Zatz, J. 1993; LeBlanc, P. P. *et al.*, 1997).

➤ Integridade do estrato córneo

Foram realizados estudos que demonstraram a importância da função barreira exercida pela camada córnea. Nesse sentido, verificou-se a ocorrência de um aumento da penetração cutânea dos fármacos após a remoção do estrato córneo. Uma vez regenerado o estrato córneo, o fluxo de permeação normal é retomado por completo. Se ocorrer uma modificação na estrutura da pele, sem que ocorra a remoção completa do estrato córneo, verifica-se que a penetração de compostos também aumenta (Zatz, J. 1993).

Por outro lado, alguns compostos polares penetram através da via anexial, através dos anexos cutâneos (folículos pilosos e glândulas sudoríparas). Nestes compostos é a densidade de folículos pilosos e de glândulas sudoríparas que pode alterar a sua velocidade de absorção (Zatz, J. 1993).

➤ Hidratação da pele

A hidratação da pele constitui um dos fatores que afeta a velocidade e o grau de absorção cutânea. A oclusão evita a evaporação superficial da água endógena, proporcionando a hidratação da camada córnea. Com efeito, o uso de pensos oclusivos é um dos métodos mais primários para incrementar a absorção cutânea, especialmente de moléculas não polares. No entanto, muitas vezes a oclusão provoca um aumento da propensão para a irritação cutânea no local de aplicação, devido aos efeitos da água acumulada ou de suor, podendo proporcionar um ambiente propício à proliferação microbiana (Zatz, J. 1993; Thomas, B. e Finnin, B. 2004; LeBlanc, P. P. *et al.*, 1997).

➤ Fluxo sanguíneo cutâneo

A absorção cutânea pode ser modulada por modificações do fluxo sanguíneo cutâneo. Desta forma, a alteração do fluxo sanguíneo resulta das alterações da temperatura ambiente ou da manipulação farmacológica de substâncias que originam vasoconstrição e vasodilatação. Porém, o fluxo sanguíneo também pode estar alterado devido a determinadas doenças dermatológicas, como por exemplo, a formação de eritemas. Os estímulos provocados pela libertação de mediadores inflamatórios podem

modificar a perfusão vascular e a permeabilidade capilar, alterando a absorção cutânea (Zatz, J. 1993; LeBlanc, P. P. *et al.*, 1997).

➤ Bioquímica cutânea

As estruturas lipídicas dos espaços intercelulares constituem a principal via para a penetração de substâncias através do estrato córneo. A velocidade e a penetração cutânea resultam da partilha de uma substância entre o local de aplicação na pele, a sua matriz lipídica e os corneócitos. Fatores que possam modificar a estrutura lipídica alteram também a cinética de penetração. Esta estrutura pode ser manuseada experimentalmente, pela aplicação tópica de solventes deslipidizantes ou ao nível sistémico, por modificação da dieta em termos de ácidos gordos essenciais. Em determinadas situações a absorção encontra-se afetada por doenças dermatológicas genéticas ou por problemas de insuficiência nutricional, que alteram a função de barreira cutânea (Zatz, J. 1993).

➤ Biotransformação cutânea

Estudos realizados demonstram que alguns dos fármacos administrados por via tópica são metabolizados durante a sua difusão através da pele, influenciando a fração total de composto absorvido. Deste modo, a avaliação da atividade metabólica da pele constitui um fator relevante no desenvolvimento de formulações para uso tópico. Existem uma variedade de fatores que influenciam a quantidade de substância, que após a penetração no estrato córneo, é absorvida intacta ou na forma de um metabolito derivado da biotransformação epidérmica, tais como a velocidade de penetração, o tempo de permanência na epiderme, a atividade enzimática epidérmica, as características de partilha da substância e do metabolito e a localização anatómica das enzimas (Zatz, J. 1993; Yamashita, F. e Hashida, M. 2003).

**iv. Idade, estado da pele e região anatómica**

Não existem dados concretos, relativos às relações entre a idade e a permeabilidade cutânea dos fármacos. Com o envelhecimento, a pele sofre diversas mudanças funcionais e estruturais, que originam uma diminuição da hidratação e

alterações lipídicas do estrato córneo. Por outro lado, sabe-se que a pele das crianças é muito mais permeável que a do adulto (Kaestli, L. Z. *et al.*, 2008).

Relativamente à integridade da pele, confirma-se o conceito básico de que a eficácia da sua função barreira se verifica apenas quando esta se apresenta em perfeitas condições. Contudo, o índice de permeabilidade e a absorção podem estar modificados, quando qualquer fenómeno físico, químico ou biológico altere essas características (Kaestli, L. Z. *et al.*, 2008).

Existem estudos que avaliam o grau de penetração e de absorção dos fármacos nas diferentes regiões anatómicas. Nas diversas zonas do corpo a espessura da pele é distinta, o que pode explicar as variações da permeabilidade. Mas, nem sempre isto acontece, pois algumas zonas, como a palma das mãos e a planta dos pés apesar de conterem um estrato córneo de espessura superior às outras zonas, apresentam uma barreira pouco eficaz (Kaestli, L. Z. *et al.*, 2008).

## Capítulo III – Promoção da Absorção Cutânea de Fármacos

### 3.1 Supersaturação

A supersaturação é um meio que permite aumentar a penetração de compostos na pele, sem alterar a estrutura do estrato córneo. O mecanismo de promoção é simples, baseando-se no aumento da atividade termodinâmica do fármaco, aumentando desta forma o seu gradiente de concentração e permitindo que o fármaco saia da formulação e atravesse o estrato córneo (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Daniels, R. 2004).

Para produzir um sistema saturado existem vários métodos, como por exemplo (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Hadgraft, J. 2004; Daniels, R. 2004): aquecimento e consequente arrefecimento; evaporação de um solvente; mistura de dois ou mais solutos para produzir um composto menos solúvel e adição de uma substância a uma solução com o objetivo de reduzir a solubilidade do soluto.

Todos os veículos que apresentem fármacos na forma de uma solução saturada devem ter a mesma velocidade de penetração cutânea, desde que os sistemas se comportem idealmente. Porém, estes sistemas são difíceis de manter, pois a maioria dos veículos tópicos interage com a camada córnea (Barry, B. W. 2001). Por outro lado, estas soluções supersaturadas são termodinamicamente mais instáveis, pois durante o seu armazenamento é possível a ocorrência de fenómenos de cristalização, que inevitavelmente alteram a eficácia do respetivo sistema. Este tipo de soluções pode ser estabilizado, por um período limitado de tempo, por exemplo, por meio da adição de polímeros solúveis em água, a fim de retardar a recristalização (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Daniels, R. 2004).

### 3.2 Formação de pares de iões

Uma vez que o estrato córneo é uma camada apolar, esta é muito pouco permeável ou completamente impermeável aos compostos ionizados. Para aumentar a permeabilidade cutânea destes compostos, adiciona-se um ião com carga oposta, gerando-se um complexo neutro, que é constituído por um par de iões. Este complexo neutro penetra nos lípidos do estrato córneo atinge a epiderme, onde se decompõe nas suas espécies ionizadas e se difunde pelas restantes camadas da pele (Hadgraft, J. 2004; Barry, B. W. 2001).

A modificação da polaridade dos lípidos do estrato córneo é outra das formas de resolver o problema. Nesta situação usa-se a floretina ou o cetocolestanol que permitem a penetração dos compostos carregados (Hadgraft, J. 2004; Barry, B. W. 2001).

### 3.3 Promotores de absorção

Os promotores de absorção são compostos químicos, farmacologicamente inativos, mas que podem interagir com os constituintes do estrato córneo, quando incorporados em formulações para aplicação tópica, diminuindo a resistência da pele à difusão do fármaco. Um promotor de absorção deve melhorar a atividade termodinâmica do fármaco, aumentando desta forma o seu fluxo (Silva, J. A. *et al.*, 2010; Martins, M. R. e Veiga, F. 2002).

De uma forma geral, o promotor de absorção ideal, será aquele que apresenta as seguintes características (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Ghafourian, T. *et al.*, 2004):

- Não exercer toxicidade, irritabilidade e ser antialérgico aquando da sua aplicação;

- Exercer uma ação rápida, com atividade e duração previsível e reprodutível;
- Não ter atividade farmacológica no organismo;
- Funcionar de modo unidirecional, isto é, libertar os fármacos no interior do organismo, prevenindo, ao mesmo tempo, a perda de substâncias endógenas do organismo;
- Após a remoção da formulação da pele, as suas propriedades de barreira devem retomar à normalidade, rápida e completamente;
- Ser adequados a várias formulações para aplicação cutânea e deve ser compatível com os excipientes e com as substâncias ativas;
- Ser cosmeticamente aceitável, inodoro e insípido.

Em geral, os mecanismos de ação dos promotores de absorção são complexos e, na sua maioria, interagem com os lípidos intercelulares do estrato córneo. A Figura 4 ilustra as ações dos promotores de absorção ao nível do domínio lipídico intercelular (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

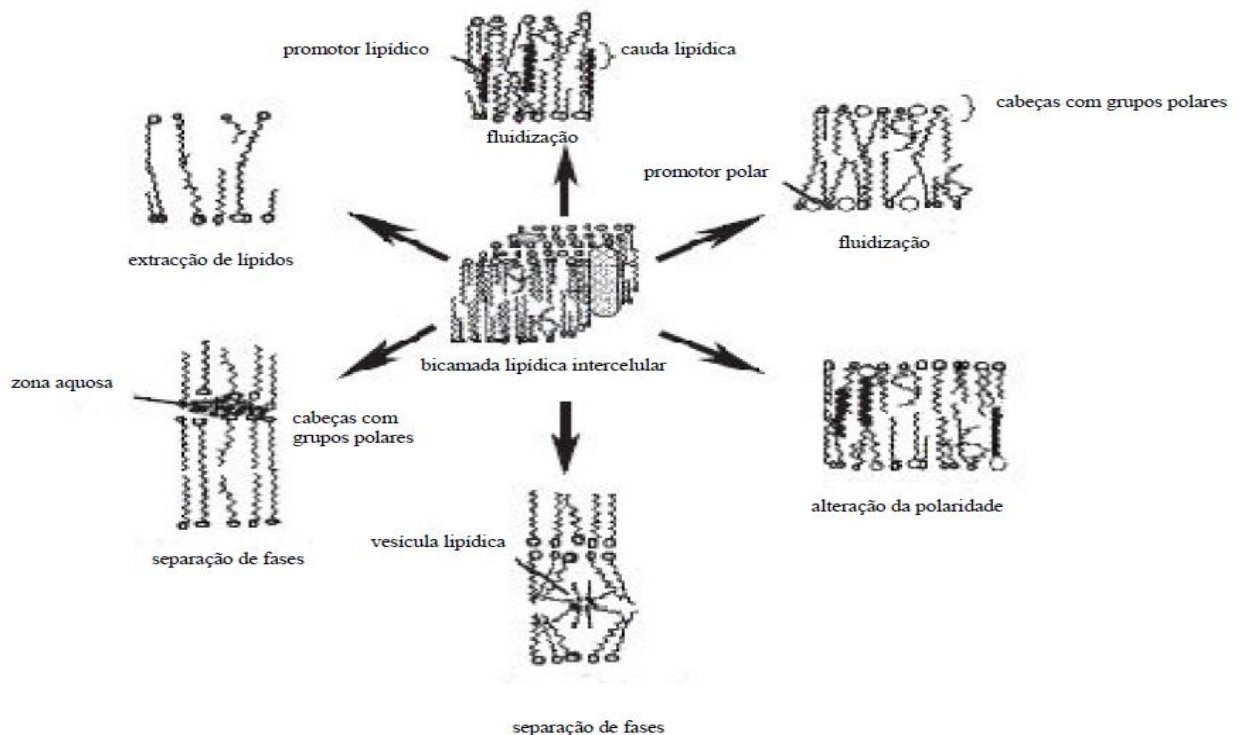


Figura 4: Ações dos promotores de absorção ao nível dos lípidos intercelulares (adaptado de Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

Os mecanismos de ação dos promotores de absorção são variados, podendo exercer efeitos diretos sobre a pele ou atuar por alteração da formulação, tais como (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012):

- Desnaturação ou modificação da conformação das proteínas intracelulares do estrato córneo, originando um aumento da hidratação da pele;
- Alteração dos desmossomas que mantêm a coesão entre os corneócitos;
- Modificação dos lípidos intercelulares, reduzindo a resistência da barreira dos lípidos do estrato córneo e aumentando o coeficiente de difusão do fármaco;
- Modificação da solubilidade do estrato córneo, alterando o coeficiente de partilha e aumentando a partilha entre a formulação e o estrato córneo;
- Modificação da atividade termodinâmica do veículo;
- Solubilização de fármacos pouco solúveis por adição de compostos à formulação que prolonguem o tempo de penetração do fármaco na pele;
- Aumento da concentração de fármaco no veículo, atuando por diminuição da sua solubilidade.

#### **i. A água como promotor de absorção**

A hidratação da camada córnea é uma das principais estratégias usadas para aumentar a penetração cutânea de fármacos. A abertura da estrutura compacta da camada córnea é estimulada pela água. O teor de água na camada córnea pode ser aumentado pelo fornecimento de água do veículo à pele ou pelo impedimento da perda de água da pele, aplicando formulações parcialmente oclusivas sobre esta (Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

#### **ii. Compostos químicos como promotores de absorção**

Numerosos compostos químicos específicos são incorporados em formulações para aplicação tópica, com o intuito de aumentar a permeabilidade do fármaco. Estes compostos apresentam diferentes estruturas químicas, fazendo com que a sua atividade

promotora seja específica e varie apenas com as propriedades físico-químicas das moléculas de fármaco (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Daniels, R. 2004; Ghafourian, T. *et al.*, 2004).

Diversos excipientes são capazes de promover o transporte de substâncias através da barreira cutânea por vários mecanismos, sendo os mais importantes a extração de lípidos da camada córnea, a rutura da estrutura organizada dos lípidos, o deslocamento de água e o enfraquecimento das células córneas (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Daniels, R. 2004; Ghafourian, T. *et al.*, 2004).

O uso de promotores de absorção é de extrema importância nas preparações para aplicação cutânea, no entanto apresenta o inconveniente de, quanto maior for a eficiência do promotor, maior é a irritabilidade que este causa na pele (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Daniels, R. 2004; Ghafourian, T. *et al.*, 2004).

#### ➤ Sulfóxidos e compostos similares

O dimetilsulfóxido (DMSO) foi um dos primeiros compostos usados, devido às suas propriedades promotoras de absorção cutânea de compostos lipofílicos e hidrofílicos. É um solvente aprótico, incolor e higroscópico, sendo usado em muitas áreas das ciências farmacêuticas como um solvente universal. Alguns estudos revelam que o DMSO é um excelente promotor de absorção cutânea de antibióticos, anestésicos locais, esteroides, antivirais e antifúngicos (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Lane, M. E. 2013).

Embora o DMSO seja um excelente promotor de absorção, apresenta algumas desvantagens quando utilizado em preparações para aplicação tópica. Com efeito, a atividade do DMSO é dependente da sua concentração, devendo esta ser superior a 60%, o que acarreta alguns efeitos negativos sobre a pele, tais como a formação de eritemas e pápulas, lesões irreversíveis no estrato córneo, e pode ainda desnaturar algumas proteínas (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Lane, M. E. 2013).

Devido às desvantagens associadas ao uso do DMSO, efetuaram-se pesquisas de compostos quimicamente relacionados e com efeitos promotores idênticos, tais como a dimetilacetamida (DMA), a dimetilformamida (DMF) e o decilmetilsulfóxido (DCMS), que são estruturalmente idênticos ao DMSO e exercem também uma elevada capacidade promotora da absorção. Porém, o DCMS é apenas considerado um bom promotor de absorção para moléculas hidrófilas e ionizadas e o DMF provoca alterações irreversíveis nas membranas (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

O mecanismo de ação dos sulfóxidos e do DMSO em particular é complexo. O DMSO é bastante utilizado para desnaturar as proteínas, especialmente a queratina, interage com os lípidos intercelulares da camada córnea e aumenta o coeficiente de partição entre a pele e o veículo (Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

#### ➤ Azona e derivados

A Azona ou laurocapramo foi o primeiro composto a ser especificamente concebido como promotor de absorção e foi investigado extensamente nas décadas de 1980 e 1990. Este composto apresenta elevada lipofilia, é solúvel e compatível com a maior parte dos solventes orgânicos, como por exemplo, álcoois e propilenoglicol. Apresenta baixa irritabilidade, toxicidade, atividade farmacológica e exibe uma elevada eficácia na promoção da absorção cutânea para compostos lipofílicos e hidrofílicos. Todas estas características fazem com que a azona seja um bom promotor de absorção cutânea (Prista, L. N. *et al.*, 2008; Lane, M. E. 2013; Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

A atividade promotora da azona depende da sua concentração e a sua ação foi demonstrada em diferentes grupos de fármacos, tais como esteroides, antivirais, antifúngicos, antibacterianos e até mesmo pró-fármacos. No entanto, concentrações acima dos 10% diminuem a absorção (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

Apesar de a azona ser usada como promotor de absorção há cerca de 25 anos, o seu mecanismo de ação continua a ser investigado, pois pensa-se que esta exerce o seu efeito através da interação com os lípidos do estrato córneo (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

Têm sido sintetizados alguns derivados da azona com o intuito de descobrir compostos com elevadas propriedades promotoras da absorção. O estudo desses derivados demonstrou que os compostos com uma cadeia terpénica de 10 carbonos e um grupo carbonilo no anel azacíclico apresentavam um maior efeito na absorção (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Daniels, R. 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

#### ➤ Pirrolidonas

A *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) e a 2-pirrolidona (2P) são as pirrolidonas mais estudadas como promotoras de absorção. A NMP tem sido muito usada para aumentar a absorção pela pele de muitos fármacos, como por exemplo, insulina e ibuprofeno. É um solvente aprótico polar usado para extrair compostos aromáticos de óleos e de alimentos para animais e recentemente foi usada como promotora da absorção do captopril num sistema de libertação transdérmica. A 2P é miscível com a maioria dos solventes e é usada como solvente na produção de petróleo, açúcar, iodo e polímeros (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Lane, M. E. 2013).

Relativamente ao mecanismo de ação, as pirrolidonas atuam por alteração da solubilidade das membranas celulares. São também usadas para formar reservatórios dentro das membranas celulares, que possibilitam a libertação de compostos pelo estrato córneo, durante períodos de tempo prolongados. Contudo, o uso das pirrolidonas está comprometido, devido ao fato destas substâncias induzirem fenómenos de irritação, toxicidade, eritemas e dor (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

#### ➤ Ácidos gordos e ésteres derivados

Um vasto número de ácidos gordos e dos seus ésteres têm sido usados como promotores de absorção cutânea, pois estes são considerados substâncias seguras, mas

apresentam o inconveniente de poderem causar irritabilidade na pele (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002).

Estudos realizados com ácidos gordos saturados demonstraram que quando estes apresentavam uma cadeia carbonada de 10 a 12 átomos a sua atividade promotora era elevada. Porém, outro estudo efetuado com ácidos gordos insaturados conclui que estes tinham capacidade promotora máxima, quando a sua cadeia carbonada possuía 18 carbonos. Por outro lado, o mesmo estudo demonstrou que era a configuração *cis* desses mesmos ácidos que causava um maior distúrbio nos lípidos intercelulares. Descobriu-se que os ácidos gordos polinsaturados como o ácido linoleico, linolénico e araquidónico apresentam maior capacidade de promoção da absorção cutânea do que os ácidos gordos monoinsaturados (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

Os ácidos gordos têm sido usados para promover a libertação transdérmica de alguns fármacos, como por exemplo, o estradiol, a progesterona, 5-fluoruracilo, ácido salicílico e aciclovir, o que indica que estes compostos podem ser usados para promover a absorção cutânea de compostos lipofílicos e hidrofílicos (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

#### ➤ Álcoois e glicóis

O etanol e o álcool isopropílico são os dois álcoois mais usados como promotores de penetração cutânea. Estes álcoois exercem a sua atividade promotora da absorção cutânea através de vários mecanismos, sendo eles (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012):

- Como solvente, podendo aumentar a solubilidade do fármaco no veículo;
- Depois do álcool penetrar a camada córnea pode alterar as propriedades de solubilidade do tecido cutâneo;
- A rápida penetração do álcool na pele ou a perda por evaporação desse solvente provoca uma modificação na atividade termodinâmica do fármaco no interior da formulação. Como o álcool se evapora, a concentração do fármaco pode

aumentar, originando um estado de supersaturação com elevada capacidade de penetração na pele;

- A penetração rápida do álcool na pele pode fazer com que o fármaco dissolvido neste também penetre rapidamente;
- Dado que o álcool é um solvente volátil, pode extrair os lípidos do estrato córneo, por serem utilizados em elevadas concentrações por períodos de tempo prolongados.

O polietilenoglicol pode ser usado sozinho ou em conjunto. Quando atua isoladamente apresenta um mecanismo de ação semelhante ao do etanol. No entanto, quando usado em associação com ácido oleico exerce um efeito sinérgico. Para moléculas como o estradiol e 5-fluoruracilo, o polietilenoglicol apresenta uma eficácia promotora moderada (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Lane, M. E. 2013).

#### ➤ Tensioativos

Os tensioativos são substâncias anfífilas, ou seja, possuem na sua estrutura molecular, grupos com características opostas. Estes compostos têm sido usados como promotores de absorção cutânea, pois são adicionados a formulações farmacêuticas, cosméticas e pesticidas, com o objetivo de solubilizar substâncias lipofílicas, e desta forma também têm capacidade para solubilizar os lípidos do estrato córneo. Dependendo do seu grupo hidrofílico, os tensioativos classificam-se em quatro classes, designadamente, aniônicos, catiónicos, não iônicos e zwitteriônicos. Contudo, os estudos dos tensioativos para avaliação da capacidade promotora da absorção têm-se centrado nos aniônicos e nos não iônicos, verificando-se que os primeiros possuem uma capacidade promotora de absorção mais elevada (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

#### ➤ Ureia

A ureia é um dos constituintes do fator de hidratação natural da pele e quando aplicada topicamente, aumenta a hidratação da camada córnea, podendo exercer efeitos queratolíticos quando essa aplicação é prolongada. Este composto também exerce uma razoável atividade promotora da absorção cutânea e pensa-se que esse efeito resulta da

ação conjunta do aumento da hidratação da camada córnea e da atividade queratolítica (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

➤ Óleos essenciais, terpenos e terpenóides

Os terpenos podem ser encontrados nos óleos essenciais e apresentam elevada capacidade de penetração cutânea, baixa toxicidade e, em baixas concentrações, provocam baixa irritabilidade cutânea. Estes compostos são considerados bons promotores de absorção cutânea (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Ghafourian, T. *et al.*, 2004).

Os terpenos menores tendem a ser mais ativos e tem uma maior capacidade promotora de absorção cutânea, os terpenos não polares proporcionam uma maior penetração para os compostos lipofílicos e os terpenos do grupo polar manifestam uma melhor penetração para os compostos hidrofílicos. Como exemplos destes temos o d-limoneno como um terpeno não polar, o 1,8 cineol como o terpeno polar e o nerolidol, considerado um grande terpeno (Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Ghafourian, T. *et al.*, 2004).

O mecanismo de ação dos terpenos é através da modificação da solubilidade da camada córnea, o que permite aumentar a partilha entre a pele e o fármaco, assim como o aumento da difusão dos fármacos através da pele. Outros estudos demonstraram que o d-limoneno e o 1,8-cineol provocavam a rutura da bicamada lipídica do estrato córneo, enquanto o nerolidol reforçava as camadas duplas dessa mesma barreira. Evidências espectroscópicas mostraram que os terpenos também podiam existir em domínios separados, dentro da barreira lipídica do estrato córneo, tal como acontece com outros promotores de absorção cutânea (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012; Ghafourian, T. *et al.*, 2004).

➤ Fosfolípidos

Os fosfolípidos podem ser usados numa forma não vesicular como promotores de absorção cutânea, no entanto, estes são principalmente usados como vesículas para o

transporte de fármacos através da pele (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

Alguns estudos realizados em animais usando fosfolípidos associados à teofilina, à indometacina e ao diclofenac, demonstraram que havia um aumento da penetração cutânea para todos os fármacos (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

A ação dos fosfolípidos não vesiculares pode obstruir a superfície da pele, aumentando desta forma a hidratação cutânea e, conseqüentemente, promover a penetração cutânea de fármacos (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012).

### **3.4 Novos sistemas farmacêuticos**

Nos últimos anos têm sido desenvolvidos diversos sistemas para promover a absorção cutânea de fármacos, com o objetivo de modelar a cinética de libertação, melhorar a absorção e aumentar a estabilidade. Como exemplos desses sistemas temos os lipossomas, as nanoemulsões, as nanopartículas lipídicas e as ciclodextrinas, que são constituídos por partículas coloidais, que encapsulam as substâncias ativas e as transportam para a pele (Daniels, R. 2004; Saltão, R. e Veiga, F. 2001).

#### **i. Lipossomas**

Os lipossomas são vesículas esféricas, formadas por uma ou várias bicamadas concêntricas de substâncias anfifílicas (geralmente fosfolípidos) e que apresentam uma cavidade interna aquosa. Estes sistemas apresentam as vantagens de poderem encapsular substâncias ativas hidrófilas (cavidade interna) e lipófilas (interior das bicamadas) e de possuírem uma composição idêntica à das membranas celulares, o que

lhes confere elevada biocompatibilidade e ausência de toxicidade (Matos, C. e Moutinho, C. 2011; Pimentel, L. F. *et al.*, 2007; Honeywell-Nguyen, P. L. e Bouwstra, J. A. 2005).

A Figura 5 ilustra a estrutura esquemática de um lipossoma (Nunes, S. e Tamura, B. 2012).

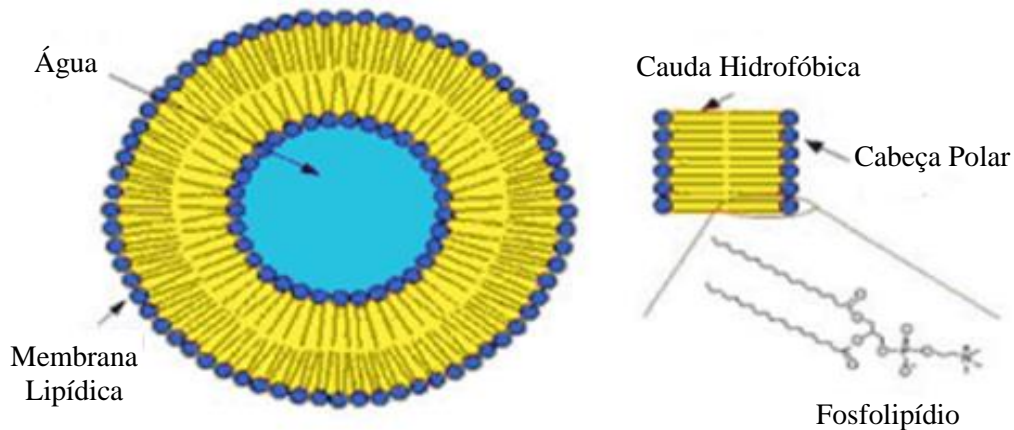


Figura 5: Representação esquemática de um lipossoma (adaptado de Nunes, S. e Tamura, B. 2012).

De acordo com a sua composição, dimensão e carga elétrica à superfície, os lipossomas podem apresentar diferentes tipos e designações, sendo usados na libertação dérmica e transdérmica de fármacos podendo atuar como (Honeywell-Nguyen, P. L. e Bouwstra, J. A. 2005):

- Transportadores de fármacos, libertando as moléculas encapsuladas de fármaco na pele ou através desta;
- Promotores de absorção de fármacos. A composição semelhante à dos lípidos da camada córnea possibilita a penetração destes sistemas através desta camada;
- Possibilita a libertação controlada ao nível da pele dos fármacos encapsulados.

Os lipossomas podem ser usados para administração cutânea, através da encapsulação de vitaminas, proteínas, extratos vegetais, glucosaminoglicanos, lípidos e outros compostos como ureia, alantoína, entre outros. Além disso, estes sistemas podem atuar sozinhos na hidratação da pele, no tratamento de problemas da função barreira da pele e no crescimento e diferenciação celular (Chorilli, M. *et al.*, 2004).

Na atualidade alguns fármacos são encapsulados em lipossomas para possibilitar administração cutânea. O metotrexato é usado no tratamento da psoríase e pode ser administrado topicamente, reduzindo os efeitos colaterais associados à administração oral e parentérica e o cloridrato de terbinafina (TBF-HCl) é usado no tratamento de onicomicoses. Estes fármacos utilizam um sistema de distribuição de lipossomas para desta forma superar a permeabilidade cutânea e permitir tratamentos mais eficazes (Srisuk, P. *et al.*, 2012; Tanriverdi, S. T. e Özer, Ö. 2013).

## ii. Nanoemulsões

As nanoemulsões são emulsões do tipo óleo em água, com tamanho de gotícula entre os 10 e os 100 nm, estabilizadas por tensioativos, apresentando um aspeto translúcido (Figura 6) (Simões, S. *et al.*, 2011; Kendall, G. 2013).

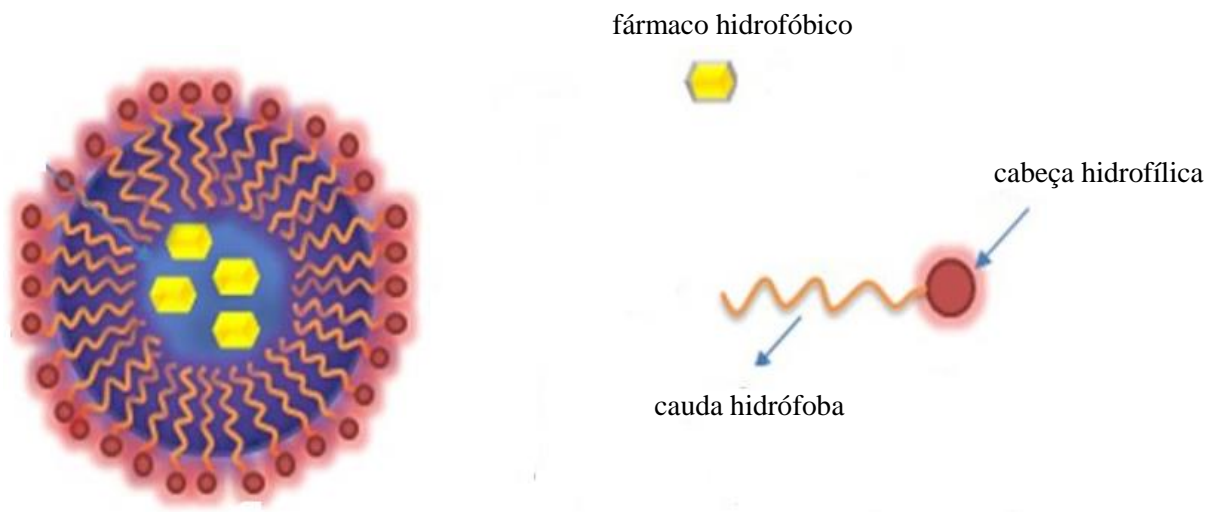


Figura 6: Ilustração de uma nanoemulsão (adaptado de Kendall, G. 2013).

As nanoemulsões são geralmente aplicadas para veicular substâncias lipofílicas na pele. Devido aos seus constituintes, as nanoemulsões têm revelado apresentar atividade fungicida tópica, bactericida e antiviral, sendo não tóxica para a pele. Estes sistemas podem também ser usados no tratamento tópico de diversas doenças, tais como dermatite atópica e psoríase, pois têm a capacidade de se manterem estáveis durante longos períodos de tempo e de serem bem tolerados, quando aplicados sobre a pele intacta e mucosas (Simões, S. *et al.*, 2011).

Alguns fármacos na atualidade são usados em nanoemulsões, como por exemplo (Simões, S. *et al.*, 2011; Alam, S. *et al.*, 2013): o propionato de clobetasol é um corticosteroide altamente lipófilo e estudos *in vivo* demonstraram que esta substância pode ser usada no tratamento de dermatite atópica e psoríase; e anti-inflamatórios como o flurbiprofeno e celecoxib foram investigados para serem usados em formulações de nanoemulsões para a libertação transdérmica.

Para além das aplicações já referidas, as nanoemulsões proporcionam o transporte de lípidos para a pele, reduzindo a perda de água transepidérmica e fortalecendo assim a função de barreira da pele. Pelo fato de não formarem creme, permitem a formulação de produtos líquidos, que podem ser administrados sob a forma de spray (Daniels, R. 2001; Simões, S. *et al.*, 2011).

### **iii. Nanopartículas lipídicas**

As nanopartículas lipídicas são dispersões aquosas de partículas formadas por lípidos sólidos, à temperatura ambiente e corporal, estabilizadas por tensioativo (s) e com tamanhos dos 50 aos 1000 nm. Com efeito, a estrutura das nanopartículas lipídicas é idêntica à das nanoemulsões, com exceção do núcleo, que é formado por uma matriz de lípidos sólidos e não óleos líquidos, como nas nanoemulsões. O fato das primeiras possuírem uma matriz sólida faz com que os fármacos encapsulados fiquem protegidos e, por outro lado, tenham um perfil de libertação controlado (Daniels, R. 2001; Silva, A. C. *et al.*, 2011).

Existem dois tipos de sistemas de nanopartículas lipídicas, as nanopartículas de lípidos sólidos (*solid lipid nanoparticles, SLN*) e os vetores lipídicos nanoestruturados (*nanostructured lipid carriers, NLC*). Os últimos constituem a segunda geração e foram desenvolvidos com o objetivo de reduzir os problemas associados às SLN, apresentando uma matriz formada por uma mistura de lípidos sólidos e líquidos, mas que se mantém sólida à temperatura ambiente e corporal. Esta mistura de lípidos faz com que as NLC possuam uma matriz com muitas imperfeições, o que permite encapsular maior quantidade de fármaco (Silva, A. C. *et al.*, 2011; Muller, R. H. *et al.*, 2002).

A Figura 7 representa a matriz relativamente organizada de SLN e os diferentes tipos de NLC, que podem ser do tipo imperfeito, amorfo e múltipla (Muller, R. H. *et al.*, 2002).

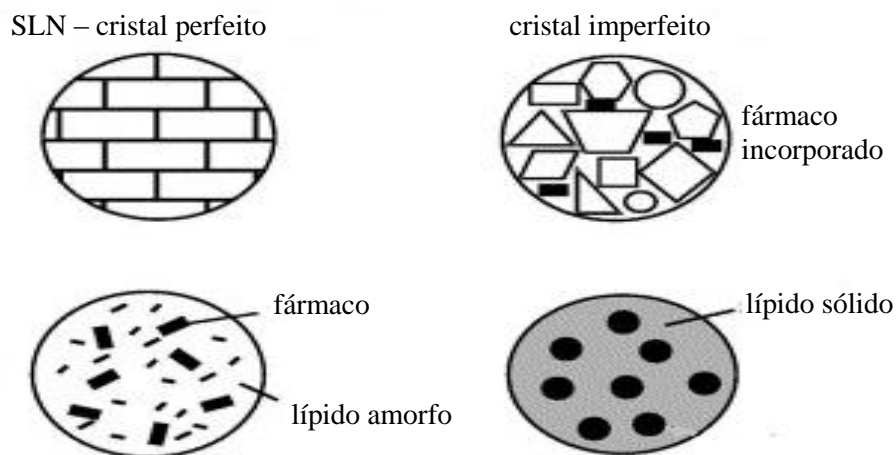


Figura 7: Ilustração da matriz relativamente organizada de SLN (canto superior esquerdo) e os três tipos de NLC: tipo imperfeito (canto superior direito), tipo amorfo (canto inferior esquerdo), tipo múltipla (canto inferior direito) (adaptado de Muller, R. H. *et al.*, 2002).

De acordo com as suas características físico-químicas, os fármacos podem estar dissolvidos ou dispersos na matriz lipídica sólida das SLN/NLC (Daniels, R. 2001; Silva, A. C. *et al.*, 2011).

Entre as vantagens das nanopartículas lipídicas temos (Daniels, R. 2001; Silva, A. C. *et al.*, 2011): libertação controlada dos fármacos; direcionamento para os locais

alvo da terapêutica; aumento da estabilidade dos fármacos encapsulados, protegendo-os contra degradações; uso de excipientes biocompatíveis que leva a uma redução ou ausência de toxicidade; facilidade de transferência dos métodos de produção à escala industrial.

A aplicação cutânea das dispersões de nanopartículas lipídicas pode ser facilitada através da incorporação dos sistemas em formas farmacêuticas convencionais, como cremes, pomadas, e geles (Daniels, R. 2001; Muller, R. H. *et al.*, 2002; [www.pharmasole3-berlin.de/lipidnano.php3](http://www.pharmasole3-berlin.de/lipidnano.php3)).

Existem algumas substâncias que são usadas no encapsulamento de nanopartículas lipídicas. A coenzima Q<sub>10</sub> representa o único antioxidante celular lipofílico sintetizado em humanos e pode ser aplicado em doenças cardiovasculares, doenças degenerativas neuromusculares e infertilidade. Ao nível da cosmética tem apresentado capacidade para reduzir o fotoenvelhecimento *in vivo* com uma diminuição na profundidade das rugas. Desta forma, verifica-se que devido ao caráter lipofílico das NLC, a coenzima Q<sub>10</sub> pode ser incorporada para administração tópica (Brugè, F. *et al.*, 2013). O flurbiprofeno é um anti-inflamatório não esteroide e pode ser usado no tratamento da gota, osteoartrite, artrite reumatoide e queimaduras solares. Quando a sua ação se destina a ser aplicado topicamente, recorre-se às NLC à base de gel como um veículo promissor para a aplicação tópica (Han, F. *et al.*, 2012).

#### **iv. Ciclodextrinas**

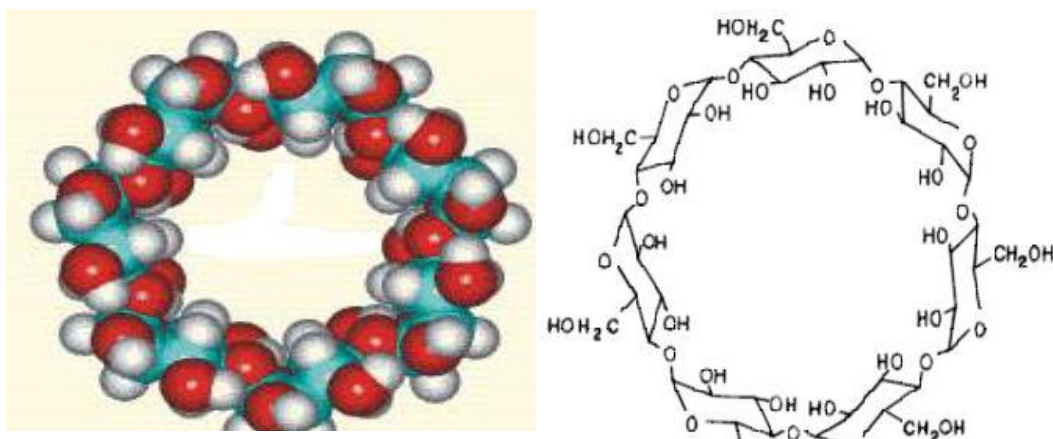
As ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos derivados do amido por reação enzimática e contém uma superfície externa hidrofílica e uma superfície interna pouco lipofílica. Estes sistemas têm elevado interesse enquanto excipientes farmacêuticos, pois são capazes de formar complexos de inclusão solúveis em água, com muitos fármacos lipofílicos (Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011; Loftsson, T. e Masson, M. 2001).

A estrutura molecular das ciclodextrinas confere-lhes algumas propriedades únicas: apresentam a forma de cone, com uma cavidade central hidrófoba, que proporciona um meio adequado para veicular moléculas apolares e uma superfície externa hidrófila, que lhes confere solubilidade em água (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Másson, M. *et al.*, 1999; Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011; Loftsson, T. e Masson, M. 2001).

As ciclodextrinas naturais mais comuns são a  $\alpha$ -ciclodextrina,  $\beta$ -ciclodextrina e  $\gamma$ -ciclodextrina. As  $\beta$ -ciclodextrina são as que apresentam maior utilidade ao nível farmacêutico, devido à capacidade de complexação com um vasto número de fármacos, ao tamanho da sua cavidade, à sua disponibilidade em elevadas quantidades e ao seu baixo custo. No entanto, alguns estudos demonstraram que as  $\gamma$ -ciclodextrinas são mais eficientes (Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011; Loftsson, T. e Masson, M. 2001; Loftsson, T. e Olafsson, J. H. 1998).

A Figura 8 representa a estrutura química e cónica da  $\beta$ -ciclodextrina (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011; <http://scientiablog.com/2011/11/10/la-noche-que-gollum-atrapo-al-mas-capullo-de-los-antioxidantes/>)

A



**B**

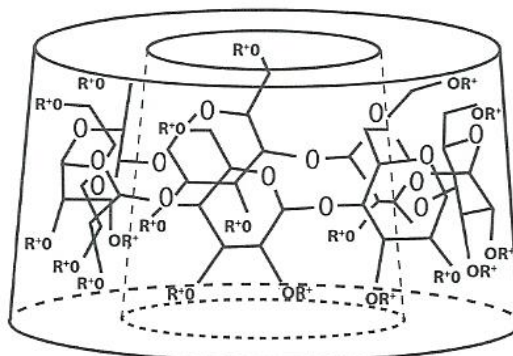


Figura 8:  $\beta$ -ciclodextrina: (A) Estrutura química; (B) Estrutura cônica (adaptado de Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011; <http://scientiablog.com/2011/11/10/la-noche-que-gollum-atrapo-al-mas-capullo-de-los-antioxidantes/>).

As ciclodextrinas têm uma elevada capacidade de formar complexos de inclusão com imensos fármacos, com forma e tamanhos adequados, encapsulando parcial ou totalmente as respectivas moléculas. Em solução aquosa, estes complexos dissociam-se rapidamente ficando as moléculas livres de fármaco em constante equilíbrio com as moléculas que estão ligadas à cavidade da ciclodextrina. Quando a molécula se encontra na cavidade da ciclodextrina, esta é libertada pela quebra do complexo e é substituída, por exemplo, por um lípido cutâneo. Se o complexo estiver próximo de uma membrana biológica, tal como a superfície da pele, a molécula pode ser transferida para a matriz cutânea com a qual apresenta maior afinidade (Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011; Loftsson, T. e Masson, M. 2001; Martins, M. R. e Veiga, F. 2002).

As ciclodextrinas são usadas na indústria farmacêutica para melhorar a estabilidade, a solubilidade e a biodisponibilidade de fármacos. Assim sendo, são usadas com o objetivo de mascarar sabores e odores desagradáveis, reduzir a volatilidade, transformar compostos líquidos em sólidos, isolar fisicamente compostos incompatíveis, aumentar a dissolução, velocidade e biodisponibilidade e libertar de forma controlada os fármacos (Veiga, F. e Figueiras, A. R. 2011). Ao nível da administração cutânea, as ciclodextrinas são usadas para diminuir irritações da pele originadas pela aplicação de uma formulação, aumentar a estabilidade do fármaco num veículo para aplicação cutânea, aumentar a capacidade de transporte de substâncias para

a pele, através de um efeito sinérgico com outros sistemas (por exemplo, lipossomas) e reduzir os efeitos de necrose causados pela aplicação de injeções de mitomicina C no tratamento do cancro (Singh, M. *et al.*, 2002).

A associação de polímeros às ciclodextrinas promove a absorção cutânea de fármacos, tais como (Khalila, S. *et al.*, 2012; Cirri, M. *et al.*, 2012): varfarina- $\beta$ -ciclodextrina e quitosano, que é um método eficaz para melhorar a libertação controlada e penetração cutânea da varfarina; e cetoprofeno usado no tratamento de osteoartrite e artrite reumatoide.

## Capítulo IV – Métodos físicos de promoção da absorção cutânea

O recurso ao uso de compostos ou técnicas de promoção da absorção cutânea de fármacos pode melhorar a permeabilidade das substâncias. No entanto, estes métodos apresentam limitações, nomeadamente no que diz respeito ao transporte de fármacos de elevado peso molecular, fármacos com pouca potência terapêutica e elevadas quantidades de compostos iónicos. Estas limitações podem ser superadas, recorrendo-se a métodos físicos de promoção da absorção cutânea de fármacos. Adicionalmente, o uso destes métodos apresenta ainda as vantagens de diminuir as irritações cutâneas, respostas alérgicas e interações dos fármacos com a pele (Barrie, C. e Timothy, M. 1999; Hadgraft, J. 2004; Daniels, R. 2004; Doukas, A. e Kollias, N. 2004).

Entre os métodos de promoção da absorção cutânea de fármacos temos (Hadgraft, J. 2004; Naik, A. *et al.*, 2000; Doukas, A. e Kollias, N. 2004): a iontoforese, a sonoforese, a eletroporação, as microagulhas, as ondas de pressão, a formação de poros térmicos e os injetores de partículas a jato.

### 4.1 Iontoforese

A iontoforese (Figura 9) é uma técnica não invasiva, que se baseia na aplicação de uma corrente elétrica suave, para melhorar e facilitar a permeação dos fármacos, especialmente os que têm características hidrófilas, através de membranas biológicas até à corrente sanguínea (Silva, J. A. *et al.*, 2010; Daniels, R. 2004; Junginger, H. E. 2002; Kalia, Y. N. *et al.*, 2004; Vianna, D. R. *et al.*, 2010).

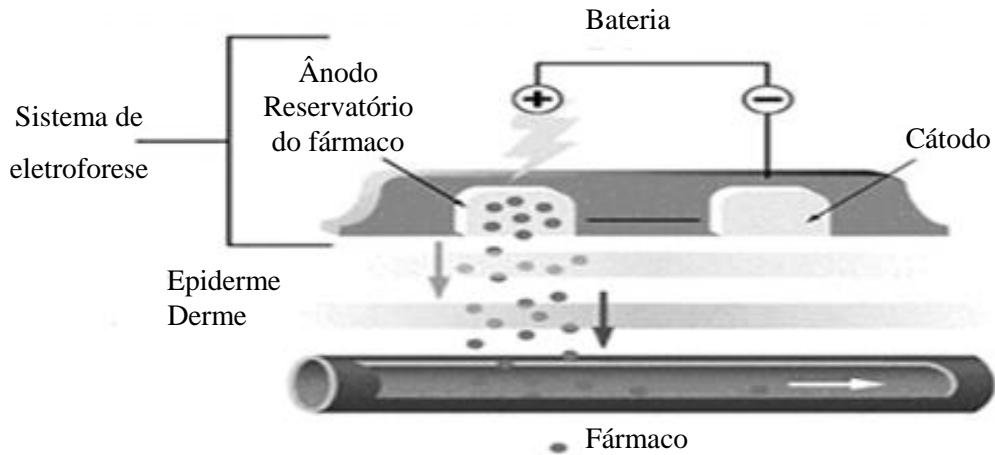


Figura 9: Representação esquemática da técnica da iontoforese, num processo de libertação de um fármaco para a corrente sanguínea (adaptado de Silva, J. A. *et al.*, 2010).

Os sistemas de iontoforese apresentam algumas vantagens, tais como (Naik, A. *et al.*, 2000; Riviere, J. E. e Papich, M. G. 2001; Junginger, H. E. 2002; Kalia, Y. N. *et al.*, 2004): a corrente elétrica aplicada é constante e o fluxo de fármaco é proporcional à intensidade dessa corrente e à área de superfície da pele; comparativamente aos sistemas de libertação transdérmicos convencionais permitem um início mais rápido de ação do fármaco na pele e, quando a corrente elétrica se encontra desligada, as substâncias não passam para a pele. Tem sido demonstrado que é um método eficaz para a administração de fármacos sob a forma ionizada em aplicações dermatológicas, fisioterapia e diagnóstico clínico.

Tem-se verificado então, que os agentes tensoativos não iônicos de éter monohidroxil são eficazes para a administração transdérmica de cloridrato de diltiazem (bloqueador dos canais de cálcio), uma vez que este fármaco sofre metabolismo de primeira passagem, causando distúrbios gastrintestinais. O cloridrato de ranitidina usado em pediatria especialmente nos cuidados intensivos é eficaz na redução de ácido gástrico e pode também ser facilmente conseguido por iontoforese transdérmica. Outros fármacos, tais como cloridrato de terbinafina, apomorfina e acetato de sódio também podem ser usados através de técnicas da iontoforese (Silva, S. *et al.*, 2012; Djabri, A. *et al.*, 2012; Alexander, A. *et al.*, 2012).

Perante estas vantagens, verifica-se que esta técnica é uma boa opção para terapias individualizadas e para promover a absorção cutânea de fármacos. Por outro lado, pode-se recorrer ao uso simultâneo de compostos promotores de absorção cutânea, quando os fluxos moleculares entre o sistema e a pele são inferiores aos desejados (Naik, A. *et al.*, 2000; Riviere, J. E. e Papich, M. G. 2001; Junginger, H. E. 2002; Kalia, Y. N. *et al.*, 2004).

## 4.2 Sonoforese

A sonoforese é um método que utiliza a energia dos ultrassons com o objetivo de aumentar a penetração na pele de substâncias ativas. Quando a pele se encontra exposta aos ultrassons, as ondas propagam-se e causam vários efeitos que facilitam a penetração dos fármacos na pele. Existem dois processos que podem contribuir para a sonoforese: a cavitação e o aquecimento. A cavitação é caracterizada pela formação e subsequente colapso de bolhas de gás no interior das células. Provoca a formação de orifícios nos corneócitos, aumento dos espaços intercelulares e perturbação de lípidos da camada córnea. O aquecimento ocorre pela perda de energia da onda de ultrassons, devido à dispersão e efeitos de absorção. Este aquecimento aumenta a temperatura da pele em vários graus centígrados, a fluidez dos lípidos na camada córnea e a difusão de moléculas através da barreira da pele (Daniels, R. 2004; Naik, A. *et al.*, 2000; Mitragotri, S e Kost, J. 2004).

A Figura 10 ilustra os processos que surgem na sonoforese (Daniels, R. 2004).

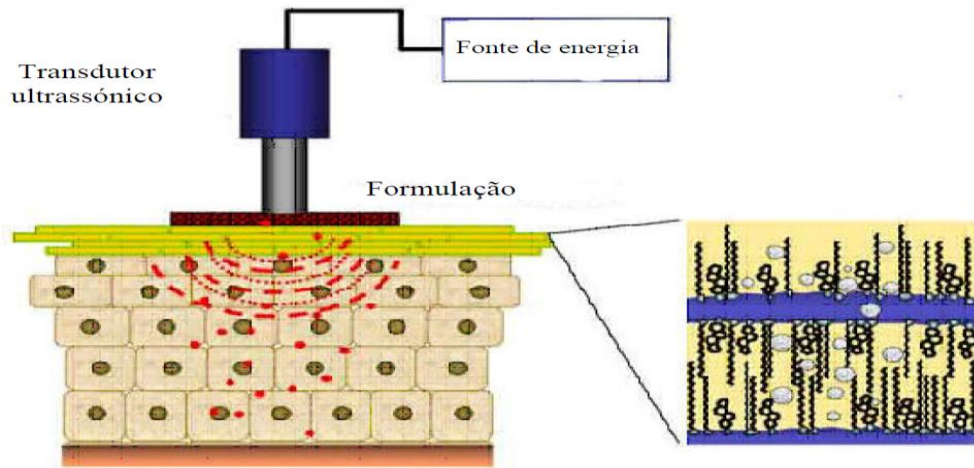


Figura 10: Princípio básico da sonoforese (adaptado de Daniels, R. 2004).

Tem-se verificado que o aumento do transporte transdérmico induzido pelos ultrassons de baixa frequência é mais eficaz do que o induzido pelos ultrassons de elevada frequência. Essa eficácia depende da densidade energética aplicada, da distância entre o transdutor de ultrassons e a pele, da concentração de gás no meio de acoplamento e da geometria do transdutor. Nos últimos anos têm sido realizadas várias investigações sobre a sonoforese de baixa frequência e verificou-se que esta pode ser classificada em sonoforese simultânea e sonoforese de pré-tratamento. A sonoforese simultânea caracteriza-se pela aplicação simultânea do fármaco e dos ultrassons na pele. Este método aumenta o transporte transdérmico, devido à elevada difusão através de alterações estruturais da pele e por convecção induzida pelos ultrassons. Apresenta o inconveniente do paciente ter que usar um dispositivo de ultrassons para a libertação do fármaco (Daniels, R. 2004; Naik, A. *et al.*, 2000; Mitragotri, S e Kost, J. 2004; Schoellhammer, S. M. *et al.*, 2012).

A sonoforese de pré-tratamento é usada para permeabilizar a pele antes da administração do fármaco. A pele encontra-se durante várias horas num estado de elevada permeabilidade, sendo os fármacos administrados durante esse período de tempo. Este método possui a vantagem do paciente não ter que usar um dispositivo de ultrassons (Daniels, R. 2004; Naik, A. *et al.*, 2000; Mitragotri, S e Kost, J. 2004).

### 4.3 Ondas de pressão

As ondas de pressão foram usadas para descrever as radiações de alta pressão geradas por laser e são dos métodos mais recentes usados na promoção da absorção cutânea de fármacos, para aumentar a permeabilidade do estrato córneo, facilitando o transporte de macromoléculas para o interior da pele (Alexander, A. *et al.*, 2012).

Diversos estudos demonstraram que o laser tem sido uma técnica eficaz para o desenvolvimento de métodos de libertação de fármacos, como por exemplo o 5-fluorouracilo (usado no tratamento do cancro, particularmente o cancro da mama e do intestino grosso) e a insulina que reduz os níveis de glicose no sangue durante muitas horas. Esta técnica baseia-se na utilização de material energético que pode produzir radiações de alta pressão, com quantidades limitadas de material energético (Doukas, A. e Kollias, N. 2004; Alexander, A. *et al.*, 2012).

A Figura 11 representa um sistema de libertação transdérmica fundamentado no uso de material energético, na qual se recorre a um sistema constituído por material energético e pelo fármaco, que é libertado através do estrato córneo. O material energético fornece a energia essencial para a geração de uma onda de pressão (A) que vai permear o estrato córneo, permitindo que o fármaco se difunda para a epiderme e a derme (B) (Doukas, A. e Kollias, N. 2004).

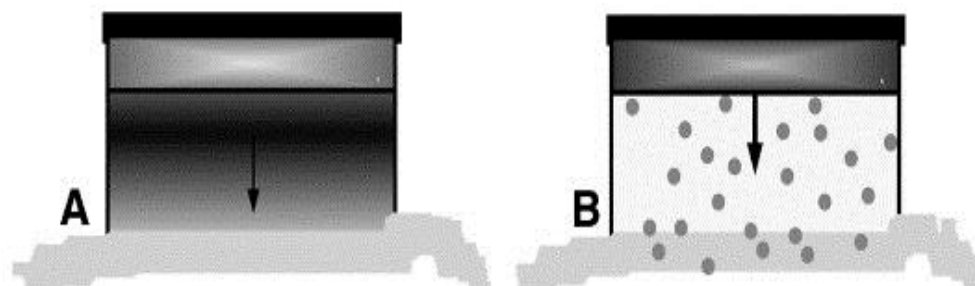


Figura 11: Sistema de libertação transdérmica que utiliza material energético (adaptado de Doukas, A. e Kollias, N. 2004).

A administração transdérmica de fármacos com ondas de pressão apresenta algumas vantagens (Doukas, A. e Kollias, N. 2004):

- A onda de pressão apenas é aplicada por um curto período de tempo, não transporta o fármaco até ao estrato córneo, permeabiliza transitoriamente o estrato córneo e a difusão do fármaco ocorre sob o gradiente de concentração;
- O uso de potenciadores químicos e a alteração das características das ondas de pressão permite controlar a quantidade de fármaco libertado no interior da pele;
- É o único método de libertação transdérmica de fármacos que permite que um número elevado de partículas penetre na epiderme;
- As ondas de pressão podem ser usadas para permearem a membrana plasmática transitoriamente, assim como o invólucro nuclear das células;
- Permitem a libertação de fármacos em diferentes sistemas biológicos;
- A aplicação de uma onda de pressão não provoca dor ou sensação de desconforto ao doente.

Porém, este método apresenta um elevado custo e requer um dispositivo que permite o seu uso em casa (Doukas, A. e Kollias, N. 2004).

#### **4.4 Eletroporação**

A eletroporação baseia-se na aplicação de uma corrente elétrica de alta voltagem na pele, por um período de tempo curto (Daniels, R. 2004; Vianna, D. R. *et al.*, 2010).

A aplicação deste método permite desenvolver espaços de permeabilização da membrana cutânea, produzindo poros hidrófilos nas bicamadas lipídicas intercelulares. Estes poros permitem a passagem de macromoléculas através de um mecanismo de difusão combinado, a eletroforese e a eletrosmose (Daniels, R. 2004; Naik, A. *et al.*, 2000; Vianna, D. R. *et al.*, 2010).

A Figura 12 demonstra o princípio básico da eletroporação (Daniels, R. 2004).

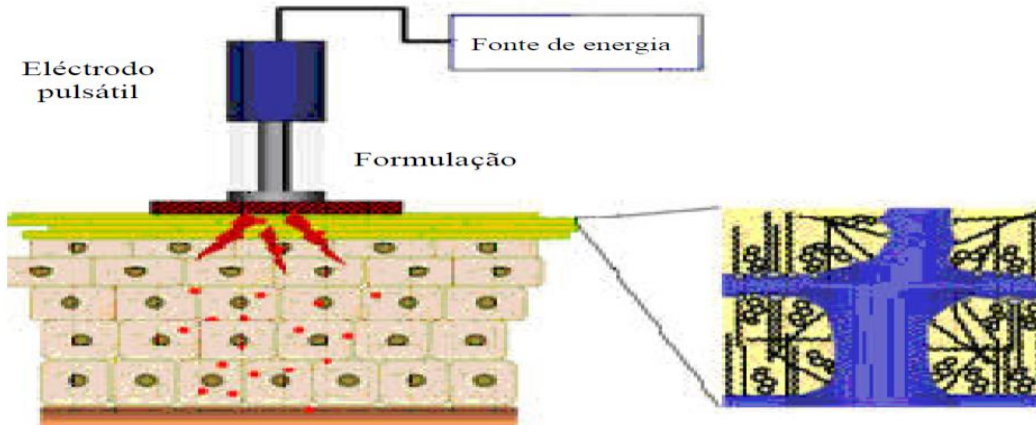


Figura 12: Representação esquemática do princípio básico da eletroporação (adaptado de Daniels, R. 2004).

O fato deste método permitir permear a membrana e, conseqüentemente, permitir a transferência nuclear de ADN, faz com que seja estudado como um meio para melhorar a administração transdérmica de fármacos (Naik, A. *et al.*, 2000).

Estudos *in vitro*, demonstraram que a eletroporação é mais eficaz, ou seja, apresenta níveis de transporte de fármacos mais elevados, do que a iontoforese e a difusão passiva. No entanto, a limitação de dados relativamente à eficiência *in vivo* e estudos toxicológicos na pele fazem com que seu valor clínico ainda não tenha sido estabelecido (Naik, A. *et al.*, 2000). Determinados fármacos quando usados em combinação com a eletroporação alteram a permeabilidade da membrana celular, aumentam a absorção dos fármacos e alteram o seu efeito. Alguns desses fármacos são (Alexander, A. *et al.*, 2012; Vásquez, J. L. *et al.*, 2012): o timolol; os plasmídeos de ADN; e a mitomicina que é usada experimentalmente para o tratamento do cancro da bexiga em pacientes impróprios para cirurgia, verificando-se que a eletroporação melhora a incorporação dos agentes quimioterápicos por permeabilização das membranas celulares o que resulta num aumento da mortalidades das células, melhorando a citotoxicidade da mitocina.

## 4.5 Microagulhas

A libertação de fármacos através de sistemas transdérmicos tem sido recentemente alvo de elevados progressos. Os avanços mais notórios correspondem ao uso de sistemas contendo microagulhas que penetram na pele (Cevc, G. e Vierl, U. 2010). Este método baseia-se na utilização de um dispositivo com diversas agulhas de tamanhos micrométricos, que estão ligadas a depósitos que retém o fármaco que se pretende aplicar na pele. O dispositivo que contém o fármaco é aplicado sobre a superfície cutânea, de modo a que as agulhas perfurem o estrato córneo e a epiderme o suficiente, libertando o fármaco e aumentando a permeabilidade da pele. A sua utilização é simples, indolor, não causa sangramento e apresenta ainda vantagens complementares de fabricação, distribuição e eliminação do fármaco (Silva, J. A. 2010; Daniels, R. 2004).

As microagulhas são uma alternativa à promoção da absorção cutânea de fármacos, penetrando na camada córnea. Permitem administrar eficientemente fármacos, peptídeos, antigénios e ADN na pele, de forma pouco invasiva, criando poros ou caminhos transitórios que permitem o transporte das substâncias, aumentando a sua penetração cutânea (Silva, J. A. 2010; Daniels, R. 2004).

A Figura 13 representa um modelo básico de um dispositivo de libertação de microagulhas (Silva, J. A. 2010; Daniels, R. 2004).

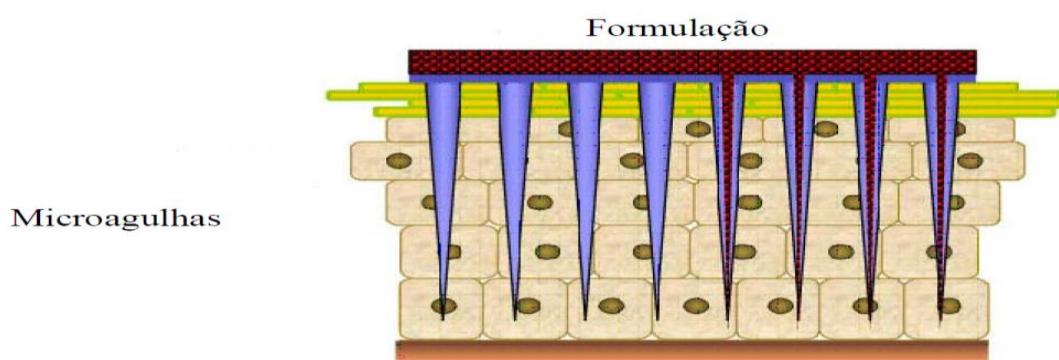


Figura 13: Modelo básico de um dispositivo de administração de fármacos por microagulhas. As agulhas com ou sem centro de canais ocios são aplicadas na superfície da pele, penetrando no

estrato córneo e na epiderme, sem atingir as terminações nervosas da derme superior (adaptado de Silva, J. A. 2010; Daniels, R. 2004).

Este método não apresenta nenhuma limitação relativamente à polaridade e ao peso molecular do fármaco aplicado no sistema transdérmico, existindo portanto alguns fármacos que podem ser aplicados através desta técnica, tais como (Alexander, A. *et al.*, 2012; Hiraishi, Y. *et al.*, 2013): a calcitonina de salmão, fenilefrina, vacinas para a tuberculose, naltrexona e ácido 5-aminolevulínico. Além disso, a fabricação de estruturas pequenas tornou possível, juntamente com elementos microeletrônicos, controlar a velocidade de libertação do fármaco (Daniels, R. 2004).

#### **4.6 Formação de poros térmicos**

A formação de poros térmicos (*thermal poration* ou “microporos”) é outro método que contribui para a permeabilidade cutânea, pois permite a aplicação de impulsos de calor na pele, levando à formação de poros aquosos pequenos na camada córnea. É um método muito idêntico à eletroporação, onde os poros que se formam permitem a difusão dos fármacos na pele, podendo estes exercer um efeito local ou sistémico, independentemente do seu tamanho e das propriedades físico-químicas que apresentam (Prausnitz, M. R. *et al.*, 2004).

A *thermal poration* é uma técnica suave, que não provoca dor e pode ser usada na extração de glucose do líquido intersticial, na administração de vacinas de ADN em veterinária, na promoção da penetração de fármacos anticoncepcionais e permite a libertação controlada de proteínas, hidratos de carbono e péptidos (Prausnitz, M. R. *et al.*, 2004).

Nesta técnica as vacinas ou fármacos são aplicados sobre os poros criados por meio de um adesivo para o tratamento. Porém, através da radiofrequência induzida por

microporos, verifica-se que o pré-tratamento de radiofrequência aumenta significativamente a permeação da granisetrona e do diclofenac em comparação com a difusão passiva através da pele intacta. A radiofrequência é cada vez mais usada em dermatologia estética para o rejuvenescimento da pele (Gratieri, T. *et al.*, 2013; Lakshmanan, S. *et al.*, 2013).

A Figura 14 representa a tecnologia envolvida na aplicação da radiofrequência para extração térmica do estrato córneo (Gratieri, T. *et al.*, 2013).

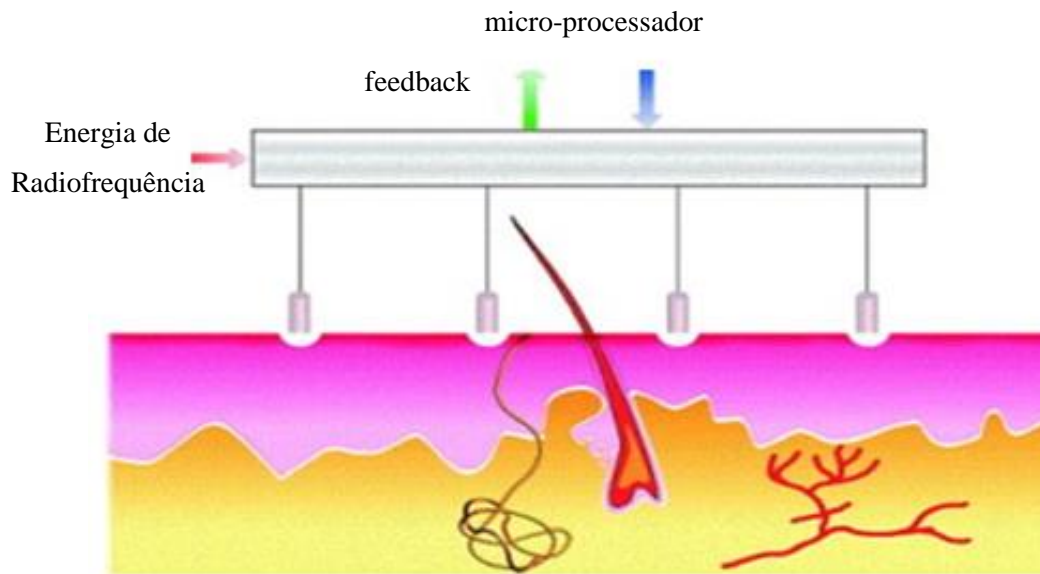


Figura 14: Representação esquemática do princípio da radiofrequência induzida por microporos (adaptado de Gratieri, T. *et al.*, 2013).

#### 4.7 Injetores de partículas a jato

Os injetores de partículas a jato (Figura 15) encontram-se sob a forma de um dispositivo, que fornece partículas sólidas ou gotas de líquido que contém fármaco à pele, a alta velocidade. Esta técnica, ao contrário das injeções tradicionais, permite a libertação do fármaco sem agulha, o que se torna vantajoso, principalmente para as crianças (Prausnitz, M. R. *et al.*, 2004; Gratieri, T. *et al.*, 2013).



Figura 15: Exemplos de dois dispositivos de injetores a jato descartáveis: (a) PenJet<sup>®</sup> e (b) Sumavel<sup>™</sup> DosePro<sup>™</sup> (adaptado de Gratieri, T. *et al.*, 2013).

Através do dispositivo de injetor PenJet<sup>®</sup> podem se administrados medicamentos líquidos e liofilizados e o dispositivo Sumavel<sup>™</sup> permite a administração de sumatriptano (Gratieri, T. *et al.*, 2013).

Comparativamente com os outros métodos apresenta algumas vantagens, tais como (Prausnitz, M. R. *et al.*, 2004): é menos doloroso que a administração com as agulhas convencionais; aumenta a eficácia da terapêutica e a biodisponibilidade do fármaco; permite uma libertação rápida e controlada do fármaco; evita danos na pele ou infeções muitas vezes provocadas pelo uso de agulhas.

Estes injetores de partículas a jato permitem a administração de insulina humana e da hormona de crescimento humana recombinante (Prausnitz, M. R. *et al.*, 2004).

## **Capítulo V – Promotores de absorção: estado da arte e perspectivas**

A administração cutânea de fármacos surgiu com o intuito de ultrapassar as dificuldades associadas às vias de administração mais comumente utilizadas, como a via oral (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Thomas, B. e Finnin, B. 2004).

O estudo da via cutânea tem aumentado nos últimos anos, sendo esta considerada atualmente uma via com elevado potencial para a administração local ou sistêmica de fármacos. No entanto, é preciso ter em mente que a eficácia clínica de um fármaco aplicado topicamente depende das suas propriedades farmacológicas e da biodisponibilidade no seu local de ação (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Thomas, B. e Finnin, B. 2004).

Com efeito, o estudo de novos sistemas de administração cutânea de fármacos tem como objetivo ultrapassar os problemas associados a esta via, designadamente, os que estão associados à função de barreira da pele, a redução das irritações cutâneas e o melhoramento das características estéticas das formulações. O desenvolvimento destes sistemas constitui uma estratégia promissora para veicular diversos tipos de fármacos (hidrofílicos e lipofílicos), estabelecendo assim boas alternativas no que diz respeito às suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, comparativamente aos resultados obtidos após a administração por outras vias (Martins, M. R. e Veiga, F. 2002; Silva, J. A. 2010; Thomas, B. e Finnin, B. 2004).

A baixa permeabilidade cutânea constitui um dos maiores problemas do recurso à administração cutânea, uma vez que as doses de fármaco que podem ser diariamente libertadas através da pele são limitadas (Barry, B. W. 2001). Deste modo, a resolução deste limite de baixa permeabilidade permanece um grande desafio para os tecnologistas.

Nas últimas décadas, tem havido um grande progresso no conhecimento dos mecanismos que regulam a permeação de substâncias através da pele. Este desenvolvimento deve-se à evolução de técnicas biofísicas sofisticadas que monitorizam a permeação cutânea. Foram também desenvolvidos modelos matemáticos que permitem prever a penetração cutânea de fármacos. Estas equações matemáticas permitem uma interpretação quantitativa dos valores obtidos em ensaios de dissolução e descrevem os mecanismos de libertação dos fármacos a partir da forma farmacêutica. Estas técnicas permitem obter novos conhecimentos, tanto ao nível molecular, como ao nível da função de barreira da pele. Deste modo, a penetração dos fármacos aplicados topicamente pode ser modulada. Adicionalmente, podem também ser estudados os mecanismos que regem a penetração dos fármacos na pele (Hadgraft, J. 2004; Costa, P. e Lobo, J. M. 2001).

A segurança e eficácia são aspetos bastante importantes a ser considerados nos promotores de penetração, o que exige um estudo rigoroso de novos métodos para o aperfeiçoamento da permeação. O estrato córneo que era visto como uma estrutura inerte, constitui agora a principal camada responsável pelo controlo da estrutura e função da pele. Estes novos conhecimentos devem ser usados no desenvolvimento e avaliação das técnicas de promoção da absorção (Foldvari, M. 2000; Mitragotri, S. 2004).

Como foi referido no decorrer deste trabalho, existem diversos compostos químicos avaliados como promotores de absorção cutânea de fármacos. No entanto, apenas alguns foram amplamente investigados, podendo desta forma concluir-se que (Ghafourian, T. *et al.*, 2004; Williams, A. C. e Barry, B. W. 2012):

- É difícil escolher um promotor de absorção específico para um determinado fármaco. Os efeitos de um promotor de absorção podem ser exercidos num grupo de fármacos com propriedades físico-químicas idênticas, como por exemplo, coeficientes de partição, peso molecular e solubilidade;

- A permeabilidade da pele dos animais é superior à humana e, por essa razão, a maioria das investigações efetuada em pele de animais pode originar resultados diferentes quando aplicada em humanos;
- A maioria dos promotores estabelece uma relação de complexidade dependente entre a sua concentração e os seus efeitos;
- Os mecanismos de ação dos promotores de absorção são variados, podendo os seus efeitos sobre a pele variar;
- Alguns dos compostos referidos como promotores de absorção podem ser usados em simultâneo na mesma preparação, desempenhando diferentes funções e aumentando a absorção da preparação, sem que esta se deva apenas a um determinado composto;
- Estes compostos apresentam estruturas químicas diferentes e atuam por diversos mecanismos, o que faz com que a sua atividade dependa das propriedades físico-químicas do fármaco. Porém, todos têm em comum o fato de aumentarem a permeabilidade da pele, ao mesmo tempo que originam alguma irritação cutânea.

Nos últimos anos, diversos grupos de investigação de todo o mundo têm estudado o uso de novos sistemas farmacêuticos como alternativas às formas farmacêuticas convencionais, na administração de fármacos. Tendo em conta as vantagens que apresentam (por exemplo, proteção do fármaco contra degradações, melhoria da biodisponibilidade, direcionamento do fármaco para o local alvo da ação terapêutica), estes sistemas têm sido apresentados como sendo bastante promissores. Como exemplos destes novos sistemas temos os lipossomas, as nanoemulsões e as nanopartículas lipídicas (Klang, V. *et al.*, 2013).

Os métodos físicos também têm sido alvo de investigação com o intuito de favorecer a libertação transdérmica de fármacos, aumentando a sua absorção ao nível da pele. Contudo, alguns destes métodos requerem o uso de dispositivos eletrónicos para a administração, o que faz com que os tratamentos sejam dispendiosos (Hadgraft, J. 2004; Naik, A. *et al.*, 2000; Prausnitz; M. R. *et al.*, 2004).

## **Conclusão**

A administração cutânea de fármacos tornou-se importante na terapia moderna, sendo esta a via de eleição para o tratamento de doenças dermatológicas e de algumas doenças sistémicas.

A camada córnea constitui uma barreira eficaz contra as agressões do ambiente externo, sendo responsável pela impermeabilidade da pele. Deste modo, em indivíduos com a pele íntegra, a presença desta camada dificulta a administração cutânea de fármacos. Nos últimos anos, diversas estratégias têm sido desenvolvidas no sentido de ultrapassar este problema, sem alterar a função de barreira da pele conferida pela camada córnea. Para o efeito pode-se recorrer a métodos físicos e químicos para a promoção da absorção cutânea de fármacos na pele.

Os estudos publicados nos últimos anos indicam que o uso de métodos de promoção da absorção dos fármacos através da pele representam uma alternativa eficaz para solucionar o problema.

## Bibliografia

Alam, S. *et al.* (2013). In vivo study of clobetasol propionate loaded nanoemulsion for topical application in psoriasis and atopic dermatitis. *Drug Invention Today*, 5(1), pp. 8-12.

Alexander, A. *et al.* (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164(1), pp. 26-40.

Barata, E. (2002). *Cosméticos – Arte e Ciência*. Lisboa, Lidel.

Barrie, C. e Timothy, M. (1999). Transdermal Penetration Enhancers: Applications, Limitations, and Potencial. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, pp. 955-958.

Barry, B. W. (2001). Is transdermal drug delivery research still important today? *Drug Discovery Today*, 6(19), pp. 967-971.

Brugè, F. *et al.* (2013). Nanostructured lipid carriers loaded with CoQ10: Effect on human dermal fibroblasts under normal and UVA-mediated oxidative conditions. *International Journal of Pharmaceutics*, 455(1-2), pp. 348-356.

Carroll, R. G. (2007). O Tegumento. *In*: Carroll, R. G. (Ed.). *Fisiologia*. Rio de Janeiro, Elsevier, pp. 11-16.

Cevc, G. e Vierl, U. (2010). Nanotechnology and the transdermal route: A state of the art review and critical appraisal. *Journal of Controlled Release*, 141(3), pp. 277-299.

Chorilli, M. *et al.* (2004). Lipossomas em formulações dermocosméticas. *Infarma*, 16(7-8), pp. 75-80.

Cirri, M. *et al.* (2012). Development of a new delivery system consisting in “drug – in cyclodextrin – in nanostructured lipid carriers” for ketoprofen topical delivery. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(1), pp. 46-53.

Clark, R. *et al.* (2007). Tissue Engineering for Cutaneous Wounds. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, pp. 1018- 1029.

Cohen, B. J. e Wood, D. L. (2002). Química, Matéria e Vida. *In*: Cohen, B. J. e Wood, D. L. (Eds.). *O Corpo Humano na Saúde e na Doença*. 9ª Edição. Manole, pp. 17- 23.

Costa, P. e Lobo, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13(2), pp. 123-133.

Cunha, A. *et al.* (2004). *Plantas e Produtos Vegetais em Cosmética e Dermatologia*. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Daniels, R. (2001). Galenic principles of modern skin care products. [Em linha]. Disponível em <<http://www.skin-care-forum.basf.com/en/artikel/haut/galenic-principles-of-modern-skin-care-products/2001/04/15?id=81fb2fb5-f040-4e82-9f6f-8f4b20e9e05f&mode=Detail>>. [Consultado em 22/05/2013].

Daniels, R. (2004). Strategies for Skin Penetration Enhancement. [Em linha]. Disponível em <<http://www.cosmeticweb.co.za/pebble.asp?relid=16774&sec=aes>>. [Consultado em 14/03/2013].

Djabri, A., Guy, R. H. e Delgado-Charro, M. B. (2012). Transdermal iontophoresis of ranitidine: An opportunity in paediatric drug therapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 435(1), pp. 27-32.

Doukas, A. G. e Kollias, N. (2004). Transdermal drug delivery with a pressure wave. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 559-579.

Foldvari, M. (2000). Non-invasive administration of drugs through the skin: challenges in delivery system design. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(12), pp. 417-425.

Ghafourian, T. *et al.* (2004). The effect of penetration enhancers on drug delivery through skin: a QSAR study. *Journal of Controlled Release*, 99(1), pp. 113-125.

Graaff, V. e Manole. (2003). Suporte e Movimento – Sistema Tegumentar. *In: Graaff, V. e Manole (Eds.). Anatomia Humana. 6ª Edição*, pp. 112-113.

Gratieri, T. *et al.* (2013). Next generation intra and transdermal therapeutic systems: Using non and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 50(5), pp. 609-622.

Guyton, A. C. e Hall, J. E. (2006). Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do “Meio Interno”. *In: Guyton, A. C. e Hall, J. E. (Eds.). Tratado de Fisiologia Médica. 11ª Edição*. Saunders Elsevier, p. 4.

Hadgraft, J. (2004). Skin deep. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 58(2), pp. 291-299.

Han, F. *et al.* (2012). Nanostructured lipid carriers (NLC) based topical gel of flurbiprofen: Design, characterization and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 439(1-2), pp. 349-357.

Hansen, J. T. e Lambert, D. R. (2007). *Anatomia Clínica de Netter*. Artmed.

Hiraishi, Y. *et al.* (2013). Performance and characteristics evaluation of a sodium hyaluronate-based microneedle patch for a transcutaneous drug delivery system. *International Journal of Pharmaceutics*, 441(1-2), pp. 570-579.

Honeywell-Nguyen, P. L. e Bouwstra, J. A. (2005). Vesicles as a tool for transdermal and dermal delivery. *Drug Discovery Today: Technologies*, 2(1), pp. 67-74.

Junginger, H. E. (2002). Iontophoretic delivery of apomorphine: from in-vitro modelling to the Parkinson patient. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54, pp. S57–S75.

Kaestli, L. Z. *et al.* (2008). Use of Transdermal Drug Formulations in the Elderly. *Drugs Aging*, 25(4), pp. 269-280.

Kalia, Y. N. *et al.* (2004). Iontophoretic drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 619-658.

Kendall, G. (2013). What is Pharmaceutical Nanoemulsion? [Em linha]. Disponível em <<http://blogs.nottingham.ac.uk/malaysiaknowledgetransfer/2013/06/25/what-is-pharmaceutical-nanoemulsion/>>. [Consultado em 01/07/2013].

Khalila, S. *et al.* (2012). Preparation and evaluation of warfarin- $\beta$ -cyclodextrin loaded chitosan nanoparticles for transdermal delivery. *Carbohydrate Polymers*, 90(3-15), pp. 1244-1253.

Klang, V., Valenta, C. e Matsko, N. B. (2013). Electron microscopy of pharmaceutical systems. *Micron*, 44, pp. 45-74.

Lakshmanan, S. *et al.* (2013). Physical energy for drug delivery; poration, concentration and activation. *Advanced Drug Delivery Reviews*.

Lane, M. E. (2013). Skin penetration enhancers. *International Journal of Pharmaceutics*, 447(1-2), pp. 12-21.

LeBlanc, P. P. *et al.* (1997). *Tratado de Biofarmácia e Farmacocinética*. Instituto Piaget, Ciência e Técnica.

- Loftsson, T. e Masson, M. (2001). Cyclodextrins in topical drug formulations: theory and practice. *International Journal of Pharmaceutics*, 225(1-2), pp. 15-30.
- Loftsson, T. e Olafsson, J. H. (1998). Cyclodextrins: new drug delivery systems in dermatology. *International Journal of Dermatology*, 37, pp. 241-246.
- Lossow, J. F. (1990). Química Básica e Constituintes Químicos da Matéria Viva. In: Lossow, J. F. (Ed.). *Anatomia e Fisiologia Humana*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara, pp. 26-35.
- Lossow, J. F. (1990). Estrutura do Corpo. In: Lossow, J. F. (Ed.). *Anatomia e Fisiologia Humana*. 5ª Edição. Rio de Janeiro, Guanabara, pp. 82-84.
- Martins, M. R. e Veiga, F. (2002). Permeation enhancers in transdermal drug delivery systems: a new application of cyclodextrins. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 38(1), pp. 33-54.
- Másson, M. *et al.* (1999). Cyclodextrins as permeation enhancers: some theoretical evaluations and in vitro testing. *Journal of Controlled Release*, 59(1), pp. 107-118.
- Matos, C. e Moutinho, C. (2011). Lipossomas. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos*. Universidade Fernando Pessoa. Porto, pp. 237-264.
- Menon, G. (2002). New insights into skin structure: scratching the surface. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(Sup. 1), pp. S3-S17.
- Mitragotri, S. (2004). Breaking the skin barrier. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 555-556.

Mitragotri, S. e Kost, J. (2004). Low-frequency sonophoresis: A review. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 56(5), pp. 589-601.

Müller, R. H., Radtke, M. e Wissing, S. A. (2002). Solid lipid nanoparticles (SLN) and nanostructured lipid carriers (NLC) in cosmetic and dermatological preparations. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 54(Sup. 1), pp. S131-S155.

Naik, A., Kalia, Y. N. e Guy, R. H. (2000). Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *Pharmaceutical Science & Technology Today*, 3(9), pp. 318-326.

Nunes, S. e Tamura, B. (2012). Avaliação físico-química e biológica da eficácia de uma água mineral lipossomada na pele. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, 4(1), pp. 17-21.

Oliveira, R. e Santos, D. (2011). Sistemas Transdérmicos. In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos*. Universidade Fernando Pessoa. Porto, pp. 151-165.

PharmaSol. [Em linha]. Disponível em <<http://www.pharmasole3-berlin.de/lipidnano.php3>>. [Consultado em 06/06/2013].

Pimentel, L. F. *et al.* (2007). Nanotecnologia farmacêutica aplicada ao tratamento da malária. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 43(4), pp. 503-514.

Prausnitz, M. R., Mitragotri, S. e Langer, R. (2004). Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3, pp. 115-124.

Prista, L. N., Alves, A. e Morgado, R. (1995). *Tecnologia Farmacêutica I Volume*. 4ª Edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian.

Prista, L. N. *et al.* (2008). Administração de Medicamentos. *In*: Prista, L. N. (Ed.). *Tecnologia Farmacêutica I Volume*. 7ª Edição. Lisboa, Fundação Calouste Gulbenkian, pp. 63-99.

Riviere, J. e Papich, M. (2001). Potential and problems of developing transdermal patches for veterinary applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 50(3), pp. 175-203.

Saltão, R. e Veiga, F. (2001). Ciclodextrinas em novos sistemas terapêuticos. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 37(1), pp. 1-17.

Schoellhammer, C. M. *et al.* (2012). Rapid skin permeabilization by the simultaneous application of dual-frequency, high-intensity ultrasound. *Journal of Controlled Release*, 163(2), pp. 154-160.

SCIENTIA. [Em linha]. Disponível em <<http://scientiablog.com/2011/11/10/la-noche-que-gollum-atrapo-al-mas-capullo-de-los-antioxidantes/>>. [Consultado em 11/06/2013].

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2003). A Base Química da Vida. *In*: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (Eds.). *Anatomia & Fisiologia*. 6ª Edição. Loures, Lusociência, pp. 28-54.

Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (2003). Sistema Tegumentar. *In*: Seeley, R. R., Stephens, T. D. e Tate, P. (Eds.). *Anatomia & Fisiologia*. 6ª Edição. Loures, Lusociência, pp. 150-168.

Silva, A. C. *et al.* (2011). Nanopartículas Lipídicas. *In*: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). *Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos*. Universidade Fernando Pessoa. Porto, pp. 297-324.

Silva, J. A. *et al.* (2010). Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 31(3), pp. 125-131.

Silva, S. *et al.* (2012). A combination of nonionic surfactants and iontophoresis to enhance the transdermal drug delivery of ondansetron HCl and diltiazem HCl. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 80(3), pp. 663-673.

Simões, S., Ribeiro, H. M. e Almeida, A. J. (2011). Micro e Nanoemulsões. *In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos*. Universidade Fernando Pessoa. Porto, pp. 271-295.

Singh, M., Sharma, R. e Banerjee, U. C. (2002). Biotechnological applications of cyclodextrins. *Biotechnology Advances*, 20(5-6), pp. 341-359.

Srisuk, P. *et al.* (2012). Physico-chemical characteristics of methotrexate-entrapped oleic acid-containing deformable liposomes for *in vitro* transepidermal delivery targeting psoriasis treatment. *International Journal of Pharmaceutics*, 427(2), pp. 426-434.

Tanrıverdi, S. T. e Özer, Ö. (2013). Novel topical formulations of Terbinafine-HCl for treatment of onychomycosis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48(4-5), pp. 628-636.

Thomas, B. J. e Finnin, B. C. (2004). The transdermal revolution. *Drug Discovery Today*, 9, pp. 697-703.

Vásquez, J. L., Gehl, J. e Hermann, G. G. (2012). Electroporation enhances mitomycin C cytotoxicity on T24 bladder cancer cell line: A potential improvement of intravesical chemotherapy in bladder cancer. *Bioelectrochemistry*, 88, pp. 127-133.

Veiga, F. e Figueiras, A. R. (2011). Libertação modificada por inclusão do fármaco em ciclodextrinas. *In: Souto, E. B. e Lopes, C. M. (Eds.). Novas Formas Farmacêuticas Para Administração de Fármacos.* Universidade Fernando Pessoa. Porto, pp. 347-370.

Vianna, D. R., Silva, B. V. e Hamerski, L. (2010). Electroporation and iontophoretic for drug delivery across the skin. *Revista Virtual de Química*, 2(4), pp. 271-279.

Williams, A. C. e Barry, B. W. (2012). Penetration enhancers. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64, pp. 128-137.

Wong, D. *et al.* (2009). Skin tissue engineering. [Em linha]. Disponível em <<http://www.stembook.org/node/586>>. [Consultado em 07/01/2013].

Yamashita, F. e Hashida, M. (2003). Mechanistic and empirical modeling of skin permeation of drugs. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(9), pp. 1185-1199.

Zatz, J. (1993). *Skin Permeation – Fundamentals and Application.* Wheaton, Allured Publishing Corporation.