

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS PARA APLICAÇÃO NA PELE: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Data de aceite: 02/10/2023

Jordanna di Paula dos Santos Sousa

Universidade Federal do Piauí

Teresina - PI

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9320-5907>

Moema Silva Reis

Universidade Federal do Piauí

Teresina – PI

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2432-6182>

Rafael Pires Veloso

Universidade Federal do Piauí

Teresina – PI

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5515-6956>

Ivana Pereira Santos Carvalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/3367820885169851>

André Luís Menezes Carvalho

Programa de pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Piauí, Teresina, Piauí.

<http://lattes.cnpq.br/6874869711888371>

RESUMO: O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias. O presente estudo tem como objetivo abordar, por meio de uma revisão integrativa, os sistemas transdérmicos mais utilizados e quais as patologias que mais utilizam essas formulações. Os dados foram obtidos por meio de uma busca nas bases de dados (MEDLINE/PubMed®), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e Scisearch (Elsevier) via portal CAPES, utilizando os seguintes descritores, (Drug Administration Routes) AND (Transdermal delivery) AND (Pathology). Nos artigos pesquisados as matrizes utilizadas para a entrega das drogas, variaram desde etossomas, transetossomas, nanopartículas lipídicas, nanogel, microagulhas usadas isolada ou combinadas, tendo como estratégia melhorar a administração e aumentar a liberação do fármaco. A tecnologia dos sistemas transdérmicos estudados atualmente usam métodos que

umentam a permeabilidade dos fármacos através da pele, e a aplicação destes sistemas no tratamento de diversas patologias se torna uma alternativa para melhorar a efetividade terapêutica.

PALAVRAS-CHAVES: Formulações transdérmica, pele; administração cutânea, patologia

TOPICAL AND TRANSDERMAL SYSTEMS FOR APPLICATION ON THE SKIN: AN INTEGRATIVE REVIEW

ABSTRACT: The development of transdermal formulations is an interesting strategy for the transport of different classes of drugs, both hydrophilic and lipophilic, representing an alternative to overcome aspects related to the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of several drugs when used by other routes. The present study aims to address, through a literature review, the most used transdermal systems and which pathologies use these formulations most. Data were obtained through a search in the databases (MEDLINE/PubMed®), VHL (Virtual Health Library) and Science Direct (Elsevier) via the CAPES portal, using the following descriptors, (Drug Administration Routes) AND (Transdermal delivery) AND (Pathology). In the researched articles, the matrices used for drug delivery ranged from ethosomas, transetosomes, lipid nanoparticles, nanogel, microneedles used alone or in combination, with the strategy of improving administration and increasing drug release. The technology of transdermal systems currently studied uses methods that increase the permeability of drugs through the skin, and the application of these systems in the treatment of various pathologies becomes an alternative to improve therapeutic effectiveness.

KEYWORDS: Transdermal formulations, skin; cutaneous administration, pathology

1 | INTRODUÇÃO

A pele desenvolve um papel importante na manutenção da homeostase corporal, funcionando como barreira de proteção e como alternativa para administração de fármacos para tratar diferentes patologias. Este é um órgão composto a partir da união de várias células, que funcionam de forma harmoniosa, e está dividido em três camadas tegumentares, que são a derme, a epiderme e hipoderme possuindo estruturas anexas, como unhas, pêlos e glândulas (Figura 1) (RABEH & GONÇALVES, 2018).

Atualmente, os transdérmicos são um sistema bem aceito como uma forma de conseguir a liberação de medicamentos para o sistema circulatório através da pele. O desenvolvimento de formulações transdérmicas é uma estratégia interessante para o transporte de diversas classes de fármacos, tanto hidrofílicos quanto lipofílicos, representando uma alternativa para superar aspectos relacionados às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas de diversos medicamentos quando utilizados por outras vias. A administração transdérmica de medicamentos surgiu como uma alternativa eficaz à administração oral e administração intravenosa por causa de sua menor invasão, baixa taxa de rejeição e excelente facilidade de administração (LI et al., 2021).

A via de administração transdérmica aumenta a eficácia terapêutica e assim otimiza e

aprimora o tratamento de determinadas patologias. Esta via permite a liberação do fármaco a nível sistémico e, deste modo, verifica-se que a pele não é o órgão alvo. A absorção percutânea de fármacos é de extrema importância na via transdérmica uma vez estes têm de ser absorvidos de forma adequada e ter a capacidade de manter os níveis terapêuticos sistémicos uniformes, durante todo o tempo de utilização (AULTON; TAYLOR, 2016).

Fármacos para serem administrados por via transdérmica devem respeitar propriedades físico químicas, obedecendo alguns parâmetros. Peso molecular \leq a 400 Daltons ; Coeficiente de partição (logP) entre 1,0 e 4,0; Ponto de fusão inferior a 200°C; Coeficiente de permeabilidade cutânea $> 5 \times 10^{-4}$ cm/hora; Baixa dosagem (\leq 10 mg/dia); Tempo de meia vida \leq 10 horas (SHARMA et al., 2012).

Essa via se torna uma alternativa promissora, possui inúmeros benefícios, pois evita fatores que afetam a absorção gastrointestinal de drogas, como pH, atividade enzimática e interações fármaco-alimentos, e contorna o metabolismo hepático. Além disso, a administração transdérmica reduz a dose necessária e a frequência do tratamento e garante a liberação sustentada, com flutuações mínimas no nível plasmático da droga, que é benéfico durante a terapia de diversas patologias (SALEM et al., 2020).

No entanto, o estrato córneo, a barreira mais resistente a drogas, limita a biodisponibilidade de medicamentos transdérmicos. Muitas abordagens têm sido exploradas para combater as resistências da pele para garantir a administração transdérmica bem-sucedida de medicamentos, incluindo o uso de carreadores nanoestruturados. Nesse contexto, o presente estudo tem como objetivo abordar os sistemas transdérmicos mais utilizados e quais as patologias que mais utilizam essas formulações.

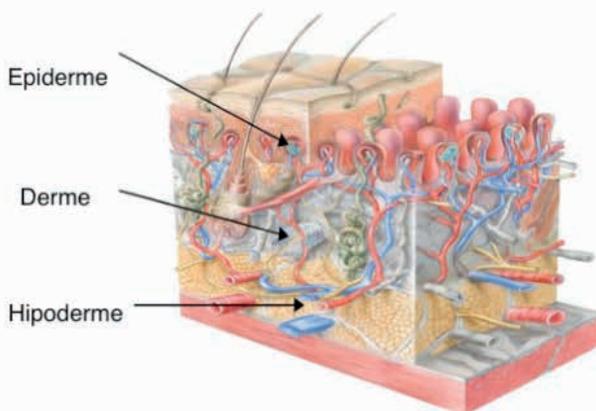


Figura 1. Corte com as camadas da pele
Autor: adaptado de Carvalho, A.L.M,2007

2 | METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão integrativa. Para Torraço (2005), uma revisão integrativa pode sintetizar e avaliar o conhecimento atual de um tópico para assim fornece novos insights sobre ele. Os autores Whittemore e Knafl (2005) classificam a revisão integrativa como a mais ampla abordagem metodológica referente às revisões, pois permite dessa forma a inclusão de estudos experimentais e não-experimentais para uma compreensão completa de um fenômeno analisado. E assim é possível combinar também dados da literatura teórica e empírica, além de incorporar um vasto leque de propósitos, como por exemplo a definição de conceitos, revisão de teorias e evidências, e análise de problemas metodológicos de um tópico particular.

Foram realizadas buscas nas bases de dados (MEDLINE/PubMed®), BVS (Biblioteca Virtual de Saúde) e Science Direct (Elsevier) via portal CAPES, nos meses de maio a julho de 2023.

O direcionamento da pesquisa foi dado pela elaboração da questão norteadora foco do objetivo que teve como interesse verificar quais os sistemas de formulações de administração cutânea mais utilizadas e quais patologias que mais utilizam dessas formulações. Para a elaboração da questão utilizou-se o critério do formato PICOT, onde P- é população/problema (Formulações uso cutânea); I- interesse/ área de intervenção (Sistemas tópicos e Transdérmico); C- comparação ou controle; O - obter resultados ou desfecho (Tipos de patologias); T- tempo (Tempo de estudo).

Nas base de dados foram feitos os cruzamentos dos descritores, (Drug Administration Routes) AND (Transdermal delivery) AND (Pathology).

Os critérios de inclusão da pesquisa foram artigos completos, escritos em inglês, espanhol e português, artigos que abordaram sistemas transdérmicos, sem recorte temporal. A exclusão foi feita de material não científico, teses, dissertações, artigos repetidos, artigos de revisão e incompletos e que não se relacione com a temática proposta.

3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao se utilizar os descritores nas três bases de dados encontrou no total 55 artigos (Figura 2), que após um processo de filtragem utilizando os critérios de inclusão e exclusão citados anteriormente, o resultado final de 13 artigos selecionados (Tabela 1).

Identificação dos estudos via base de dados e registros

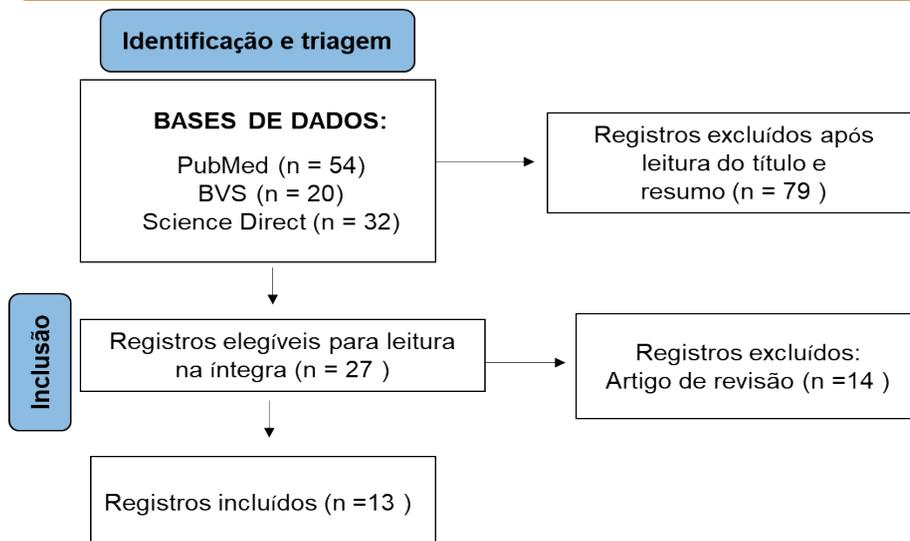


Figura 2. Histograma de seleção dos artigos

Fonte: Fluxograma de triagem. (Page *et al.*, 2021)

Título do Artigo	Base de Dados	Principais Resultados	Referência
Topical Delivery of Curcumin by Choline-Calix[4]arene-Based Nanohydrogel Improves Its Therapeutic Effect on a Psoriasis Mouse Model	Medline/ Pubmed	O nanohidrogel, devido às suas propriedades físico-químicas e mecânicas, aumenta a solubilidade em água do fármaco, preserva a curcumina da rápida degradação e facilita a administração e penetração local na pele.	Filippone, <i>et al.</i> , 2020
Transdermal Delivery of Adipocyte Phospholipase A2 siRNA using Microneedles to Treat Thyroid Associated Ophthalmopathy-Related Proptosis	Medline/ Pubmed	Os resultados mostraram que o siRNAm do fosfolipase A2 de adipócitos foi regulado no tecido adiposo orbitário de pacientes do estudo.	Liu, <i>et al.</i> , 2021
Microneedle array patches for sustained delivery of fluphenazine: A micron scale approach for the management of schizophrenia	SCIENCE DIRECT	A entrega de longa duração, fácil de usar, indolor e conveniente para a flufenazina. A redução da frequência de dosagem e o uso de métodos menos invasivos de administração de medicamentos podem aumentar a adesão e promover resultados terapêuticos positivos	Abu, <i>et al.</i> , 2023

<p>Ex Vivo Evaluation of Ethosomes and Transethosomes Applied on Human Skin: A Comparative Study</p>	<p>Medline/ Pubmed</p>	<p>Etosomas e transethosomas à base de fosfatidilcolina com olissorbato 80 como ativador de borda para entrega, onde todas as vesículas conseguiram penetrar na pele, mantendo sua integridade estrutural</p>	<p>Esposito, et al., 2022</p>
<p>Topical Administration of Melatonin-Loaded Extracellular Vesicle-Mimetic Nanovesicles Improves 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis</p>	<p>Medline/ Pubmed</p>	<p>Nanopartículas extracelulares miméticas com vesícula carregada de melatonina (MelaOs NVs) mostraram um efeito supressor superior em comparação com uma concentração equivalente de melatonina livre. Tratamento de um modelo de camundongo do tipo AD induzido por 2,4-dinitrofluorobenzeno (DNFB) com MelaOs NVs melhoraram a DA suprimindo a inflamação local, a infiltração mastocitária e a fibrose.</p>	<p>Kim, et al., 2021</p>
<p>Design, characterization and comparison of transdermal delivery of colchicine via borneol-chemically-modified and borneol-physically-modified ethosome</p>	<p>Medline/ Pubmed</p>	<p>O etossoma de colchicina química e fisicamente modificado com fosfoetanolamina de borneol-dioleoil e Borneol respectivamente melhorou a penetração, farmacocinética e farmacodinâmica</p>	<p>Zhang Y. et al. 2019</p>
<p>High Efficacy Combined Microneedles Array with Methotrexate Nanocrystals for Effective Anti-Rheumatoid Arthritis</p>	<p>BVS</p>	<p>Nanocristais de Metotrexato preparado pelo método de precipitação reversa com solvente encapsulado em microagulhas que apresenta melhora na penetração e liberação do fármaco</p>	<p>Wei, et al. 2022</p>
<p>Glimepiride-Loaded Nanoemulgel; Development, In Vitro Characterization, Ex Vivo Permeation and In Vivo Antidiabetic Evaluation</p>	<p>Medline/ Pubmed</p>	<p>O sistema GMP nanoemulgel teve solubilidade aumentada e melhorou a permeação da pele in vitro e melhorou a atividade hipoglicemiante em comparação com o GMP puro</p>	<p>Razzaq, et al. 2021</p>
<p>Paeonol-Loaded Ethosomes as Transdermal Delivery Carriers: Design, Preparation and Evaluation</p>	<p>Medline/ Pubmed</p>	<p>Quantidade de penetração cumulativa (Qn) de paeonol de etossomas (138,58 ± 9,60 µg/cm²) era significativamente maior que a da solução hidroetanólica a 25% (83,02 ± 10,30 µg/cm²) às 24h</p>	<p>Hongdan et al., 2018</p>

Ethosomal Gel for Improving Transdermal Delivery of Thymosin β -4	Medline/ Pubmed	A quantidade de droga liberada do gel etossômico dentro de 5 horas foi 1,67 vezes maior do estudo de liberação in vitro do gel T- β 4, e o tempo de cicatrização da ferida do grupo gel etossômico foi menor.	Fu <i>et al.</i> 2019
Activity of Amphotericin B-Loaded Chitosan Nanoparticles against Experimental Cutaneous Leishmaniasis	Medline/ Pubmed	Nanopartículas de quitosana carregadas positivamente com tripolifosfato de sódio e carregadas negativamente com sulfato de dextrana incorporada com Anfotericina B possui características biodegradáveis e biocompatíveis e atividade contra a Leishmaniose quando comparada a forma livre, porém com menor toxicidade.	Riezk, et al. 2020
Flurbiprofen loaded ethosomes - transdermal delivery of anti-inflammatory effect in rat model	Medline/ Pubmed	Etossomos contendo flurbiprofeno poderia ser capaz de reduzir a irritação e melhorar a aceitabilidade do paciente	Paliwal, <i>et al.</i> , 2023
Transdermal permeability of triamcinolone acetone lipid nanoparticles	Medline/ Pubmed	Penetração 40 vezes maior que formulação convencional	Qin et al.,2019

Quadro 1. Publicações selecionadas para compor a revisão. Brasil, 2023.

3.1 Sistemas transdérmicos no tratamento de patologias

Alguns estudos têm concentrado esforços em encontrar novos sistemas transdérmicos para administração de princípios ativos, devido às vantagens que apresentam e a busca cada vez mais eficaz e segura para o transporte de fármacos através da via transdérmica. A tecnologia dos sistemas transdérmicos estudados atualmente usam métodos que aumentam a permeabilidade dos fármacos através da pele, e a aplicação destes sistemas no tratamento de diversas patologias se torna uma alternativa para melhorar a efetividade terapêutica.

A pele um órgão vital com funções que vai além do revestimento que exerce sobre o corpo humano, constitui um potencial via para a administração de fármacos. Sendo assim, por possuir uma estrutura complexa, tornou-se necessário desenvolver formulações que são essencialmente ao tratamento de infecções cutâneas localizadas, destinadas a aplicação tópica ou transdérmica (BRAS, 2016).

Os sistemas de administração transdérmica de fármacos, ou sistemas terapêuticos

transdérmicos, são designados como formas farmacêuticas multilamelares e que possibilitam a liberação controlada através da pele, do(s) fármaco(s) neles contidos. Para tanto, a sua incorporação nestas formas farmacêuticas faz com que estes apresentem uma velocidade de absorção sistêmica constante e prolongada, tendo como consequência a permanência dos seus efeitos terapêuticos por longos períodos de tempo (COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, 2014).

Nos artigos pesquisados as matrizes utilizadas para a entrega das drogas, variaram desde etossomas, transetossomas, nanopartículas lipídicas, nanogel, microagulhas usadas isolada ou combinadas, formuladas com ativos como gomas, mucilagem que tinham como objetivo melhorar a administração e aumentar a liberação do fármaco.

Considerando o estudo com os etossomas e transetossomas, que são formas farmacêuticas que podem penetrar na pele e manter sua integridade estrutural, tendo ainda a capacidade de penetração das vesículas influenciada pelas suas características físico-química a concentração de fosfatidilcolina (PC) um dos fármacos utilizados tem um efeito crucial sobre os diâmetros médios das vesículas, que são maiores no caso de vesículas multilamelares e oligolamelares em relação às unilamelares, o aumento dos diâmetros médios das vesículas sob um aumento na concentração de PC sendo isso previamente observado por diferentes autores (ESPOSITO et al, 2022; FERRARA, 2022; PENG, 2012).

O estudo do Zhang (2019) comparou etossomas de colchicina, modificado tanto fisicamente como quimicamente com borneol. E o resultado mostrou que o tratamento com o etossoma modificado quimicamente apresenta vantagens, uma vez que o sistema modificado quimicamente apresenta uma distribuição mais estável na superfície do nanocarreador. Essa vantagem é justificada pela melhor estabilidade, menor citotoxicidade, maiores concentrações plasmáticas para o tratamento da gota, comparado com a forma livre.

As vantagens do etossomas que contém um elevado conteúdo em etanol, que fluidifica por um lado os lipídeos, por outro, os lipídios das bicamadas lipídicas da camada córnea, e permite dessa forma uma penetração destas vesículas deformáveis (BARRY, 2001). O estudo de Hongdanet *et al.*(2018). mostra o uso de paeonol, um fármaco isolado da raiz da *Paeonia suffruticosa* com ação anti-inflamatória, em matriz etossoma, sendo efetiva o transporte da droga através do estrato córneo, aumentando a solubilidade e estabilidade. Obtendo uma quantidade de penetração cumulativa (Qn) de paeonol de etossomas ($138,58 \pm 9,60 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) maior que a da solução hidroetanólica a 25% ($83,02 \pm 10,30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) após 24h, mostrando que os etossomas apresentaram ótimas propriedades, boa permeabilidade e estabilidade aceitável, o que torna os etossomas uma rota prospectiva para paeonol (HONGDAN *et al.*,2018).

Os etossomas também possuem a capacidade de aumentar a fluidez da membrana celular e reduzir a densidade da membrana epidérmica para permitir a passagem de drogas macromoleculares através do estrato córneo. Isso pode ser observado no estudo de Fu

et al.(2018), em que utiliza timosina (fármaco proteico macromolecular com potencial para desenvolvimento na reparação de ferida), que possui baixa permeabilidade e grande peso molecular. A escolha da matriz etossoma com timosina promoveu melhorias nas propriedades físico-químicas. A quantidade de droga liberada do gel etossômico dentro de 5 horas foi 1,67 vezes maior do estudo de liberação *in vitro* do gel T-β4, e o tempo de cicatrização da ferida do grupo gel etossômico foi menor.

Outro estudo realizado com etossomos foi realizado por Paliwal *et al.*, (2020), onde foi demonstrado que os etossomos carregados com flurbiprofeno proporcionaram melhor fluxo em relação às outras formulações relatadas e também proporcionaram maior deposição cutânea, qualificando seu uso como carreador de escolha na liberação dérmica e transdérmica. O estudo também revelou que a formulação etossômica tem sido relatada como não irritante e bem tolerada *in vivo*. A liberação do fármaco pelos etossomos foi significativamente influenciada por variações nas concentrações de lipídios e etanol nas formulações. Assim, o estudo geral concluiu que esta abordagem etossômica oferece um novo sistema de liberação para a entrega sustentada e direcionada de flurbiprofeno.

Outra matriz bastante utilizada para liberação controlada de fármacos pela via transdérmica é o nanogel. Um tipo de nanomaterial constituído por cadeias poliméricas hidrofílicas ou anfifílicas cujo seu objetivo é transportar drogas, ou se ligar em moléculas biologicamente ativas (KABANOV; VINOGRADOV, 2009). Sua obtenção pode ser feita através de polímeros sintéticos ou naturais por causa da capacidade de serem biodegradáveis, biocompatíveis e de sua atoxicidade, evitando assim a acumulação em órgãos e tecidos, e não ocasionando nenhum prejuízo para a saúde humana. (SONI; YADAV, 2016; YADAV; HALABI; ALSALLOUM, 2017).

A vantagem de utilizar nanogel para incorporação de fármacos para uso pela via transdérmica é que ele proporciona uma baixa na frequência de doses, bem como a diminuição de efeitos adversos e desconfortos, ocasionados por medicamentos produzidos em outras formas farmacêuticas sejam comprimidos, xaropes, pastilhas entre outros que são de uso convencional e passam pelo metabolismo de primeira passagem (RIBEIRO, 2016). No estudo realizado por Razzaq *et al.* (2021), a entrega transdérmica de glimepirida (GMP) como alternativa a uma abordagem oral para tratar diabetes sana limitações de baixa solubilidade e permeação da droga. No estudo foi formulado o sistema Glimeperida nanoemulgel em combinação com óleo de cravo (responsável por carregar o fármaco e mantê-lo em estado dissolvido no sistema de nanoemulsão indiretamente, promovendo maior solubilidade), obtendo resultados de estabilidade e aumento na permeação de GMP ao longo do tempo. Os resultados mostraram que as nanoformulações carregadas com GMP apresentaram permeação superior quando comparadas ao óleo de cravo-da-índia GMP e ao GMP suspensão aquosa.

Os nanogéis poliméricos (nanopartículas de hidrogel) com características estímulo-responsivas têm mostrado grande potencial em diversas áreas biomédicas, de engenharia

de tecidos e farmacêuticas. É principalmente por causa de seu pequeno tamanho, biocompatibilidade, biodegradabilidade, capacidade de entrega de drogas desencadeada por estímulos, alta capacidade de carga útil e funcionalidade personalizada (Bhaladhare & Bhattacharjee, 2023). No estudo realizado por Filippone *et al.*, (2020), foi investigado o sistema de liberação de fármacos nanohidrogel na pele construído por um macrociclo de calix[4]areno. Foi observado que o nanohidrogel formado pelos micelares de colina-calix[4]areno e curcumina não exibiu toxicidade significativa e efeito antipsoriásico efetivo em um modelo de psoríase induzida por imiquimode, reduzindo o processo pró-inflamatório. Também foi evidenciado que a curcumina manteve sua atividade anti-inflamatória quando aprisionado no hidrogel à base de calixareno e que o nanohidrogel teve a capacidade de solubilizar e preservar o curcumina da rápida degradação. Dentre as nanoformulações, os hidrogéis oferecem as vantagens de melhorar a hidratação da pele e proporcionar permanência prolongada na área da pele afetada, liberação prolongada e sustentada do fármaco com consequente redução da dose e frequência de administração.

A tecnologia de liberação transdérmica por microagulha representa um novo tipo de método de liberação de fármacos baseado na pesquisa da tecnologia de processamento de sistemas mecânicos microeletrônicos (MEMS) e tecnologia de promoção de penetração percutânea. A liberação transdérmica de fármacos por microagulha utiliza um arranjo de microagulhas de tamanho micrométrico para atuar na superfície da pele e a punção do estrato córneo produz centenas de milhares de pequenos orifícios, promovendo a penetração percutânea de fármacos. Tem as vantagens de controle preciso da posição e profundidade de penetração, poupando dose e punção indolor (WAGHULE *et al.*, 2019).

Uma maneira de superar as barreiras cutâneas e promover a entrega transdérmica de ácidos nucleicos é adotar a tecnologia de microagulhas. Atualmente, há muitos estudos sobre o uso de microagulhas para liberação de ácidos nucleicos (Pearton *et al.*, 2012). Essa tecnologia foi observada no estudo Liu *et al.*, (2021), onde foi avaliado a eficiência de dois tipos de microagulhas na liberação de RNAs para silenciamento de fosfolipase A2 de adipócitos. Os resultados mostraram que o siRNAm do fosfolipase A2 de adipócitos foi regulado no tecido adiposo orbitário de pacientes do estudo. O silêncio de fosfolipase A2 de adipócitos por siRNA pode reduzir o acúmulo de lipídios em linhagens celulares de adipócitos humanos e de camundongos. Este estudo fornece a base para a entrega de siRNA direcionada usando microagulhas.

O estudo do arranjo de microagulhas para liberação de fármaco também foi realizada na pesquisa de Abu Ershaid *et al.*, (2023), neste estudo a entrega de longa duração, fácil de usar, indolor e conveniente do fármaco flufenazina foi observada para o manejo da esquizofrenia. Foi constatado também que a redução da frequência de dosagem e o uso de métodos menos invasivos de administração de medicamentos podem aumentar a adesão e promover resultados terapêuticos positivos no tratamento da doença. Este estudo demonstra a capacidade e adaptabilidade da tecnologia de uso de microagulhas

em transportar moléculas hidrofóbicas da pele para a circulação sistêmica.

O sistema de microagulhas associados a nanocristais de metotrexato apresenta característica suficiente para penetrar na pele e liberar a droga com sucesso, sendo dessa forma uma abordagem eficaz para o tratamento da Artrite reumatoide. Os Nanocristais podem superar os problemas de solubilidade e biodisponibilidade de ingredientes farmacêuticos ativos pouco solúveis, aumentando a taxa de dissolução e aumentando a solubilidade supersaturada (WEI, 2022).

A nanociência e a nanotecnologia, definidas como o estudo e a aplicação tecnológica de moléculas e estruturas na escala nanométrica, respectivamente, estão sendo extensivamente pesquisadas na área da nanomedicina devido à possibilidade de explorar e desenvolver nanoestruturas com propriedades desejáveis para aplicações terapêuticas (Bayda *et al.*, 2020). Os sistemas de administração controlada de fármacos nanoestruturados, destacando-se as nanopartículas, têm recebido a atenção dos pesquisadores por aprimorarem a entrega controlada e o sucesso dos tratamentos farmacológicos (MOHAMED *et al.*, 2021).

As nanopartículas passíveis de modulação que podem ser vetorizadas ativamente e/ou tornadas responsivas a gatilhos bioquímicos, são de especial interesse dessas pesquisas, por apresentarem propriedades idealizadas para os sistemas de administração controlada de fármacos, tais como: a entrega direcionada do fármaco no sítio de ação e o controle da liberação do fármaco em doses terapêuticas durante períodos planejados (Mohamed *et al.*, 2021). Nesse contexto, o estudo realizado por Kim *et al.*, (2021), gerou nanopartículas extracelulares miméticas com vesícula carregada de melatonina (^{Mela}NVs) para melhorar a liberação transdérmica de melatonina e avaliar seu potencial terapêutico na dermatite atópica. As ^{Mela}NVs mostraram efeitos anti-inflamatórios suprimindo a liberação de TNF- α e β -hexosaminidase em células RAW264.7. As ^{Mela}NVs mostraram um efeito supressor superior em comparação com uma concentração equivalente de melatonina livre. Além disso as ^{Mela}NVs efetivamente suprimiram os níveis séricos de IgE e regularam os níveis séricos de IFN- γ e IL-4. Tomados em conjunto, estes resultados sugerem que ^{Mela}NVs são eficientes sistemas de liberação transdérmica de melatonina e que podem ser usados como tratamento para melhorar a dermatite atópica e possivelmente de várias doenças.

No estudo de Riezk (2020) as nanopartículas de quitosana reduzem potencialmente a toxicidade de AmB, melhoram sua eficácia, modulam a farmacocinética de AmB, permitem a liberação sustentável de AmB no local da infecção e protegem o fármaco da degradação.

Especificamente as nanopartículas de AmB-CH-TPP mostraram atividade dose-resposta anti-leishmania, estabilidade e administração de drogas direcionadas ao alvo em um modelo experimental de leishmaniose cutânea. A permeação cutânea limitada e lenta de AmB a partir de nanopartículas carregadas de AmB, sugere que essas nanopartículas estão agindo como sistema de entrega da droga e a partir daí liberam o AmB, que então permeia para dentro e através da pele, não cumprindo seu papel que é de carregar o

AmB encapsulado para a pele. A permeação cutânea limitada de AmB mostra que as nanopartículas podem ser candidatas inadequadas para administração tópica e a avaliação in vivo não foi prosseguida (RIEZYK, 2020).

A utilização de nanopartículas lipídicas (LNPs) como matriz para administração de drogas via transdérmica também foi visto em um estudo contendo triancinolona de acetona (TAA), mostrando que a penetração no tecido cicatricial foi 40 vezes maior para TAA-LNPs do que para lipossomas comuns e comerciais suspensões. A concentração da droga absorvida inibiu efetivamente o fibroblasto proliferação, aumentou o desempenho da permeação transdérmica e a segurança desta droga, que é benéfica para o tratamento de cicatrizes hipertróficas (QIN et al., 2019).

4 | CONCLUSÃO

O desenvolvimento de sistemas de administração transdérmica é um grande desafio, uma vez que a pele é uma barreira natural contra compostos exógenos. No entanto algumas características da pele podem ser exploradas para viabilizar a liberação de fármacos. Para o desenvolvimento de diferentes tipos de sistemas transdérmicos deve-se levar em consideração as particularidades dos fármacos e suas características físico-químicas, bem como qual será a proposta terapêutica a ser desenvolvida e compatibilidade do veículo. Os resultados demonstraram que o sistema de administração transdérmica são dispositivos eficazes e seguros e que o desenvolvimento de novas nanotecnológicas e assim como o estudo de novos promotores químicos podem aumentar a possibilidade de tratamento de várias patologias.

REFERÊNCIAS

AULTON, M. E. Delineamento de formas farmacêuticas. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 855 p. 2016.

ABU ERSHAD, J.M.; VORA, L.K.; VOLPE-ZANUTTO, F., et al. Microneedle array patches for sustained delivery of fluphenazine: A micron scale approach for the management of schizophrenia [published online ahead of print, 2023 Jun 15]. *Biomater Adv.* 2023.

BARRY, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *Eur J Pharm Sci.*, v.14, n. 2, p. 101-14, 2001.

BHALADHARE, S.; BHATTACHARJEE, S. Chemical, physical, and biological stimuli-responsive nanogels for biomedical applications (mechanisms, concepts, and advancements): A review. *International Journal of Biological Macromolecules*, V. 226, p. 535-553, 2023.

BAYDA, S.; ADEEL, M.; TUCCINARDI, T.; CORDANI, M.; RIZZOLIO, F. The History of Nanoscience and Nanotechnology: From Chemical–Physical Applications to Nanomedicine. *Molecules*. 25(1):112, 2020.

BRAS, A. R. Rodrigues. Sistemas de administração transdérmica de fármacos: desafios e oportunidades. Tese Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Coimbra, 2016.

COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE - Guideline on quality of transdermal patches. European Medicines Agency. 2014) 1–28.

ESPOSITO, et al.; Avaliação Ex Vivo de Etossomas e Transetossomas Aplicados na Pele Humana: Um Estudo Comparativo. *Int. J. Mol. ciência* 2022, 23, 15112. <https://doi.org/10.3390/ijms232315112>

FERRARA, F. et al. Ethosomes e Transethosomas como Cutaneous Delivery Systems for Quercetin: A Preliminary Study on Melanoma Cells. *Farmacêutica*, 14, 1038. 2022.

FILIPPONE, A.; CONSOLI, G.M.L.; GRANATA, G.; et al. Topical Delivery of Curcumin by Choline-Calix[4]arene-Based Nanohydrogel Improves Its Therapeutic Effect on a Psoriasis Mouse Model. *Int J Mol Sci.*21(14):5053. 2020.

FU *et al.*, Ethosomal Gel for Improving Transdermal Delivery of Thymosin β -4. *International Journal of Nanomedicine* 2019:14 9275–9284

HONGDAN et al., *Molecules* 2018, 23, 1756; doi:10.3390/molecules23071756.

KIM, Y.S.; GO, G.; YUN, C.-W.; YEA, J.-H.; YOON, S.; HAN, S.-Y.; LEE, G.; LEE, M.-Y.; LEE, S.H. Topical Administration of Melatonin-Loaded Extracellular Vesicle-Mimetic Nanovesicles Improves 2,4-Dinitrofluorobenzene-Induced Atopic Dermatitis. *Biomolecules*. 11, 1450. 2021.

LI, Z.; Fang, X.; Yu, D. Transdermal Drug Delivery Systems and Their Use in Obesity Treatment. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 12754..

LIU, GUIQIN. et al. “Transdermal Delivery of Adipocyte Phospholipase A2 siRNA using Microneedles to Treat Thyroid Associated Ophthalmopathy-Related Proptosis.” *Cell transplantation* vol. 30, 2021.

MOHAMED ISA, E.D.; AHMAD, H.; ABDUL RAHMAN, M.B.; GILL, M.R. Progress in Mesoporous Silica Nanoparticles as Drug Delivery Agents for Cancer Treatment. *Pharmaceutics*.13(2):152. 2021

PENG, X.; Frohman, papéis fisiológicos e patológicos da fosfolipase D de mamíferos. *Acta Physiol.*,204, 219–226, 2012.

QIN et al. Transdermal permeability of triamcinolone acetonide lipid nanoparticles. *International Journal of Nanomedicine* 2019:14 2485–2495.

RAZZAQ et al. Glimepiride-Loaded Nanoemulgel; Development, In Vitro Characterization, Ex Vivo Permeation and In Vivo Antidiabetic Evaluation. *Cells* 2021, 10, 2404. <https://doi.org/10.3390/cells10092404>

SALEM. et al. Mitigation of Rheumatic Arthritis in a Rat Model via Transdermal Delivery of Dapoxetine HCl Amalgamated as a Nanoplatform: In vitro and in vivo Assessment *International Journal of Nanomedicine* 2020:15 1517–1535

SHARMA, N. et al. Blooming Pharma Industry with Transdermal Drug Delivery System. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2, 2012, Vol. 3, pp. 262- 278.

TORRAÇO, R.J. Escrevendo revisões integrativas de literatura: Diretrizes e exemplos. Recursos humanos. *Development Review*, 4(3), 356-367, 2005.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: update methodology. *J Adv Nurs*. 2005;52(5):546-53.

WEI, F.; et al.; High Efficacy Combined Microneedles Array with Methotrexate Nanocrystals for Effective Anti-Rheumatoid Arthritis. *Int J Nanomedicine*. 2022 May 24;17:2397-2412. doi: 10.2147/IJN.S365523.

WAGHULE, T.; SINGHVI, G.; DUBEY, S.K.; PANDEY, M.M.; GUPTA, G.; SINGH, M.; DUA, K.; Microneedles: a smart approach and growing potential for the transdermal drug delivery system. *Farmacoterapia Biomed*; 109:1249–1258, 2019.

PEARTON, M.; SALLER, V.; COULMAN, S.A.; GATELEY, C.; ANSTEY, A.V.; ZARNITSYN, V.; BIRCHALL, J.C. Microneedle delivery of plasmid DNA to living human skin: formulation coating, skin insertion and gene expression. *control release J.*; 160(3):561–569, 2012.

PALIWAL, S.; TILAK, A.; SHARMA, J.; et al. Flurbiprofen loaded ethosomes - transdermal delivery of anti-inflammatory effect in rat model. *Lipids Health Dis*. 18(1):133. 2019.

RIEZK A, Van Bocxlaer K, Yardley V, Murdan S, Croft SL. Activity of Amphotericin B-Loaded Chitosan Nanoparticles against Experimental Cutaneous Leishmaniasis. *Molecules*. 2020 Sep 2;25(17):4002. doi: 10.3390/molecules25174002. PMID: 32887341; PMCID: PMC7504813

TORRAÇO. Escrevendo revisões integrativas de literatura: Diretrizes e exemplos. Recursos humanos. *Development Review*, 4(3), 356-367 Rio de Janeiro, 2005.

RABEH, S. A. N.; GONÇALVES, M. B. B. Avaliação de feridas crônicas na assistência de enfermagem - Características das feridas Crônicas: leito da ferida – perda tecidual e dimensão. Universidade São Paulo, 2018.

YADAV, H.; HALABI, N. A. A.; ALSALLOUM, G. A. Nanogels as novel drug delivery systems-a review. *J. Pharm. Pharm. Res*, v. 1, n. 5, 2017.

ZHANG Y. et al. Design, characterization and comparison of transdermal delivery of colchicine via borneol-chemically-modified and borneol-physically-modified ethosome. *Drug Deliv*. 2019 Dec;26(1):70-77. doi: 10.1080/10717544.2018.1559258