



Simonetta Borsini

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS NO TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA: A REALIDADE HOSPITALAR

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Simonetta Borsini

SISTEMAS TRANSDÉRMICOS NO TRATAMENTO DA DOR CRÓNICA: A REALIDADE HOSPITALAR

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Carla Sofia Pinheiro Vitorino e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Simonetta Borsini, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010148105, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 11 de setembro de 2015.

(Simonetta Borsini)

Índice

Lista de Abreviaturas	II
Resumo	III
Abstract	III
Introdução.....	I
Dor crónica.....	I
Pele: funções e estrutura	2
O estrato córneo.....	3
Lípidos do estrato córneo	4
A pele como via de administração de fármacos.....	4
Vantagens e desvantagens	5
Princípios matemáticos.....	6
Sistemas transdérmicos.....	6
Tipos de sistemas transdérmicos.....	7
Métodos para melhorar a permeabilidade da pele	9
Aumento da permeação através de modificações do fármaco e/ou do veículo	10
Aumento da permeação através da alteração do SC	13
Controlo de qualidade dos sistemas transdérmicos	15
Estratégias clínicas para o tratamento da dor crónica em meio hospitalar: a administração transdérmica de fármacos	19
Fentanilo.....	20
Buprenorfina	21
Fentanilo vs. Buprenorfina.....	22
Perspetivas Futuras	22
Conclusão.....	24
Bibliografia	25
Anexos.....	29

Lista de Abreviaturas

AINE - Anti-inflamatório não esteroide

Capp - Concentração aplicada

CHUC - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

DCNO - Dor crónica não oncológica

IASP - *International Association for the Study of Pain* (Associação internacional para estudo da dor)

SC - *Stratum corneum*

SLN - Nanopartículas lipídicas sólidas

ST - Sistema transdérmico

Resumo

Com o aumento da incidência de várias patologias dolorosas, o combate da dor torna-se cada vez mais importante na nossa sociedade, de modo a assegurar a qualidade de vida dos doentes. Atualmente, a dor crónica tem vindo a revelar-se um flagelo nas populações e, muitas vezes, carece de tratamento adequado. Os sistemas transdérmicos têm vindo a demonstrar sucesso na administração de princípios ativos analgésicos, devido às vantagens que apresentam e a investigação segue o seu curso para encontrar formas cada vez mais eficazes e seguras para o transporte de fármacos através da via transdérmica. Nesta monografia exploram-se as características a nível tecnológico dos sistemas transdérmicos disponíveis atualmente no mercado português, os métodos usados para aumentar a permeabilidade dos fármacos através da pele, e a aplicação destes sistemas no tratamento da dor crónica, especialmente a nível hospitalar. Analisam-se os principais sistemas transdérmicos com fármacos opióides disponíveis em Portugal para tratar a dor crónica moderada a severa e apresentam-se algumas perspetivas futuras neste campo.

Palavras-chave: *via transdérmica, sistemas transdérmicos, dor crónica, fármacos opióides*

Abstract

The increasing incidence of painful conditions in society prompts the need to develop strategies to combat pain, in order to ensure the quality of life of patients. Currently, chronic pain has been proving to be a scourge on populations and often lacks proper treatment. The transdermal systems have shown to be successful on analgesic active ingredients delivery, because of the advantages offered and research is ongoing to find increasingly effective and safe ways to administer drugs through the transdermal route. This monograph explores the features in technology currently available in transdermal systems in the Portuguese market, the methods used to increase the permeability of drugs through the skin, and the application of these patches in the treatment of chronic pain, especially in hospital environment. The major patches with opioid drugs available in Portugal to treat moderate to severe chronic pain are analyzed and some future prospects in this field are explored.

Keywords: *transdermal route, transdermal systems, chronic pain, opioid drugs*

Introdução

A pele é o órgão mais extenso e acessível do corpo humano. Atualmente, a via transdérmica tem vindo a ser explorada para administração de fármacos a nível sistémico. Esta via apresenta vantagens em relação a outras vias de administração de fármacos, nomeadamente pelo facto de, além de ser muito segura e eficaz, se verificarem menos efeitos adversos e uma melhor aceitação por parte dos doentes. Apesar desta ser muito atrativa para a administração de fármacos, existem algumas limitações devidas à grande função barreira que representa. Várias técnicas têm vindo a ser usadas e aperfeiçoadas para aumentar a permeabilidade dos fármacos transdermicamente, o que tem permitido administrar diversas moléculas que antes seriam impossíveis de administrar através da pele.

A dor crónica tem afetado cada vez mais doentes e os sistemas transdérmicos analgésicos têm hoje um papel muito importante na sua terapêutica. Para tratar a dor crónica moderada a severa têm sido usados fármacos opióides. Em Portugal segundo a legislação pelo despacho n.º 12220/2009, de 14 de maio, os fármacos opióides prescritíveis para o tratamento da dor crónica não oncológica são a buprenorfina, o fentanilo, a hidromorfona e a morfina, sendo que apenas a buprenorfina e o fentanilo se encontram disponíveis como sistemas transdérmicos¹ (Tabela AI). As perspetivas futuras para os sistemas transdérmicos são promissoras, sendo expectável a sua aplicação a um número cada vez maior de moléculas e patologias.

Dor crónica

A dor, de acordo com a Associação Internacional para o Estudo da Dor (IASP) pode ser definida como "uma experiência sensorial e emocional desagradável associada a uma lesão tecidual real ou potencial, ou descrita em termos de tal lesão"². Quando possível, a dor pode ser classificada de acordo com a causa desencadeante em: nociceptiva, neuropática e inflamatória. Existem ainda outras dores que apesar de bem conhecidas, devido à falta de conhecimento do seu mecanismo não são ainda classificadas em nenhum dos grupos anteriores. Nesta situação encontram-se a dor oncológica, a enxaqueca e alguns tipos de dor de cabeça e a dor generalizada do tipo fibromiálgico³. Por esta razão, muitas vezes classifica-se de modo mais generalista a dor em oncológica e não oncológica. Quanto à sua duração existem dois tipos principais de dor: a aguda, se durar um período não superior a 3 meses e a crónica se a sua duração for superior a 3 meses². Assim sendo, podemos encontrar casos de dor crónica oncológica e de dor crónica não oncológica (DCNO).

Milhões de pessoas sofrem de dor crónica, sendo esta definida segundo o Portal da Saúde Português como “...uma dor prolongada no tempo, normalmente com difícil identificação temporal e/ou causal, que causa sofrimento, podendo manifestar-se com várias características e gerar diversos estádios patológicos”⁴. Nos casos de dor crónica, os sinais da dor permanecem ativos no sistema nervoso durante meses ou mesmo anos. Isto pode levar tanto a um estado de sofrimento físico como emocional da pessoa⁵. A gestão da DCNO provou ser um desafio tanto para o clínico como para o doente, resultando muitas vezes num tratamento sem sucesso, inadequado, complexo e demorado⁶. A dor crónica representa atualmente um grande problema na medicina moderna. Muitas vezes mal diagnosticada, é tratada inadequadamente, causando sofrimento e incapacidades nos doentes. Apesar de eficaz, o controlo da dor por parte do doente tem várias limitações, tais como o uso inadequado dos analgésicos, muitas vezes potenciando interações e efeitos secundários. A dor é sempre subjetiva e a incapacidade de a comunicar verbalmente, não invalida que um indivíduo esteja em sofrimento e que necessite dum tratamento adequado². Outros problemas de saúde, tais como fadiga, distúrbios do sono, diminuição do apetite e alterações de humor, acompanham muitas vezes esta patologia crescente e que afeta de modo claro a qualidade de vida dos doentes. Devido a estes motivos é muito importante encontrar métodos eficazes de combater os vários tipos de dor tanto a oncológica como a não oncológica.

O desenvolvimento de formas mais eficazes para a administração de fármacos analgésicos é um dos maiores desafios no campo dos sistemas transdérmicos⁶. A administração segura dos fármacos através da pele até a circulação sanguínea tem-se revelado bastante interessante no tratamento de quadros dolorosos. Existe grande aceitação do tratamento pelos doentes e verifica-se elevada segurança e eficácia do mesmo, sendo portanto, uma das vias mais promissoras especialmente para o tratamento da dor crónica.

Pele: funções e estrutura

A pele constitui a maior interface entre o corpo humano e o ambiente externo. É o órgão mais extenso, com uma área de aproximadamente 2m² e desempenha imensas funções imprescindíveis à vida⁷. Uma das suas funções mais importantes é a de regular o que entra, assim como o que sai do corpo (Figura A1). A pele é concebida para impedir a entrada de corpos estranhos, assim como da maioria das substâncias provenientes do meio externo, funcionando como uma barreira física, química, contra a radiação, elétrica e microbiana⁸. Da mesma forma, a pele evita a perda excessiva de água e outros constituintes corporais⁹.

Anatomicamente, a pele é composta por duas camadas principais, a epiderme e a derme, as quais assentam numa outra camada, a hipoderme. Esta última é responsável por unir a pele aos ossos e músculos subjacentes, sendo irrigada por vasos sanguíneos e nervos. A epiderme é composta por vários tipos de células, nomeadamente queratinócitos (células responsáveis pela resistência estrutural e pelas características de permeabilidade da pele), melanócitos, células de Langerhans e células de Merkel. Esta camada divide-se em cinco estratos, sendo o estrato córneo ou *stratum corneum* (SC) o mais superficial, pelo que é considerado a barreira primária da pele. Este é composto por células mortas queratinizadas envoltas numa matriz lipídica, apresentando assim um menor teor de água comparativamente às restantes camadas da pele. Após o estrato córneo, encontram-se o estrato lúcido, o estrato granuloso, o estrato espinhoso e o estrato germinativo ou basal, sendo o último responsável pela constante renovação da epiderme (Figura A2)^{7,8}.

A derme, por sua vez, serve de suporte à epiderme. Esta camada é descrita como sendo um tecido conjuntivo que contém terminações nervosas, glândulas e vasos sanguíneos que asseguram a nutrição das células dérmicas e epidérmicas. Esta camada da pele contém também colagénio e fibras de elastina que em conjunto com os fibroblastos conferem resistência e elasticidade à pele⁷.

O estrato córneo (*stratum corneum*)

O estrato córneo é composto por corneócitos, os quais são constituídos principalmente por filamentos de queratina agregados e encerrados num invólucro cornificado e estão rodeados por um meio extracelular lipídico. Estes lípidos evitam a perda excessiva de água corporal e também bloqueiam a entrada de substâncias, o que engloba os fármacos aplicados topicamente. As únicas substâncias passíveis de atravessar o *stratum corneum* são principalmente as de natureza lipofílica e de baixo peso molecular (não superior a 500Da.)¹⁰. Isto representa um desafio significativo para a administração de fármacos através da pele, quer para efeitos cutâneos locais quer sistémicos⁹. O SC é assim uma camada composta por proteínas e lípidos estruturalmente organizados como “*brick and mortar*” (tijolos e argamassa)^{10,11,12}. Neste modelo os tijolos representam os corneócitos e a argamassa ilustra os lípidos intercelulares¹² (Figura 1). A localização estratégica dos lípidos nos interstícios celulares e a sua organização em bicamadas confere impermeabilidade a este estrato¹⁴.

É ainda importante referir aquele que tem sido designado por “manto ácido”. Este é uma “camada” que forma uma película fina sobre a superfície da pele e é composta por sebo,

resíduos de corneócitos e suor. Esta mistura de substâncias geralmente confere um pH baixo à superfície da pele, devido à presença de ácidos gordos livres e é predominantemente lipofílica, podendo influenciar a partição de substâncias na pele ou atuar como uma matriz adsorvente para capturar partículas microscópicas, tais como sujeira, poeira ou pós⁸.

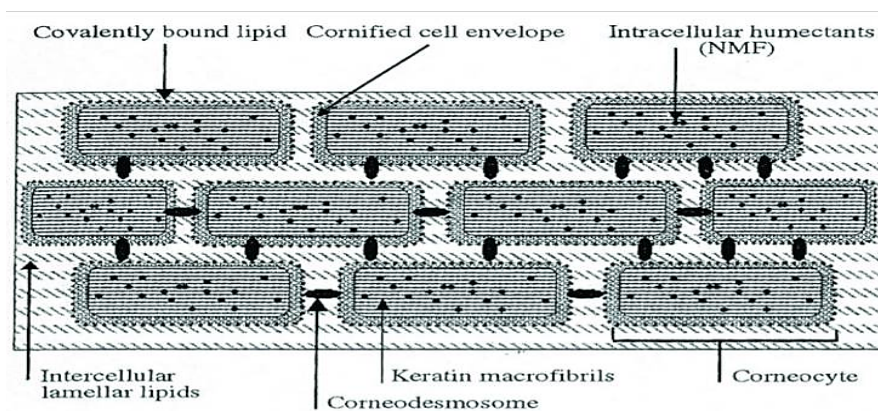


Figura 1: Representação esquemática estrutural e funcional do modelo “bricks and mortar” dos constituintes do stratum corneum¹². (Retirado de: Harding CR. *The stratum corneum: structure and function in health and disease*).

Lípidos do estrato córneo

No SC os lípidos representam cerca de 20% do volume total do estrato. Estes lípidos intercelulares que formam a membrana em torno dos corneócitos são de três classes principais e estão presentes numa proporção relativa de aproximadamente 3:1:1. Por ordem da percentagem de peso vem: ceramidas (40-50%; múltiplas sub-frações), colesterol (25%) e ácidos gordos (10-15%)¹³. Os lípidos desta camada estão organizados em domínios contínuos formando lamelas lipídicas. Estas lamelas constituem a principal barreira à difusão de substâncias através da pele¹⁵.

A pele como via de administração de fármacos

Como referido, a pele é uma barreira seletiva e eficaz o que impede a passagem da maioria das moléculas com interesse terapêutico; porém, não é uma barreira totalmente impermeável o que dá a possibilidade de a explorar como uma via de administração de fármacos. Os fármacos aplicados na pele podem ter o propósito de atuar a nível da superfície desta, nas suas camadas ou a nível sistémico atingindo a circulação sanguínea.

Como ilustra a figura A3, a nível da absorção transdérmica existem três vias principais de penetração das moléculas na pele, a via intercelular e a intracelular (transcelular), através do estrato córneo e a via transfolicular, através dos órgãos anexos da pele. O transporte de fármacos através do estrato córneo envolve, normalmente, difusão através dos lípidos intercelulares através de um caminho tortuoso em torno dos corneócitos, onde moléculas hidrofílicas percorrem as regiões hidrofílicas dos grupos

presentes nas cabeças dos lipídicos, enquanto as moléculas lipofílicas se difundem através das caudas lipídicas¹⁶. Apesar de ser um modo possível para transporte dos fármacos é de salientar que esta via de penetração é altamente constrangida pelas exigências estruturais e de solubilidade a que o fármaco deve obedecer para que ocorra a difusão através das bicamadas lipídicas do SC.

Vantagens e desvantagens

Em seguida apresentam-se as principais vantagens e desvantagens da administração de fármacos através da pele.

Vantagens da administração transdérmica de fármacos^{17,18,19}:

- Os sistemas transdérmicos (ST) são fáceis de aplicar, não-invasivos e indolores aumentando a adesão à terapêutica;
- Frequência de aplicação reduzida visto que um único ST é capaz de fornecer continuamente o medicamento durante um período de tempo prolongado;
- Capacidade de manter níveis sanguíneos constantes do fármaco ao longo do tempo, evitando os problemas associados aos picos plasmáticos;
- Aumento da biodisponibilidade de fármacos que são degradados no pH do estômago, intestino ou que sofram o efeito de primeira passagem hepática;
- Adequada para fármacos com margem terapêutica estreita e/ou tempo de semivida curto;
- Ausência de interação do medicamento com alimentos, enzimas, bebidas e outros componentes da flora gastrointestinal;
- Adequada para doentes com via oral impedida;
- Adequada para fármacos que são irritantes por via oral, diminuindo os efeitos secundários do mesmo;
- No caso de toxicidade a administração pode ser facilmente interrompida por remoção do ST.

Desvantagens da administração transdérmica^{17,18}:

- Possibilidade de desenvolvimento de irritação (eritema, prurido, edema local) no local de aplicação do ST, a qual pode ser causada pelo fármaco, adesivo, ou outros excipientes usados na formulação;
- Certos fármacos passam por um metabolismo pré-sistêmico na pele;
- Dificuldade em administrar doses superiores a 10 mg/dia;

- Nem todos os fármacos podem ser administrados (dificuldade na administração de macromoléculas e compostos hidrofílicos);
- Elevada variabilidade da pele, sendo que esta apresenta diferente função barreira de um local para outro na mesma pessoa, de pessoa para pessoa e de acordo com a idade, sexo e raça.

Princípios matemáticos

Na ausência de fatores que promovam a absorção cutânea, a difusão passiva é a responsável pela passagem do fármaco através da pele. A permeação do fármaco através do SC obedece à primeira lei de Fick (Equação 1), segundo a qual o fluxo é diretamente proporcional ao gradiente de concentração de fármaco e inversamente proporcional ao comprimento da trajetória de difusão²⁰:

$$J = \frac{DK\Delta c}{h}$$

Equação 1: Lei de Fick. *J*- fluxo por área de unidade e tempo; *D*- coeficiente de difusão na pele; *K*- coeficiente de partição pele-veículo; Δc - diferença de concentração veículo-pele; e *h*- trajetória de difusão.

Em circunstâncias normais, a concentração aplicada (*C_{app}*) é muito maior do que a concentração de fármaco na pele e, neste caso, a equação pode ser simplificada²⁰:

$$J = k_p \cdot c_{app}$$

K_p é um coeficiente de permeabilidade (= *KD/h*), sendo uma constante de velocidade heterogénea. Tem como unidades, por exemplo, cm h⁻¹.

Na prática a lei de Fick significa que o fármaco é absorvido de acordo com o gradiente de concentração que existe entre a pele e o reservatório do ST. Como no ST a concentração de fármaco é mais elevada em comparação com o interior da pele proporciona-se a difusão das moléculas de fármaco a partir do reservatório para a pele e em seguida para a circulação sistémica.

Sistemas transdérmicos

Os sistemas transdérmicos ou adesivos transdérmicos, também denominados *patches* são preparações farmacêuticas maleáveis, com dimensões variadas, que servem de suporte a uma ou mais substâncias ativas. Estas formas discretas, quando aplicadas na pele não lesada, destinam-se a libertar e difundir quantidades terapêuticamente eficazes de um ou mais princípios ativos para a circulação geral após passagem da barreira cutânea^{21,22}. Os adesivos transdérmicos são geralmente constituídos por um suporte externo no qual se encontra fixa

uma preparação contendo a(s) substância(s) ativa(s). A face da preparação que corresponde à superfície de libertação encontra-se coberta por uma película protetora, que é retirada antes da aplicação do dispositivo na pele. O suporte externo é uma membrana impermeável à(s) substância(s) ativa(s), e normalmente impermeável à água, que recebe e protege a preparação²¹. Estes sistemas têm já sido aplicados com sucesso na clínica, como por exemplo na cessação tabágica, na administração transdérmica de hormonas e analgésicos.

Tipos de sistemas transdérmicos de acordo com o mecanismo de libertação do fármaco.

Em termos gerais, os ST são classificados em dois tipos: os de matriz e os controlados por membrana. Nos sistemas controlados por membrana temos os sistemas reservatório e nos sistemas de matriz temos os sistemas de dispersão na matriz e sistemas de dispersão no adesivo (camada única ou multicamadas). Por fim, existe um grupo de ST mistos, os sistemas de microreservatório²¹.

I. Sistemas reservatório

Os sistemas de reservatório (Figura 2) são constituídos por três componentes principais: o reservatório de fármaco, a membrana de controlo da velocidade e o adesivo. Tipicamente, o reservatório contém o fármaco e os excipientes²². Nestes ST a libertação do fármaco é controlada por uma membrana microporosa ou semipermeável (filme contínuo não poroso)^{23,24}. Estas membranas controlam a libertação do fármaco permitindo uma velocidade específica de difusão deste a partir do dispositivo²⁵. No compartimento destinado ao fármaco, este pode estar disperso numa matriz de polímero sólido ou pode estar na forma de solução, suspensão ou gel^{24,26}. Estes ST libertam o fármaco numa velocidade inferior à da capacidade de permeação da pele, o que significa que é o sistema que controla a libertação do mesmo e não a pele. Estes sistemas apresentam a desvantagem de terem todo o fármaco num único compartimento, o que em caso de rotura da membrana significa a perda total do controlo da libertação, havendo risco de dose *dumping*^{19,27}. Estes sistemas podem ainda ter associados promotores químicos de permeação, tais como álcoois, glicóis e ureia¹⁹.

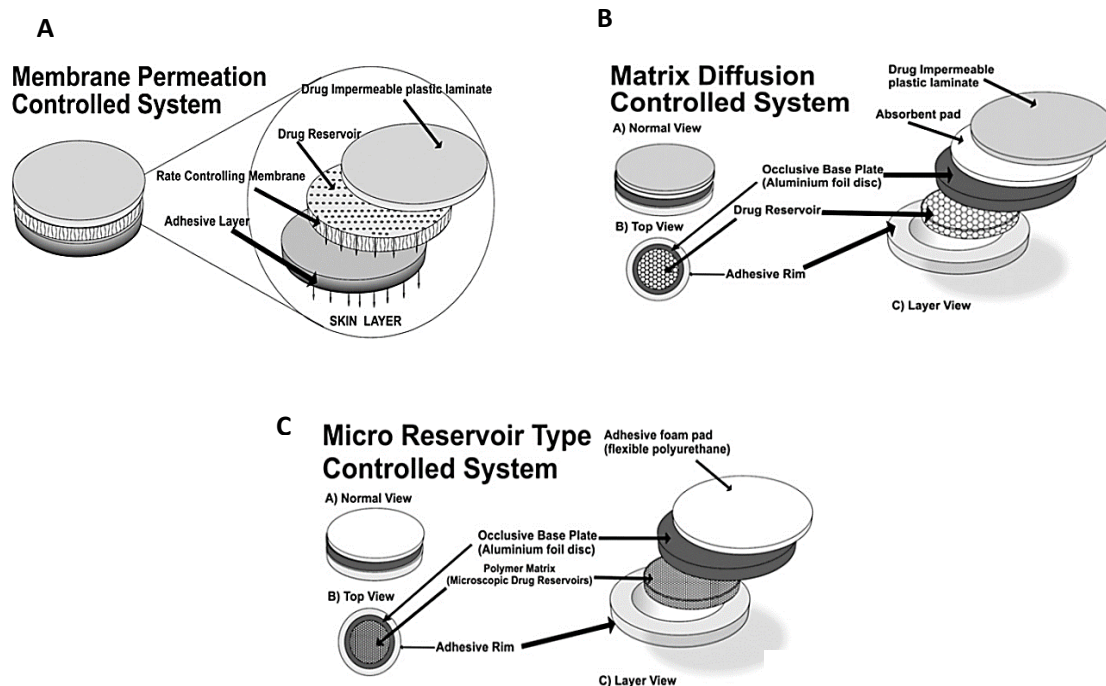


Figura 2: Representação esquemática de: A) sistema reservatório; B) sistema de matriz; C) sistema microreservatório ⁵⁸.

2. Sistemas matriciais

Os sistemas matriciais (Figura 2) podem ser de dois tipos principais: de dispersão em matriz e de dispersão no adesivo. Em sistemas de dispersão em matriz, o fármaco encontra-se homogeneamente disperso numa matriz polimérica hidrofílica ou lipofílica, depositada sobre uma placa oclusiva impermeável ao fármaco^{22,24}. Estes sistemas não possuem uma membrana que controle a libertação do fármaco²²; porém, são mais seguros que os sistemas de reservatório, visto que não existe o perigo da membrana de controlo da libertação romper e do fármaco ser libertado todo duma vez. Os sistemas de matriz são mais finos e pequenos em comparação com os sistemas de reservatório, e são preferidos, tanto em termos de facilidade de produção como em termos de adesão à terapêutica²³. Nos sistemas de dispersão no adesivo, também chamados sistemas de fármaco no adesivo, o fármaco encontra-se disperso no polímero adesivo. Nestes, o adesivo desempenha a dupla função de controlar a libertação do fármaco e de assegurar a fixação do sistema à pele²². Estes sistemas podem ser constituídos por uma única camada de adesivo contendo o fármaco ou por múltiplas camadas. No último caso, a camada em contato com a pele contém uma dose de fármaco para libertação imediata e as restantes camadas libertam o fármaco ao longo do tempo²⁷. Este sistema alia a vantagem do “burst effect” com a vantagem da libertação prolongada (Figura 3). O gradiente de concentração aumenta à medida que as camadas se

afastam da pele e esta diferença faz com que o fármaco tenha que se difundir na direção das camadas com menor concentração de fármaco, isto é, em direção à pele¹⁹.

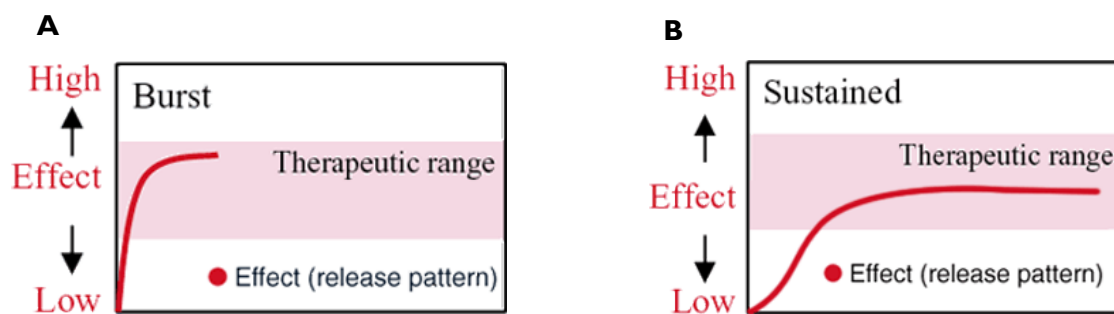


Figura 3: A) Efeito de dose "burst". Uma primeira dose elevada para obter um efeito imediato. B) Manutenção da dose terapêutica constante ao longo do tempo.

3. Sistemas de microreservatório

Estes ST são uma combinação dos sistemas de reservatório com os sistemas de matriz²⁴ (Figura 2). Nestes, o reservatório de fármaco é formado dissolvendo o fármaco numa solução aquosa de um polímero hidrofílico e depois dispersa-se a solução homoganeamente num polímero lipofílico (por exemplo, elastómero de silicone)¹⁹, formando milhares de esferas microscópicas de reservatório de fármaco. Esta dispersão termodinamicamente instável é rapidamente estabilizada pela adição de agentes de *cross-linking* do polímero, que reticulam o polímero *in situ*^{24,26}.

Métodos para melhorar a permeabilidade da pele

Sem qualquer intervenção, a pele não permitirá a passagem de muitos fármacos tornando a administração ineficaz²³. Para otimizar a administração do fármaco através da pele é essencial fazer a escolha do melhor conjunto fármacos-excipientes e, além disso, é possível usar métodos promotores da permeação. Estes podem ser classificados de diversos modos, tendo-se optado nesta monografia por classificá-los em: métodos que promovem a permeação através de alterações do fármaco e/ou o veículo; e métodos que promovem a permeação através da modificação da propriedade barreira do estrato córneo. Dada a vastidão de métodos existentes, apenas aqueles cuja utilização é mais pertinente para o tratamento da dor crónica serão apresentados.

I. Aumento da permeação através de modificações do fármaco e/ou do veículo

I.1 Uso de pró-fármacos e pares iónicos

Neste caso, o fármaco presente no ST é um pró-fármaco com propriedades que favorecem a permeação, normalmente através do aumento do coeficiente de partição e, conseqüentemente, aumento da solubilidade²⁸. O pró-fármaco possui grupos que são clivados assim que penetra na pele, sendo libertado o princípio ativo^{28,29}. Por sua vez, as moléculas carregadas não penetram facilmente a pele humana, sendo a formação de pares iónicos lipofílicos apontada como um modo de aumentar a penetração de espécies carregadas. Esta estratégia envolve a adição de uma espécie de carga oposta à do fármaco carregado, formando um par de iões em que as cargas são neutralizadas. Deste modo, o complexo formado pode permear através do SC²⁸.

I.2 Potencial químico do fármaco no veículo – soluções supersaturadas

Nestas soluções a quantidade de fármaco dissolvido no ST é superior à solubilidade do fármaco no veículo, obtendo-se portanto uma formulação supersaturada. Este método não altera a estrutura do SC. Se quisermos pensar em termos da lei de Fick verifica-se que o aumento da permeação é devido ao aumento da concentração aplicada (C_{app}) na equação: $J = K_p \cdot C_{app}$.

I.3 Sistemas eutéticos

Segundo a lei normal da solubilidade sabe-se que quanto menor for o ponto de fusão, maior será a solubilidade de um material num determinado solvente, incluindo os lípidos da pele²⁸. No caso da administração transdérmica é importante que o ponto de fusão do fármaco seja baixo (inferior a 200°C) para que este se dissolva facilmente no SC. O ponto de fusão dos fármacos num ST pode ser reduzido por formação de uma mistura eutética, isto é, criando uma mistura de dois componentes que, numa determinada proporção são capazes de inibir o processo de cristalização um do outro, de tal modo que o ponto de fusão dos dois componentes na mistura é menor do que o de cada um isoladamente. Diversos sistemas eutéticos têm sido usados para melhorar a penetração de vários princípios ativos, como por exemplo: ibuprofeno com terpenos; extratos de nicotina com mentol; propranolol com ácidos gordos; e lidocaína com mentol. Em todos os casos, o ponto de fusão do fármaco foi diminuído para cerca ou abaixo da temperatura da pele aumentando assim a

solubilidade na mesma. No entanto, estas substâncias usadas para diminuir o ponto de fusão do fármaco, podem também interagir com os lípidos do SC, contribuindo concomitantemente para o aumento do fluxo de fármaco²⁸.

1.4 Formação de Complexos

As ciclodextrinas são constituídas por um anel exterior hidrófilo e um interior lipofílico no qual moléculas orgânicas de tamanho apropriado podem formar complexos de inclusão através de ligações não-covalentes^{28,30}. As ciclodextrinas e seus derivados podem aumentar a solubilidade e estabilidade de fármacos em preparações dérmicas, modificar a bioconversão dos fármacos (aumentando ou diminuindo reações de hidrólise, oxidação, desidratação, fotólise, e isomerização) nos tecidos alvos e diminuir a irritação tópica causada por alguns fármacos³⁰. Os melhores resultados com ciclodextrinas foram obtidos com moléculas lipofílicas de pequenas dimensões^{30,31}. As ciclodextrinas promovem a permeação de fármacos lipofílicos, tais como corticosteroides e anti-inflamatórios não-esteroides através da pele, por incremento da atividade termodinâmica do fármaco nos veículos aquosos³⁰. Porém, em vários estudos concluiu-se que elevadas concentrações de ciclodextrina estão associadas à diminuição do fluxo de fármaco e à diminuição da velocidade de permeação de fármacos lipofílicos, isto porque elevadas concentrações de ciclodextrina poderão levar à formação duma quantidade adicional de complexos que não são absorvidos, diminuindo a quantidade de fármaco biodisponível^{28,30}.

1.5 Sistemas coloidais

Os sistemas coloidais (Figura 4) são aqueles constituídos por pequenas partículas de dimensões dentro do intervalo de 10nm a 1µm. Graças aos avanços tecnológicos é possível incorporar fármacos nestes sistemas podendo este estar dissolvido numa matriz polimérica, encapsulado, aprisionado no interior dum lípido ou ainda adsorvido à superfície das partículas³². Podem ser classificados em dois tipos: nanocápsulas e

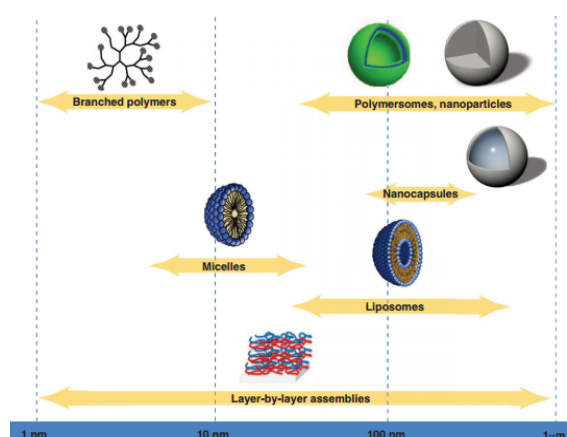


Figura 4: Sistemas coloidais e respetivos tamanhos³².

nanoesferas, as primeiras são sistemas vesiculares nos quais as moléculas de fármaco são rodeadas por uma membrana. Por sua vez as últimas consistem num sistema em que as moléculas de fármaco estão dispersas numa matriz³³.

1.6 Vesículas

Os lipossomas são partículas coloidais estruturadas em bicamadas concêntricas capazes de encapsular fármacos²⁹. A fosfatidilcolina de soja ou de gema de ovo são muito comuns na composição dos lipossomas, embora vários outros componentes tenham vindo a ser estudados e usados. Os lipossomas que têm demonstrado mais eficácia, são aqueles com composição lipídica semelhante à do SC²⁸. Quando se adiciona colesterol à composição este tende a estabilizar a estrutura e a gerar lipossomas mais rígidos. Vesículas de fosfolípidos associadas a agentes tensoativos como o colato de sódio (10-25%) e etanol (3-10%) são designadas transfersomas. As moléculas surfactantes conferem a estas vesículas uma ultradeformabilidade particular permitindo-lhes penetrar a pele mais facilmente e assim transportarem o fármaco até camadas mais profundas. Este mecanismo de transporte pode ser explicado pela formação dum gradiente aquoso que leva os transfersomas a migrar desde a camada córnea (aproximadamente 20% de água) para a epiderme viável que é mais rica em água (aproximadamente 100%)²⁸. Existem várias outras vesículas usadas para o transporte de fármacos, como por exemplo os etossomas, que são lipossomas com elevado conteúdo de etanol (até 45%); os niossomas que são vesículas que contêm na sua composição tensoativos não iónicos e têm vindo a ser avaliadas como transportadores para um vasto número de aplicações farmacêuticas e cosméticas²⁹.

1.7 Nanopartículas lipídicas sólidas (NLS)

As nanopartículas lipídicas sólidas são sistemas coloidais à base de lípidos que possuem uma matriz relativamente rígida constituída por lípidos sólidos à temperatura ambiente e corporal, estabilizada por tensoativos. Pensa-se que o mecanismo pelo qual a penetração na pele é melhorada se deva principalmente ao aumento da hidratação da pele causada pela película oclusiva formada na camada mais superficial pelas NLS²⁸. As nanopartículas lipídicas sólidas têm sido investigadas essencialmente para facilitar o tratamento de doenças dermatológicas, tais como eczema atópico, psoríase, acne, micoses e inflamações, mas também têm mostrado resultados positivos no tratamento das doenças reumáticas diminuindo a quantidade de AINE's orais, diminuindo conseqüentemente os seus efeitos secundários sistémicos. Os principais fármacos em investigação para aplicação

dérmica utilizando SLN, são os glucocorticoides, retinoides, AINE's, e antimicóticos³⁴. No entanto existem também estudos para aplicar as NLS para efeitos sistêmicos.

2. Aumento da permeação através da alteração do SC

2.1 Hidratação

O teor de água do estrato córneo é de cerca de 15 a 20% do peso seco, mas pode variar de acordo com a humidade do ambiente externo. Através da adição de água no estrato córneo, isto é, hidratando-o, é possível alterar a solubilidade das substâncias neste, modificando assim a partição do fármaco na pele^{28,31}. Um estudo de 2012 demonstrou que quanto maior o nível de hidratação da pele maior é a taxa de libertação do fármaco³⁵.

2.2 Promotores químicos de permeação

O aumento da permeação através do uso de promotores químicos é um dos métodos mais importantes e usados para aumentar a permeação dos fármacos.

Um promotor químico é aquele que altera temporária e reversivelmente as características da barreira da pele permitindo a passagem de substâncias através da mesma. O promotor ideal é aquele que apresenta as seguintes características: deve ser química e fisicamente compatível com o fármaco e excipientes, farmacologicamente inerte, não-tóxico, não-irritante, hipoalergénico, deve ter ação imediata e reversível, aceitável cosmeticamente, inodoro, incolor, acessível e com boas propriedades solventes^{27,28}.

Estes atuam essencialmente por três mecanismos principais: desorganização da estrutura das bicamadas lipídicas intercelulares, interação com as proteínas intracelulares da camada córnea e aumento da partição e solubilidade do fármaco na camada córnea^{29,36}.

Vários promotores químicos podem penetrar nas bicamadas lipídicas do estrato córneo causando desordem ou "fluidificação" destas, a desorganização da estrutura dos lípidos do estrato córneo torna a camada permeável, permitindo às moléculas de fármaco moverem-se através dela^{28,29}. Neste caso encontramos muitos promotores químicos, incluindo álcoois, azona e seus derivados, terpenos e terpenóides, surfactantes, sulfóxidos (dimetilsulfóxido) e a ureia e os seus derivados²⁹. Em muitos casos, vários destes promotores químicos podem penetrar profundamente e misturar-se homoganeamente com os lípidos. No entanto, outros, tais como o ácido oleico e os terpenos, nomeadamente em concentrações elevadas, formam um *pool* dentro dos domínios lipídicos criando poros permeáveis que proporcionam menor resistência à passagem de moléculas polares²⁸. Existe também outro mecanismo pelo qual os promotores retiram lípidos da camada permitindo a

formação de canais aquosos²⁹. Pode também ocorrer que, vários solventes entram no estrato córneo e alterando o ambiente químico modificam a solubilidade de moléculas neste. Consequentemente permitem um aumento da partição das moléculas de fármaco através do estrato córneo²⁹.

2.3 Métodos elétricos

2.3.1 Iontoforese

A iontoforese é uma técnica não-invasiva que tem como objetivo promover o fluxo de moléculas carregadas através da pele por aplicação duma baixa corrente elétrica (cerca de $0,5 \text{ mA/cm}^2$)²⁸ (Figura A4). A corrente elétrica provoca o transporte de moléculas carregadas por fenómenos de eletrorrepulsão, isto é, repulsão de moléculas de fármaco carregadas por um eletrodo com a mesma polaridade, que as força a entrar na pele e de fármacos polares por eletrosmose, devido ao fluxo do solvente do ânodo para o cátodo⁶.

2.3.2 Electroporação

Nesta técnica aplicam-se pulsos elétricos curtos e de alta voltagem (aproximadamente $100\text{-}1000 \text{ V/cm}$) de modo a criar poros aquosos transitórios nas bicamadas lipídicas na pele²⁸. Embora este campo elétrico seja aplicado apenas por milissegundos, a difusão através dos eletroporos criados é de longa duração, podendo persistir até algumas horas após a aplicação do campo. Deste modo, o transporte transdérmico pode ser aumentado para pequenas moléculas de fármaco, péptidos, vacinas e DNA¹⁶.

2.3.3 Sonoforese

Esta técnica assenta essencialmente em dois mecanismos: a possível fluidificação dos lípidos do SC, permitindo ao fármaco passar através da barreira²⁹, mediante aplicação de ultrassons sobre a pele e o fenómeno da cavitação. A cavitação é o fenómeno pelo qual a melhoria da permeação é mediada pela formação de pequenas bolhas de gás que quando rebentam junto do estrato córneo, criam pequenos poros na barreira permitindo a passagem de moléculas maiores³⁸.

2.4 Métodos mecânicos

2.4.1 Microneedles

As *microneedles* consistem num conjunto de projeções micronizadas tipicamente montado no lado do *patch* que vai estar em contacto com a pele. Estas microprojeções podem variar numa gama de comprimentos que vai dos 25 μm até aos 2000 μm ²⁸. Estas microestruturas podem ter várias geometrias: normalmente, são cónicas, assemelhando-se a agulhas, mas também podem ser produzidas em forma de micro-lâminas, em forma de seta e qualquer outro tipo de forma que favoreça a penetração do SC. Estas podem ser sólidas ou perfuradas. Vários estudos e métodos têm sido desenvolvidos na área das microagulhas ao longo dos anos. Estas microestruturas têm sido revestidas por imersão numa variedade de compostos, incluindo pequenas moléculas, proteínas, ADN, e partículas de vírus e elas mesmas podem ser feitas de polímeros solúveis em água que encapsulam vários compostos dentro da matriz. Essas microagulhas dissolvem-se na pele ao longo do tempo libertando o fármaco sem deixar resíduos significativos após o uso^{16,39,40}.

Dentro dos métodos mecânicos existem ainda as partículas a alta velocidade, sendo a sua utilização aconselhada essencialmente para vacinas²⁹ e não para a administração crónica de fármacos, motivo pelo qual não se torna pertinente explorar mais aprofundadamente este método.

Controlo de qualidade dos sistemas transdérmicos

Para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos sistemas transdérmicos, estes devem obedecer a uma série de parâmetros e é necessário efetuar vários testes aos quais estes devem responder com resultados que se enquadrem dentro dos valores estabelecidos pelas *guidelines* europeias de qualidade⁴¹. Neste sentido, os procedimentos e critérios aceitáveis para testar estes sistemas podem ser divididos entre os que avaliam a qualidade geral de produtos farmacêuticos e aqueles que avaliam o desempenho específico do produto.

I. Testes gerais

I.1 Testes descritivos: descrição qualitativa daquele que é o sistema transdérmico na forma acabada quanto ao seu aspeto e dimensões. Um exame visual deve identificar alterações na cor, no odor, na textura, dimensões e qualquer outro tipo de irregularidade visível. Esta descrição deve fazer parte do folheto informativo do sistema transdérmico e faz parte das especificações do fabricante para o produto⁴².

1.2 Uniformidade de massa: todos os ST dum lote devem apresentar dentro de determinadas margens uma uniformidade de massa.

1.3 Doseamento de princípio ativo e excipientes: determinação da quantidade de fármaco presente através de ensaios específicos para a substância ativa em causa (espectrofotometria UV-visível, HPLC). Deve sempre verificar-se uniformidade de teor no sistema transdérmico.

A determinação de excipientes como conservantes e antioxidantes também deve ser realizada. Os conservantes devem apenas encontrar-se na dose necessária para garantir a qualidade microbiológica do produto em todas as fases de uso e até ao fim do prazo de validade. Os antioxidantes caso estejam presentes devem encontrar-se em doses suficientes a manter a estabilidade do produto durante o prazo de validade⁴².

1.4 Testes de identificação: estes testes devem permitir estabelecer a identidade do princípio ativo e dos restantes componentes da formulação e devem permitir distinguir entre outros compostos estruturalmente semelhantes ou derivados que possam estar presentes. Estes testes, por norma, são específicos para cada fármaco de acordo com a farmacopeia. Por exemplo, para o fentanilo o teste de identificação é efetuado por espectrofotometria de absorção no infravermelho⁴³.

1.5 Detecção de impurezas: deteção de impurezas orgânicas e inorgânicas provenientes do processo de fabrico, solventes residuais, impurezas associadas ao material adesivo, produtos de degradação e impurezas que se encontram nas matérias-primas devem ser doseadas e controladas de modo a se encontrarem no produto final em quantidades aceitáveis⁴². Por exemplo, para o fentanilo a deteção de substâncias aparentadas é feita por cromatografia líquida⁴³.

1.6 Controlo microbiológico: em formulações não estéreis é preciso examinar a carga microbiológica e a aceitação dos sistemas é feita de acordo com a contagem total de microrganismos anaeróbios, outras bactérias, leveduras e fungos presentes na formulação⁴².

1.7 Tamanho de partícula: nos sistemas transdérmicos o tamanho de partícula é essencial, sendo necessário verificar que as partículas mantêm as características ideais para não ocorrerem agregados, mudanças de forma e cristalizações. Estes testes para detetar cristais normalmente são efetuados com recurso à microscopia de luz polarizada^{24,42}.

1.8 Determinação do conteúdo em humidade: este parâmetro por norma vem incluído nas especificações do fabricante para o produto. Para os sistemas transdérmicos realizam-se habitualmente os dois ensaios seguintes: **Percentagem de humidade no ST**- cálculo da percentagem de água que o ST acabado contém; **Percentagem de humidade que o ST pode captar** - cálculo da percentagem de água que o ST pode captar após estar exposto a uma percentagem de aproximadamente 84% de humidade relativa²⁴.

2. Testes de adesividade

Os ST possuem uma camada adesiva que deve permitir a aderência do sistema e a libertação da dose desejada de fármaco para o organismo. O adesivo deve permitir fácil remoção da película protetora sobre a camada adesiva antes da sua utilização, deve aderir adequadamente à pele humana, deve manter a adesividade durante o tempo prescrito e deve permitir fácil remoção do ST, sem deixar resíduos nem causar efeitos secundários. Utilizam-se por norma três tipos de testes, o teste de separação (*peel adhesion test*), o teste de aderência (*tack test*) e o teste de remoção da película protetora⁴².

2.1 Teste de separação

Este teste mede a força necessária para remover o sistema transdérmico duma superfície padrão (por exemplo: aço inoxidável polido). O ST é aplicado sobre a superfície através de técnicas específicas e é condicionado por um certo período de tempo. Findo este tempo é removido, segundo um determinado ângulo (90° ou 180°) e velocidade (300 mm/min) usando instrumentos específicos que medem a força de descolagem. O produto não passa no teste se a força de descolamento médio estiver fora do intervalo aceitável⁴².

2.2 Teste de aderência

Estes testes medem a capacidade do sistema transdérmico para formar uma ligação com uma superfície de outro material após breve contacto e aplicação de ligeira pressão. Podem usar-se duas metodologias para avaliar este parâmetro:

- **Método da sonda:** Mede a força necessária para separar a ponta da sonda de teste a partir da camada adesiva do ST. Usa-se um instrumento concebido para estabelecer o contacto entre a ponta da sonda de teste de aço inoxidável e o ST, através de uma força controlada e condições de ensaio específicas (o tempo de contacto, a pressão de contacto, entre outras)⁴².

- **Método da bola rolante:** Mede a distância que uma bola com características definidas consegue percorrer sobre a camada adesiva sob determinadas condições⁴².

2.3 Testes de resistência: Estes testes medem a resistência do ST em situações adversas: **Resistência à dobragem** - número de vezes que se pode dobrar o ST no mesmo ponto antes que ocorra rutura do mesmo; **Teste da força de tensão** - peso necessário para quebrar o ST provocando a máxima elongação do mesmo.

2.4 Teste de nivelamento (flatness): medição da constrição que o ST pode sofrer ao longo do tempo, 0% constrição significa 100% nivelamento.

2.5 Testes de irritação da pele: por norma estes testes são realizados em ratos albinos, ratinhos, porquinhos da Guiné ou coelhos.

2.5.1 Estudos *in vitro*

Os estudos de permeação e de cinética de libertação do fármaco são realizados usando as células de difusão de Franz (Figura 5). Nestas, a pele encontra-se entre um compartimento dador e um compartimento recetor. O ST é aplicado sobre a pele, em contato íntimo com o SC e o conjunto é

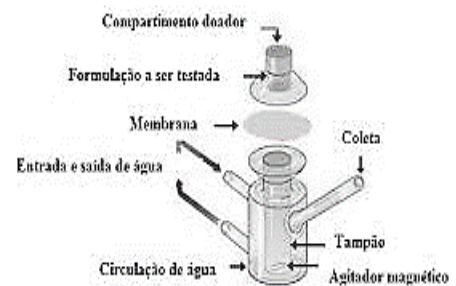


Figura 5: Célula de Franz.

aprisionado entre ambos os compartimentos com o auxílio de uma mola. No compartimento recetor encontra-se normalmente um meio que assegure as “*sink conditions*” (por exemplo, solução tampão fosfato, pH 7.4). A temperatura é mantida constante e semelhante à da pele (32°C) e a solução é mantida sobre agitação magnética. Em intervalos de tempo regulares são retiradas amostras do compartimento recetor e determina-se a concentração de fármaco que passou do ST através da pele até ao compartimento recetor. O volume retirado em cada alíquota é substituído pelo mesmo volume de solução^{17,24}.

2.5.2 Estudos *in vivo*

Os estudos *in vivo* podem ser efetuados em modelos animais ou humanos. Os estudos em modelos animais, por norma, são efetuados em pequenos roedores de preferência sem pelo, mas também podem ser realizados em cães e macacos, sendo que o macaco Rhesus tem sido considerado um dos melhores modelos para fazer estudos que podem ser extrapolados para o homem. Por sua vez, os estudos com modelos humanos

envolvem a participação de voluntários humanos a fim de se recolherem dados farmacodinâmicos e farmacocinéticos sobre o sistema transdérmico que já se encontra na fase final do seu desenvolvimento^{24,44}.

Estratégias clínicas para o tratamento da dor crónica em meio hospitalar: a administração transdérmica de fármacos

A área dos sistemas transdérmicos para o tratamento da dor, quer aguda quer crónica tem sido alvo de vários programas de investigação e desenvolvimento, devido às inúmeras vantagens que apresenta em relação a outras formas farmacêuticas. Com estes pode obter-se um efeito local ou um efeito sistémico de acordo com o tipo de dor a tratar, a eficácia do analgésico transdérmico é igual ou pode até ser superior ao fármaco oral e, muitas vezes, os efeitos secundários são significativamente diminuídos em relação a outras vias de administração⁴⁵. Existem várias aplicações na clínica, por exemplo, os sistemas transdérmicos para administração de anestésicos locais. Estes são utilizados de modo a diminuir a dor nas flebotomias ou vacinações. Sistemas transdérmicos de anti-inflamatórios não esteroides têm sido usados de modo a diminuir a dor musculoesquelética aguda⁴⁵ e dor relacionada com patologias reumáticas⁴⁶. Nos casos de dor crónica forte, tanto oncológica como não oncológica, têm-se usado *patches* de opióides, nomeadamente fentanilo e buprenorfina⁴⁵. A nível hospitalar estes são também os mais usados para tratamento da dor crónica (maioritariamente a oncológica) em termos de sistemas transdérmicos¹. O mesmo foi verificado na sequência dum visita aos serviços farmacêuticos do centro hospitalar da universidade de Coimbra (CHUC).

Os fármacos analgésicos opióides pertencem à classe dos analgésicos estupefacientes, portanto, a sua dispensa tanto a nível hospitalar como a nível da farmácia comunitária é bastante restrita e controlada. Estes fármacos podem ser classificados como agonistas, agonistas-antagonistas mistos ou agonistas parciais, de acordo com a sua atividade nos recetores opióides. Estes fármacos estão associados a diversos efeitos secundários graves, tais como a depressão respiratória e a habituação tanto física como psíquica. Porém, tais efeitos secundários não devem impedir que os doentes com quadros de dor significativos sejam adequadamente tratados com estes medicamentos⁴⁷. A administração transdérmica destes fármacos tem demonstrado reduzir em parte estes efeitos secundários e proporciona maior controlo da libertação dos princípios ativos para o organismo. Por estes motivos, revela-se bastante vantajosa em relação a outras vias e pode vir a constituir a principal via de administração destes fármacos opióides para tratar os casos de dor crónica.

Fentanilo

O fentanilo é o agonista sintético dos recetores μ opióides mais antigo e é também um dos mais fortes, sendo considerado 80 vezes mais potente que a morfina.

O fentanilo é atualmente um dos analgésicos opióides com mais sucesso tanto a nível terapêutico como a nível comercial no que diz respeito aos sistemas transdérmicos. É indicado para dor crónica grave que apenas pode ser tratada adequadamente com analgésicos opióides. Atualmente, este fármaco encontra-se sob a forma de sal citrato na maioria das formulações⁴⁸. A dose inicial deste fármaco define-se tendo em conta se existe uso prévio de opióides e considera a possibilidade de desenvolver tolerância, a toma de medicação concomitante, o estado de saúde geral do doente e o grau de gravidade da patologia⁴⁹. Os primeiros *patches* de fentanilo a serem criados foram os sistemas reservatório; porém, devido à possibilidade de rotura da membrana controladora de libertação de fármaco (e conseqüente possibilidade de intoxicação por opióides) e pela facilidade com que se pode extrair o fármaco para uso abusivo, concluiu-se que o melhor modo de administrar o fentanilo transdermicamente é através dos sistemas matriciais^{50,51}. Estes sistemas são mais seguros e dificultam a extração do fármaco para uso ilícito. Os sistemas transdérmicos de fentanilo libertam constantemente 12.5 $\mu\text{g/h}$, 25 $\mu\text{g/h}$, 50 $\mu\text{g/h}$, 75 $\mu\text{g/h}$ ou 100 $\mu\text{g/h}$ durante aproximadamente 72h e são prescritos de acordo com os microgramas de fármaco que podem dispensar por hora, obedecendo a uma ordem de reação de aproximadamente zero^{45,48}. Duas horas após a aplicação do *patch* deteta-se fentanilo na corrente sanguínea; porém, este atinge as concentrações plasmáticas máximas entre as 12h e 24h^{45,48,51}. Tendo em conta que a concentração sérica de fentanilo aumenta lentamente na fase inicial, pode ser necessário recorrer a outro analgésico durante este tempo de latência. Esta demora inicial pode ser explicada pela formação dum reservatório de fármaco nas camadas da pele antes de atingir a corrente sanguínea⁴⁵. Em caso de ser necessário interromper o tratamento devido a qualquer motivo, retira-se o *patch* e a libertação de fármaco para a pele cessa. Porém, devido à acumulação de fármaco nas camadas da pele, a concentração plasmática de fentanilo decresce lentamente, após retirar o sistema transdérmico⁴⁵. Estudos demonstraram que o uso de fentanilo transdérmico melhorou significativamente a qualidade de vida de doentes com dor crónica associada a doenças reumáticas e estudos realizados em doentes com dor crónica oncológica sugerem que os sistemas transdérmicos de fentanilo são uma alternativa eficaz à morfina oral, sendo que muitos destes doentes preferiram utilizar o sistema transdérmico⁴⁵. É possível ver na

figura A5 um sistema transdérmico de fentanilo disponível em Portugal com o nome comercial Durogesic®.

Existiu no mercado um sistema iontoforético de fentanilo, o Ionsys™ (Figura A6), que devido a questões de segurança relacionadas com o microprocessador do sistema iontoforético foi retirado. Este sistema era constituído por dois componentes principais: um que controlava toda a parte elétrica do sistema (sistema iontoforético) e outro que comportava dois reservatórios de hidrogel, um contendo o fentanilo (ânodo) e outro contendo apenas excipientes (cátodo). Podia dispensar até 80 doses de 40 µg de fentanilo durante 24 horas. Quando o doente sentia necessidade, pressionando duas vezes o botão da unidade iontoforética, o sistema libertava 40 µg de fentanilo, proporcionando um rápido alívio da dor^{38,48}. Este sistema apresentava várias vantagens, tais como: era controlado pelo doente, não impedia a realização das tarefas diárias nem restringia os movimentos e não requeria a presença de profissionais de saúde para ser usado. Se não existirem outros problemas técnicos com estes aparelhos, por norma, os maiores efeitos secundários apresentados são os típicos dos opióides e irritação a nível do local da aplicação, nomeadamente o aparecimento de vesículas, eritema e comichão⁴⁵.

Buprenorfina

Em Portugal, a buprenorfina tem como principal indicação a terapêutica de substituição em caso de toxicod dependência maior de opiáceos, no âmbito de um programa detalhado de acompanhamento terapêutico do ponto de vista médico, social e psicológico⁵².

A buprenorfina é indicada para o tratamento da dor crónica moderada a severa controlável apenas através do uso de opióides e não é recomendada em casos de dor aguda. Em Portugal, encontra-se disponível na forma de sistemas transdérmicos matriciais nas doses de 35µg/h, 52.5µg/h e 70µg/h, cada *patch* libertando fármaco durante 7 dias. Este opióide semi-agonista do recetor µ tem menos efeitos secundários que a morfina, nomeadamente a nível gastrointestinal, sendo relatados menos casos de obstipação e tem menos efeitos sedativos e psicomiméticos que a morfina e fentanilo. Por ter uma forte ligação aos recetores µ permite obter efeitos analgésicos até em pequenas doses e, pelo mesmo motivo, efeitos de longa duração^{45,53}. Por se ligar a outras proteínas plasmáticas que não à albumina, a buprenorfina não apresenta interações significativas com a maioria dos fármacos⁵³.

Diversos estudos têm vindo a demonstrar a eficácia e segurança da utilização de sistemas transdérmicos de buprenorfina no tratamento quer da dor crónica forte oncológica como não oncológica. Num estudo realizado em doentes que nunca tinham tomado opióides e que sofriam de lombalgia severa chegou-se à conclusão que, não só a atividade da

buprenorfina era superior relativamente ao placebo como se veio a revelar bastante segura e tolerada, apresentando como efeitos adversos mais relevantes os associados ao consumo de opióides e possível irritação local⁵⁴. Outros estudos realizados vieram demonstrar que o uso da buprenorfina transdérmica diminui a toma de outros analgésicos por via oral e melhorou significativamente a qualidade de vida de doentes que previamente tomavam analgésicos por outras vias. O nível de segurança da buprenorfina revela ser bastante elevado, sendo relatados menos casos de depressão respiratória comparativamente com outros opióides⁵³. Em todos os estudos analisados verificou-se que os *patches* de buprenorfina utilizam a tecnologia de matriz, apresentando este tipo de sistemas todas as vantagens que foram anteriormente referidas para o fentanilo⁵⁵. Na figura A7 podem observar-se as embalagens e os *patches* dum sistema transdérmico matricial de buprenorfina disponível em Portugal com o nome comercial Transtec[®].

Fentanilo vs. Buprenorfina

Um estudo realizado com doentes que sofriam de dor crónica não oncológica teve como objetivo comparar a eficácia, aceitabilidade e os efeitos secundários a longo prazo de sistemas transdérmicos de fentanilo e de buprenorfina. Em ambos os grupos de doentes (fentanilo vs. buprenorfina) verificaram-se melhorias semelhantes no que se refere à redução da dor sentida, realização das atividades físicas, qualidade de sono e estado de humor. Neste estudo verificou-se que ambos os sistemas proporcionaram melhoria clínica nos primeiros 6 meses de tratamento. Verificou-se que a buprenorfina tem efeitos analgésicos em doses iniciais mais baixas que o fentanilo e inicialmente apresentou menos efeitos secundários relacionados com o consumo de opióides porém, apresentou mais casos de irritação local. Com o passar do tempo verificou-se o desenvolvimento de tolerância ao uso de ambos os sistemas transdérmicos. Estudou-se ainda a possibilidade de trocar os sistemas transdérmicos ao longo do tratamento (*switching*), isto é, um doente que começou com fentanilo após um certo período de tempo mudava para a buprenorfina e vice-versa. Com este método, verificou-se um aumento da aceitabilidade do tratamento diminuindo-se os efeitos secundários e a tolerância aos fármacos⁵⁶.

Perspetivas futuras

O futuro dos sistemas transdérmicos perspectiva-se otimista. A popularidade dos sistemas transdérmicos tem vindo a aumentar continuamente, e há um interesse por parte das indústrias farmacêuticas em investigar melhorias em *design* e tecnologia para potenciar o uso destas formas farmacêuticas. A via transdérmica tem sido cada vez mais utilizada para

veicular fármacos para o organismo, dadas as vantagens que apresenta em relação a outras vias de administração. No que diz respeito à tecnologia transdérmica para os fármacos analgésicos, encontram-se a decorrer algumas investigações com o objetivo de tornar a utilização dos sistemas transdérmicos cada vez mais eficaz e segura. Nesta área, os principais objetivos são aumentar a aceitação do sistema transdérmico por parte dos doentes, tornar a administração do fármaco no organismo cada vez mais precisa, aumentar o tempo de duração de ação e diminuir as doses de fármaco a utilizar. Por exemplo, existem estudos que propõem a incorporação de componentes eletro-sensíveis nos polímeros, como por exemplo, a combinação de nanotubos de carbono nos sistemas transdérmicos com meios elétricos para promover a permeação cutânea⁶. Outro método investigado para potenciar a utilização de sistemas transdérmicos centra-se na utilização de microsistemas que respondem a campos elétricos sendo, neste caso, o desenvolvimento da nanotecnologia de sistemas elétricos fundamental. Atualmente, já existem sistemas terapêuticos que utilizam estes sistemas microeletromecânicos e esta tecnologia poderá vir a ser aplicada aos sistemas transdérmicos⁵⁷. Nos analgésicos, vários *patches* de outras moléculas, como por exemplo capsaicina, lidocaína, oxicodona e sufentanilo têm vindo a ser estudados e têm demonstrado resultados promissores⁴⁵.

Com os desenvolvimentos tecnológicos e a possível aplicação de outras moléculas analgésicas aos sistemas transdérmicos é de esperar o aumento da utilização deste tipo de formas farmacêuticas no tratamento dos diferentes tipos de dor.

Conclusão

Com esta monografia exploraram-se os sistemas transdérmicos aplicados ao tratamento da dor crónica. Deu-se particular importância à tecnologia subjacente a estes sistemas terapêuticos, de modo a compreender o estado da arte e os possíveis avanços tecnológicos a efetuar para aperfeiçoar a administração transdérmica. De modo a potenciar esta via, vários métodos para aumentar a permeabilidade têm sido usados mostrando resultados positivos. Os sistemas transdérmicos usam tecnologia complexa e requerem processos de fabrico adequados de modo a estarem de acordo com as normas de qualidade exigentes. Analisou-se a dor, em especial a dor crónica e as implicações que esta tem na qualidade de vida dos doentes. Verificou-se que a aplicação dos sistemas transdérmicos para administração de analgésicos na terapêutica da dor crónica tem resultados positivos, reduzindo-se a administração de outros analgésicos por outras vias. O fentanilo e a buprenorfina são os fármacos mais utilizados para o tratamento da dor crónica moderada a severa. Foram apresentados estudos que demonstraram que ambos os fármacos apresentam vantagens em ser administrados transdermicamente. A investigação em tecnologia transdérmica tem procurado desenvolver sistemas transdérmicos de qualidade cada vez mais eficazes e seguros. Dado o sucesso que se tem verificado com a aplicação dos sistemas transdérmicos em algumas áreas clínicas, como por exemplo, a administração de hormonas, tem-se procurado estender esta tecnologia a outras patologias e fármacos.

Bibliografia

1. INFARMED. Gabinete Jurídico e Contencioso - Despacho n. ° 12220/2009, de 14 de Maio. Legislação Farmacêutica Compilada DR 2ª série, 2009.
2. INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN - Taxonomy. [Acedido a 23 de janeiro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy?navItemNumber=576#pain>.
3. SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH, University Of Wisconsin - Classification of pain. Wisconsin: UWSMPH, 2010. [Acedido a 23 de janeiro de 2015]. Disponível na internet: <http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.4.html>.
4. PORTUGAL, Ministério da Saúde. - Portal da Saúde: Dor. [Acedido a 23 de janeiro de 2015] Disponível na internet: <http://www.min-saude.pt/portal/conteudos/enciclopedia+da+saude/ministeriosaude/cuidados+paliativos/dor.htm>.
5. RATINI M. - What is chronic pain and what are the symptoms? WebMD, 2014.[Acedido 23 de janeiro de 2015]. Disponível na internet: <http://www.webmd.com/pain-management/guide/understanding-pain-management-chronic-pain>.
6. INDERMUN, S., CHOONARA, Y., KUMAR, P., TOIT, L., MODI, G., LUTTGE, R., PILLAY, V. - Patient-Controlled Analgesia: Therapeutic Interventions Using Transdermal Electro-Activated and Electro-Modulated Drug Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 103 (2014), 353–366.
7. SEELEY, R.R., VAN PUTTE, C., REGAN, J., RUSSO, A.. - *Anatomia e Fisiologia*. 10ª. New York: McGraw Hill, 2014. ISBN 978-0-07-340363-2.
8. CHILCOTT, R., PRICE, S. - Cutaneous anatomy and function. In: CHILCOTT, R. *Principles and Practice of Skin Toxicology*. England: John Wiley & Sons, Ltd, 2008. ISBN 978-0-470-51172-5, 1-15. Disponível na internet: http://samples.sainsburysebooks.co.uk/9780470773086_sample_379107.pdf.
9. PRAUSNITZ, M., ELIAS, P.; FRANZ, T., SCHUMUTH, M., TSAI, J., MENON, G., HOLLERAN, W., FEINGOLD, K. - Skin Barrier and Transdermal Drug Delivery. In: PRAUSNITZ, M., *et al*. *Medical therapy*. Elsevier Ltd, 2012. Disponível na internet: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-7234-3571-6.00124-X>. p. 2065–2073.
10. ITA, K. - Transdermal drug delivery : progress and challenges. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 24., nº3 (2014), 245–250.
11. ELIAS, P. - Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *The Journal of investigative dermatology*. 80., nº6 (1983), 44s–49s.
12. HARDING, C. - The stratum corneum: structure and function in health and disease. *Dermatologic therapy*. 17., (2004), 6–15.

13. ROSSO, J., LEVIN, J. - The clinical relevance of maintaining the functional integrity of the stratum corneum in both healthy and disease-affected skin. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. 4., n°9 (2011), 22–42. Disponível na internet: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175800/pdf/jcad_4_9_22.pdf.
14. JACKSON, S., WILLIAMS, M., FEINGOLD, K., ELIAS, P. - Pathobiology of the stratum corneum. *The Western journal of medicine*. 158., n°3 (1993), 279–285.
15. BOUWSTRA, J., DUBBELAAR, F. GOORIS, G., PONEC, M. - The lipid organisation in the skin barrier. *Acta Derm Venereol*. 208 (2000), 23–30. Disponível na internet: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10884936>.
16. PRAUSNITZ, M., LANGER, R. - Transdermal drug delivery. *Nature biotechnology*. 26., n°11 (2009), 1261–1268.
17. JHAWAT, V., SAINI, V., KAMBOJ, S., MAGGON, N. - Transdermal Drug Delivery Systems : Approaches and Advancements in Drug Absorption through Skin. 20., n°1 (2013), 47–56.
18. GANDHI, K., DAHIYA, A., KARLA, T., SINGH, K. - Transdermal drug delivery - a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 3., n°3 (2012), 379–388.
19. LUCINDA, R., EVANGELISTA, R. - Sistemas transdermicos para a veiculação de fármacos. *Pharmacia Brasileira*. (1999). Disponível na internet :[http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path\[\]=992&path\[\]=765](http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path[]=992&path[]=765).
20. HADGRAFT, J. - Skin, the final frontier. *International Journal of Pharmaceutics*. 224 (2001), 1–18.
21. COMISSÃO DA FARMACOPEIA PORTUGUESA. - Monografia das Formas farmacêuticas. In: *INFARMED., Farmacopeia Portuguesa 9.0*. 2008, 867–916.
22. WOKOVICH, A. PRODDUTURI, S., DOUB, W., HUSSAIN, A., BUHSE, L. - Transdermal drug delivery system (TDDS) adhesion as a critical safety, efficacy and quality attribute. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 64 (2006), 1–8.
23. SUBEDI, R., OH, S., CHUN, M., CHOI, H. - Recent Advances in Transdermal Drug Delivery. 33., n°3 (2010), 339–351.
24. YADAV, V., BHAI, M., MAMATHA, Y., PRASANTH, V. - Transdermal drug delivery: a technical writeup. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation* 1., n°1 (2012), 5–12.
25. CLEARY, G. - Transdermal DDS. In: *Biomaterials Science*. (2013), 1073–1082.
26. BANERJEE, S., CHATTOPADHYAY, P., GHOSH, A., DATTA, P., VEER, V. - Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems. *International Journal of Adhesion and Adhesives*. 50 (2014), 70–84.

27. CHORILLI, M., BRIZANTE, A., RODRIGUES, C., SALGADO, H. - Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. 88., nº1 (2007), 7–13.
28. BENSON, H.- Transdermal drug delivery: penetration enhancement techniques. *Current drug delivery*. 2 (2005), 23–33.
29. BARRY, B. - Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 14 (2001), 101–114.
30. MARTINS, M., VEIGA, F. - Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 38., nº1 (2002), 33–54.
31. SHIVAKUMAR, H., NARASIMHA, S. - Topical and Transdermal Drug delivery. In: *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*. Elsevier Inc., 2010. ISBN 9780815520252. 1-35. Disponível na internet: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10001-0>.
32. BEIJA, M., SALVAYRE, R., VIGUERIE, N., MARTY, J. - Colloidal systems for drug delivery: from design to therapy. *Trends in Biotechnology*. 30., nº9 (2012), 485–49.
33. MISHRA, B., PATEL, B., TIWARI, S. - Colloidal nanocarriers: a review on formulation technology, types and applications toward targeted drug delivery. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*. 6 (2010), 9–24.
34. PARDEIKE, J; HOMMOSS, A., MÜLLER, R. - Lipid nanoparticles (SLN, NLC) in cosmetic and pharmaceutical dermal products. *International Journal of Pharmaceutics*. . 366 (2009), 170–184.
35. CAI, B., SODERKVIST, K., ENGQVIST, H., BREDENBERG, S. - A New Drug Release Method in Early Development of Transdermal Drug Delivery Systems. *Pain research and treatment*. (2012), 10–15.
36. TROMMER, H., NEUBERT, R. - Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin penetration. A review. *Skin Pharmacology and Physiology*. 19 (2006), 106–121.
37. SHARMA, A., SAINI, S., RANA, AC. - Transdermal drug delivery system- a review. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 4 (2013), 286–292.
38. WILSON, E. - Three Generations : The Past , Present , and Future of Transdermal Drug Delivery Systems. (2011), 1–22.
39. KOCHHAR, J. LIM, W., ZOU, S., FOO, W., PAN, J., KANG, L. - Microneedle Integrated Transdermal Patch for Fast Onset and Sustained Delivery of Lidocaine. *Molecular pharmaceutics*. 10 (2013), 4272–4280.
40. KAUSHIK, D., KILFOYE, B., THAKUR, R., MICHNIAK-KOHN, B. - Microneedles - Minimally Invasive Transdermal Delivery Technology. In: *Handbook of Non-Invasive Drug Delivery Systems*. New Jersey: Elsevier Inc, (2010). ISBN 9780815520252. 135–164. Disponível na internet: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-8155-2025-2.10006-X>.

41. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. - Guideline on Quality of Transdermal Patches. 44 (2012) 1-28. Disponível na internet:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/09/WC500132404.pdf.
42. THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION. - Topical and transdermal drug products: product quality (interim revision). 2013.
43. COMISSAO DA FARMACOPEIA PORTUGUESA. Monografias: Fentanilo. In: INFARMED., Farmacopeia Portuguesa 9.0. (2008), 2551–2680.
44. PATEL, D., KAVITHA, K. - Formulation and Evaluation Aspects of Transdermal Drug Delivery System. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research 6., nº2 (2011), 37–49.
45. BAJAJ, S., WHITEMAN, A., BRANDNER, B. - Transdermal drug delivery in pain management. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 11., nº2 (2011), 39–43.
46. KALARIA, D., DUBEY, S., KALIA, Y. - Clinical Applications of Transdermal Iontophoresis. In: BENSON, H., WATKINSON, A. Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice. John Wiley & Sons, Inc., ISBN 9781118140505, (2012),67–83.
47. CARAMONA, M., ESTEVES, A., GONÇALVES, J., MACEDO, T., MENDONÇA, J., OSSWALD, W., PINHEIRO, R., RODRIGUES, A., SEPODES, B., TEIXEIRA, A. - Prontuário Terapêutico - 11. 11ª. Lisboa: INFARMED, (2012), ISBN: 978-989-8369-11-6
48. LOTSCH, J., WALTER, C., PARNHAM, M., OERTEL, B., GEISSLINGER, G.- Pharmacokinetics of Non-Intravenous Formulations of Fentanyl. Clin Pharmacokinet. 52 (2013), 23–36.
49. INFARMED. - Resumo das características do medicamento: Fentanilo Sandoz. Disponível na internet:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=42599&tipo_doc=rcm.
50. STANLEY, T. - Fentanyl. Journal of Pain and Symptom Management. 29., nº5 (2005), 67–71.
51. Lane, M. The transdermal delivery of fentanyl. Eur J Pharm Biopharm. 84 (2013), 449–455.
52. INFARMED; I.P. - Resumo das características do medicamento: Ramatrix. Disponível na internet:
http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=56463&tipo_doc=rcm
53. LIKAR, R. - Transdermal buprenorphine in the management of persistent pain - Safety aspects. Therapeutics and Clinical Risk Management 2., nº1 (2006), 115–125.

54. STEINER, D., SITAR, S., WEN, W., SAWYERR, G., MUNERA, C., RIPA, S., LANDAU, C. - Efficacy and Safety of the Seven-Day Buprenorphine Transdermal System in Opioid-Naïve Patients with Moderate to Severe Chronic Low Back Pain: An Enriched, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Journal of Pain and Symptom Management*. 42., n°6 (2011), 903–917.
55. KAPIL, R., CIPRIANO, A., FRIEDMAN, K., MICHELS, G., SHET, M., COLUCCI, S., APSELOFF, G., KITZMILLER, J., HARRIS, S. - Once-Weekly Transdermal Buprenorphine Application Results in Sustained and Consistent Steady-State Plasma Levels. *Journal of Pain and Symptom Management*. 46., n°1 (2013), 65–75.
56. MITRA, F., CHOUDHURY, S., SHELLY, M., WILLIAMS, G.- A Feasibility Study of Transdermal Buprenorphine Versus Transdermal Fentanyl in the Long-Term Management of Persistent Non-Cancer Pain. *Pain Medicine* 14 (2013), 75–83.
57. LIU, Y., SERVANT, A., GUY, O., AL-JAMAL, K., WILLIAMS, P., HAWKINS, K., KOSTARELOS, K. - An Electric-Field Responsive Microsystem for Controllable Miniaturised Drug Delivery Applications. *Procedia Engineering*. 25 (2011), 984–987.
58. ALEXANDER, A., DWIVEDI, S., GIRI, T., SARAF, S., SARAF, S., TRIPATHI, D. - Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*. 164 (2012), 26–40.
59. GRUENTHAL. Ficha Técnica Sistemas Transdémicos Transtec. [accedido a 05/09/2015] Disponível na internet: <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/documentacion/vademecum/2006/gruenthal/transtec.pdf>.

Anexos

Tabela A1

Denominação comum internacional	Dosagem (µg/h)	Nomes comerciais	Genéricos	Sistemas Iontoforéticos
Fentanilo	12 12.5 25 50 75 100	Durogesic; Fentanilo Actavis; Fentanilo Ardicat; Fentanilo Ciclum.	Existem	Ionsys®- foi retirado do mercado
Buprenorfina	52.5 35 70	Buprenorfina Actavis; Ramatrix; Transtec.	Existem	Não existe

Tabela A1: Sistemas transdérmicos opióides disponíveis em Portugal (adaptado da página internet do INFARMED).

Figura A1

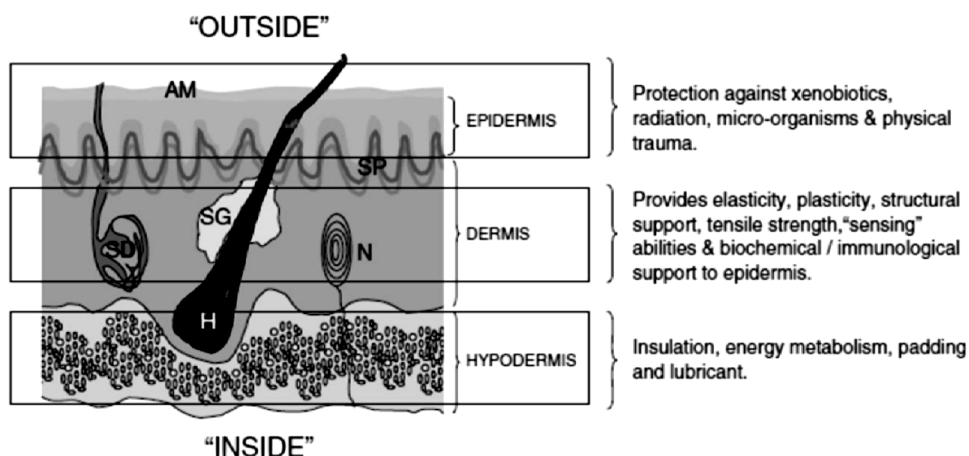


Figura A1: Pele e funções associadas. Várias estruturas anexas são mostradas (SP = plexo superficial; SG = glândula sebácea; SD = glândula sudorípara; N = Corpúsculo de Pacini; H = pelo). Em humanos, a pele é coberta por uma fina camada de lípidos conhecidos como o manto ácido (AM), o qual compreende sebo, restos celulares e suor residual. (Adaptado de: Principles and Practice of Skin Toxicology⁸).

Figura A2

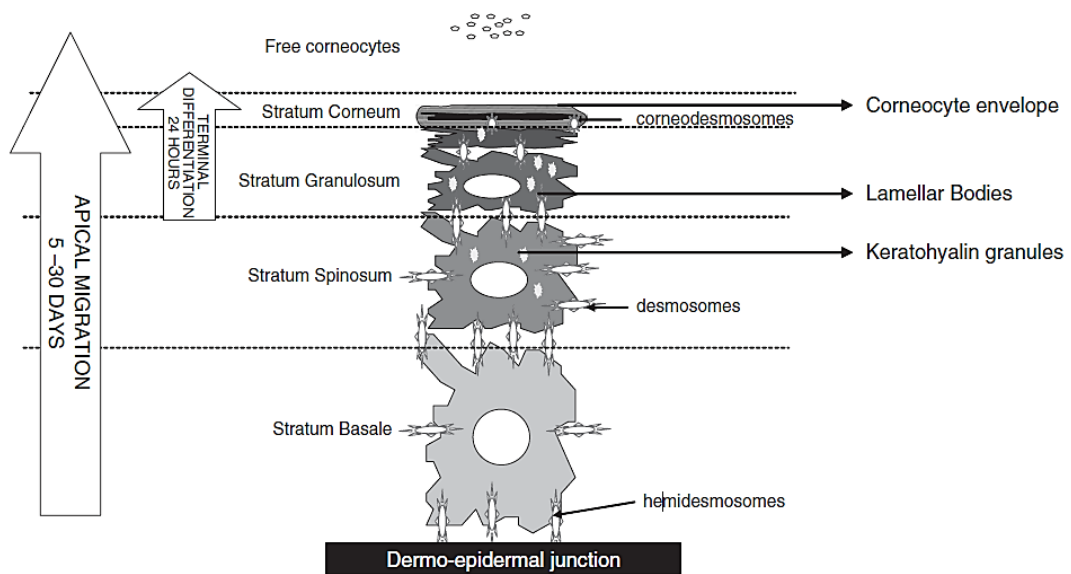


Figura A2: Representação esquemática de células individuais da epiderme evidenciando o processo fisiológico de renovação da pele. Os queratinócitos atravessam um processo de proliferação, diferenciação e queratinização desde a camada basal até à superfície, transformando-se então em corneócitos, (Adaptado de: *Principles and Practice of Skin Toxicology*⁸).

Figura A 3

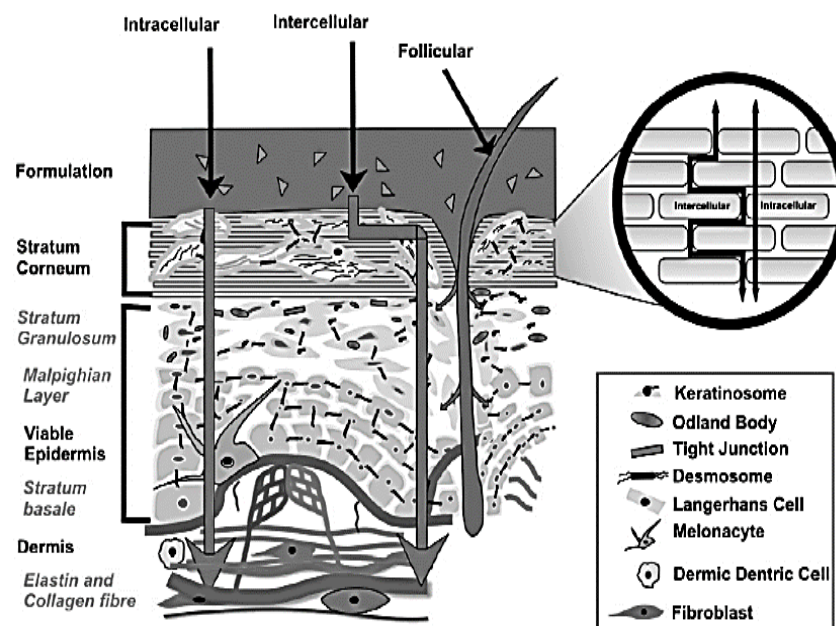
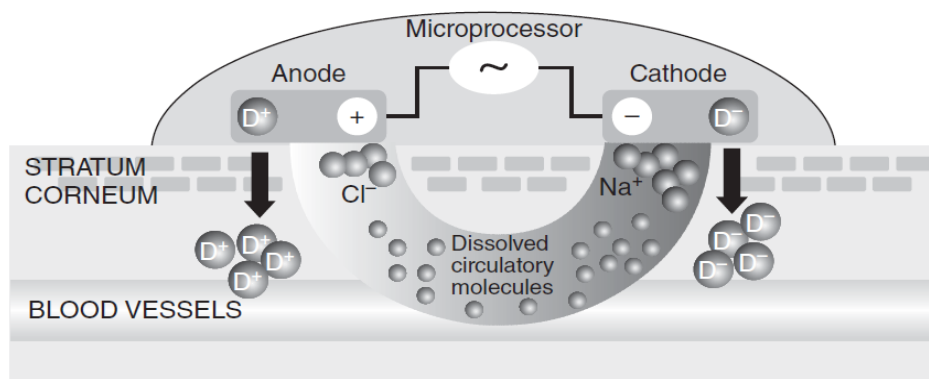


Figura A3: Esquema representativo da pele e das vias de penetração dos fármacos⁵⁸.

Figura A4



D⁺ Fármacos catiónicos: lidocaína; fentanilo; análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH).

D⁻ Fármacos aniônicos: anti-inflamatórios não esteroides.

Figura A4: Representação esquemática do processo da iontoforese⁴⁶.

Figura A5

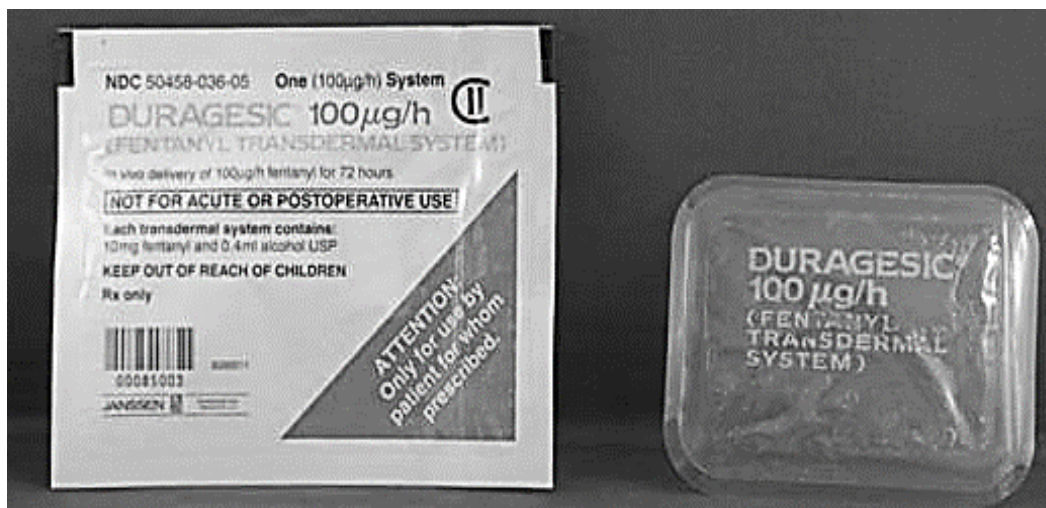


Figura A5: Sistema transdérmico matricial de fentanilo com dosagem 100µg/h de nome comercial Duragesic[®] (Retirado de: <http://www.ct.gov/dcp/cwp/view.asp?Q=525102>).

Figura A6



Figura A6: Sistema iontoporético de fentanilo Ionsys™. (Retirado de: <http://www.ionsys.com/use-and-disposal.html>).

Figura A7

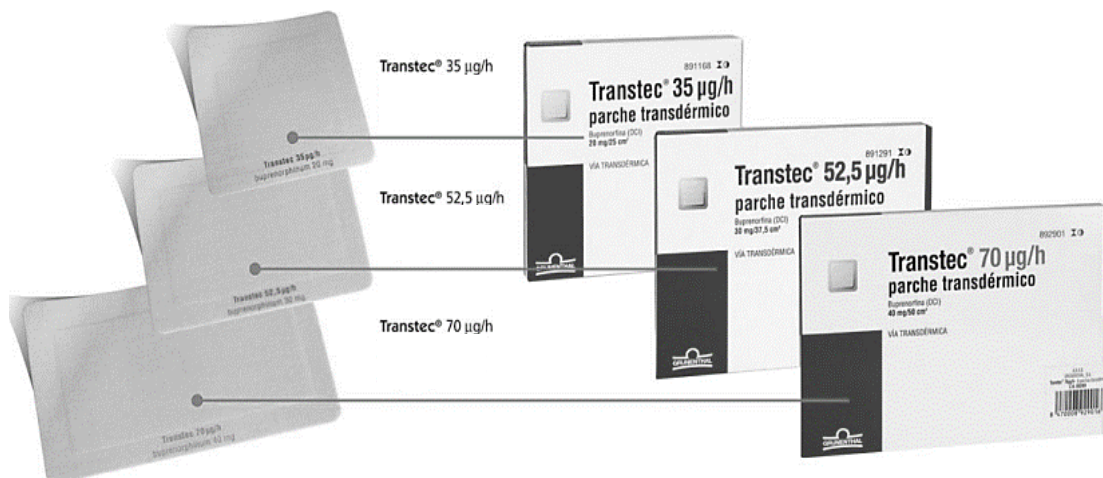


Figura A7: Sistemas transdérmicos matriciais de buprenorfina Transtec[®] das dosagens disponíveis em Portugal⁵⁹.