



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Miguel Ângelo Pereira Nunes Tavares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos: estratégias e oportunidades” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Márcia Loureiro, do Dr. João Maia e da Professora Doutora Carla Vitorino apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019

Miguel Ângelo Pereira Nunes Tavares

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos: estratégias e oportunidades” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação da Dra. Márcia Loureiro, do Dr. João Maia e da Professora Doutora Carla Vitorino apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2019



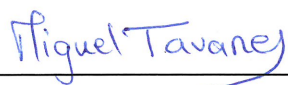
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Declaração de Honra

Eu, Miguel Ângelo Pereira Nunes Tavares, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2014215250, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos: estratégias e oportunidades” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 3 de setembro de 2019.



(Miguel Ângelo Pereira Nunes Tavares)

Agradecimentos

*Aos meus pais e irmão, porque sem vocês nada seria possível,
À tertúlia, pelas grandes amizades e pelo companheirismo,
À Imperial TAFFUC, por todas as canções, ensinamentos e histórias,
À minha família de Coimbra, por tornar todos os momentos especiais,
Ao Bruno e ao Filipe, por estarem constantemente no meu caminho.*

*A Coimbra, cidade de fitas,
pelo Sara e pelos melhores anos da minha vida.*

*À Professora Doutora Carla Vitorino, por toda a ajuda e orientação.
À equipa dos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião, e
À equipa da Farmácia Machado, em especial aos colegas Jorge e Rodrigo,
por todo o profissionalismo e ensinamentos.*

Índice

Capítulo I – Relatório do Estágio Curricular em Farmácia Hospitalar	7
Lista de abreviaturas	8
Introdução.....	9
O Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga e os Serviços Farmacêuticos	10
Análise SWOT.....	10
Pontos Fortes	10
1. Rotação pelos diversos serviços.....	10
2. Distribuição de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.....	13
3. Informação sobre o medicamento	14
Pontos Fracos	14
1. Curta duração do estágio.....	14
Oportunidades.....	14
1. Estudo clínico	14
2. Ruturas de <i>stock</i>	15
Ameaças	16
1. Plano curricular do MICF.....	16
Conclusão.....	17
Bibliografia	18
Capítulo II – Relatório do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária....	19
Lista de abreviaturas	20
Introdução.....	21
A Farmácia Machado	22
Análise SWOT.....	22
Pontos Fortes	22
1. Localização.....	22
2. Autonomia dada aos estagiários	23
3. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro	23
Pontos Fracos	23

1. Equipa volumosa.....	23
2. Stocks insuficientes	24
3. Erros de <i>stock</i>	24
Oportunidades.....	24
1. Formação constante	24
2. Consultas de nutrição	25
Ameaças	26
1. Plano curricular do MICF.....	26
2. Produtos esgotados e/ou rateados	26
Conclusão.....	28
Bibliografia	29
Capítulo III – Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos: estratégias e oportunidades	30
Resumo	31
<i>Abstract</i>	31
Lista de abreviaturas	32
Introdução.....	33
Pele.....	34
Administração transdérmica de fármacos.....	36
1. Via transcelular	36
2. Via intercelular.....	37
3. Via folicular	37
Sistemas transdérmicos.....	38
Componentes básicos de um sistema transdérmico	38
1. Fármaco.....	38
2. Polímeros	38
3. Adesivo.....	38
4. Camada removível	39
5. Camada protetora	39
6. Membrana controladora.....	39
Tipos de sistemas transdérmicos	40

1. Sistema de reservatório.....	40
2. Sistemas matriciais	40
3. Sistema de microrreservatório	41
Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos.....	42
Processo de fabrico	42
A abordagem <i>Quality by Design</i>	43
Evolução da absorção transdérmica de fármacos.....	44
1. Promotores químicos da permeação.....	45
2. Iontoforese	45
3. Sonoforese de baixa frequência	47
4. Eletroporação	48
5. Microagulhas.....	48
Mudança do paradigma da administração transdérmica	51
1. Vacinação	51
2. Proteínas e peptídeos.....	52
3. Detecção de analitos	53
Conclusões.....	54
Bibliografia	55

Capítulo I

Relatório do estágio curricular em Farmácia Hospitalar

**Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga,
Hospital de São Sebastião**

Sob orientação da Dra. Márcia Loureiro

Lista de abreviaturas

AO – Assistente operacional

AUE – Autorização de Utilização Especial

CAUL – Certificado de Autorização de Utilização de Lote

CHEDV – Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga

FH – Farmacêutico hospitalar

GHAf – Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia

HSJM – Hospital de São João da Madeira

HSM – Hospital São Miguel

HSS – Hospital de São Sebastião

ME – Medicamento experimental

ME/P – Medicamento estupefaciente e psicotrópico

MHD – Medicamento hemoderivado

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

NP – Nutrição parentérica

SF – Serviços Farmacêuticos

SNC – Sistema nervoso central

SO – Serviço de oncologia

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*

TSDT – Técnico superior de diagnóstico e terapêutica

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla, no seu término, a realização de um estágio curricular numa das diversas áreas de atuação do farmacêutico. O objetivo de por em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo de 4 anos de formação segue na premissa de preparar o melhor possível os alunos para a realidade do farmacêutico no mundo profissional.

Ao longo do meu percurso académico nutri sempre bastante interesse pelo exercício da função farmacêutica em ambiente hospitalar principalmente devido aos desafios que o setor apresenta e da importância que o farmacêutico representa entre os profissionais de saúde, o doente e o medicamento. Por essa razão, optei por realizar o meu estágio na área da Farmácia Hospitalar.

O presente relatório diz respeito à realização do meu estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital de São Sebastião, em Santa Maria da Feira, durante os meses de janeiro e fevereiro, sob a orientação da Dra. Márcia Loureiro. Deste modo, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) farei uma reflexão crítica do meu estágio.

O Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga e os Serviços Farmacêuticos

O Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga (CHEDV), constituído pelo Hospital de São João da Madeira (HSJM), em São João da Madeira, o Hospital São Miguel (HSM), em Oliveira de Azeméis e o Hospital de São Sebastião (HSS), em Santa Maria da Feira, foi criado em 2009 tornando-se o responsável pela prestação de cuidados de saúde da zona norte do distrito de Aveiro. (Centro Hospitalar Entre o Douro e Vouga, s.d.)

Os Serviços Farmacêuticos (SF) estão sediados no 3º piso do HSS, encontrando-se também presentes no HSM. Este último é responsável pelo abastecimento do HSJM.

A equipa dos SF está sob a direção técnica da Dra. Márcia Loureiro sendo composta por 9 farmacêuticas hospitalares (FH), 11 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), 8 assistentes operacionais (AO) e 3 assistentes técnicas. O horário normal de funcionamento dos SF é das 9h às 17h; das 17h às 24h o serviço é assegurado por 1 FH e 1 TSDT; das 00h às 9h a FH faz serviço de prevenção, já fora das instalações do hospital.

Análise SWOT

Pontos Fortes 1. Rotação pelos diversos serviços 2. Distribuição de estupeficientes, psicotrópicos e hemoderivados	Pontos Fracos 1. Curta duração do estágio
Oportunidades 1. Estudo clínico 2. Raturas de <i>stock</i>	Ameaças 1. Plano curricular do MICF

Pontos Fortes

1. Rotação pelos diversos serviços

No meu estágio tive oportunidade de acompanhar semanalmente uma FH. Durante cada semana acompanhei o serviço de cada FH que me orientava e deste modo pude conhecer os vários métodos de trabalho dos vários setores dentro dos SF.

Abaixo, irei expor os vários serviços bem como as tarefas que realizei.

a. Oncologia

Nas instalações dos SF existe um gabinete de oncologia que é o espaço físico dedicado à realização de todas as tarefas referentes a este serviço. Serve também de armazenamento dos medicamentos citostáticos e da restante medicação utilizada em quimioterapia. Cada doente possui um processo com um protocolo de tratamento preenchido pelo médico onde está descrita a medicação que fará com as respetivas dosagens e posologia. A FH é responsável pela validação do protocolo de quimioterapia e é quem regula a cedência dos medicamentos aos doentes.

A validação dos protocolos é realizada verificando os cálculos da dose que pode ser administrada ao doente segundo a superfície corporal do mesmo. Após a análise entre a medicação dispensada pelos SF no dia anterior e a medicação gasta no serviço de oncologia (SO), é preparado um caixote com a medicação necessária para repor o *stock* do SO. No entanto, existe medicação que carece de justificação de utilização. Esta é dispensada individualmente para cada doente de acordo com a marcação da sessão de quimioterapia correspondente.

b. Ambulatório

Para doentes em regime de ambulatório com doença oncológica ou crónica, como o caso de HIV/SIDA, esclerose múltipla, artrite reumatoide, hemofilia, entre outras, o hospital garante a cedência da medicação, comparticipada a 100 %. Cabe à FH verificar se a prescrição se encontra conforme as regras e, se se verificar, dispensar a medicação prescrita.

Regra geral, a medicação é dispensada para a duração de 30 dias. O processo de dispensa tem de ser formalizado no sistema informático de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF[®]) sendo necessário registar a quantidade fornecida ao doente e os respetivos lote e data de validade.

c. Validação

Uma das responsabilidades do FH é a validação da prescrição interna para os doentes internados, através do programa *MedTrix*[®], programa interno de articulação dos vários profissionais de saúde do CHEDV. Apenas após este processo, os TSDT recebem a informação para distribuir a medicação para os vários setores do hospital.

Para validar, o FH procura a inexistência de duplicações ou interações terapêuticas, de alergias ou contraindicações para o doente, e que, de facto, a terapêutica é segura para o doente.

Quando o FH não corrobora a prescrição, este deve entrar em contacto com o médico para discutirem a melhor ação terapêutica a tomar.

d. Ensaio clínico

O papel do FH neste setor resume-se à supervisão do circuito do medicamento experimental (ME). Este passa pela receção, acondicionamento e dispensa do ME sempre de acordo com as diretrizes do ensaio clínico em questão. Este processo requer sempre o registo de todas as ações nos *dossiers* e plataformas *online* que os promotores do ensaio disponibilizam, de modo a assegurar a conformidade de todos os procedimentos.

e. Gestão da qualidade

Este serviço visa garantir que o FH atue seguindo o Manual das Boas Práticas de Farmácia Hospitalar através da formulação de Procedimentos e Instruções de Trabalho para a realização das suas funções. Visto ser uma profissão de elevada responsabilidade para o funcionamento normal do hospital e para o próprio doente, este trabalho possui elevada importância para a manutenção da qualidade do exercício da função farmacêutica.

f. Reembalagem

Este processo é realizado para medicamentos sólidos que não se encontrem preparados para distribuição unitária, isto é, unitariamente separados, e fragmentados quando é o caso, acompanhados de lote e validade. Para toda a medicação que necessite ser reembalada, o FH dá entrada do lote interno, com a informação necessária – entidade química, lote interno (HSSxxxx/yy) e validade interna. Após o AO proceder ao processo de reembalagem em si, o FH liberta o lote, caso esteja tudo conforme.

g. Produção

Respeitante aos manipulados preparados, podemos dividir a produção em:

(i) Na produção de manipulados não estéreis o FH apenas formula o protocolo de procedimentos para a produção do manipulado, estando a realização do procedimento em si ao encargo dos TSDT.

Com o auxílio do programa *Microsoft Office Excel*[®], o FH elabora uma ficha de preparação detalhada, em que discrimina passo a passo a técnica para preparação do manipulado, bem como o material e as matérias-primas necessários para a realização do processo.

(ii) Na **produção de manipulados estéreis** apenas contactei com a preparação de bolsas de nutrição parentérica (NP). Aqui, o FH tem um papel ativo na produção pois integra uma equipa tripla com um TSDT e um AO.

Numa primeira fase, de acordo com a prescrição médica, o FH produz uma ficha de preparação, os rótulos para a respetiva bolsa e um relatório em que assegura a estabilidade da bolsa. Todos estes documentos necessitam de confirmação dupla por parte de outro FH. Numa segunda fase, após a desinfeção e esterilização, o FH e o TSDT entram na câmara e procedem à preparação da bolsa. O primeiro fica encarregue dos macronutrientes e o segundo dos micro, no entanto, qualquer procedimento é sujeito a verificação dupla por parte de ambos.

2. Distribuição de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados

Os **medicamentos estupefacientes e psicotrópicos (ME/P)** atuam diretamente no sistema nervoso central (SNC), como depressores ou estimulantes. Estão indicados para uma série de situações clínicas, principalmente como antitússico ou analgésico. Por atuarem diretamente no SNC podem induzir habituação ou dependência, física ou psíquica, estando por isso associados a práticas ilegais de consumo de drogas. (INFARMED, 2010) Posto isto, o circuito dos ME/P apresenta um controlo apertado com legislação específica. Por esta razão, estes medicamentos são guardados num gabinete específico à parte da restante medicação, onde apenas os FH têm acesso – o “cofre”.

Os **medicamentos hemoderivados (MHD)** são medicamentos de origem biológica derivados do plasma humano com indicações terapêuticas para o tratamento e/ou prevenção de doenças do sangue ou traumas, como o caso de hemofilia, septicémia e tratamento de grandes queimados. Devido ao risco superior de transmissão de doenças, enquanto medicamento derivado do plasma, os MHD requerem a emissão de um Certificado de Autorização de Utilização de Lote (CAUL) por parte do INFARMED para a sua utilização. (Ordem dos Farmacêuticos, 2013) Tal como acontece com os ME/P, os MHD estão sujeitos a legislação específica e controlo apertado, sendo também guardados à parte da restante medicação no “cofre” ou na câmara frigorífica, quando é o caso de medicamento de frio.

O FH é quem controla todo o circuito dos ME/P e MHD incluindo a receção de encomendas e armazenamento das mesmas, a manutenção e o controlo dos stocks (físicos e informáticos) e a dispensa dos medicamentos. A requisição destes medicamentos é realizada através de um formulário específico para ambos os casos onde é discriminado o doente a que se destina, e

para os MHD também a indicação terapêutica. Para estes últimos, a sua dispensa requer o preenchimento completo do laboratório, lote, validade e CAUL.

3. Informação sobre o medicamento

Enquanto mestre no medicamento, uma das responsabilidades do FH é o esclarecimento e elucidação (i) dos médicos, (ii) dos enfermeiros e outros profissionais de saúde e (iii) do doente de qualquer questão referente à utilização do medicamento e ao medicamento em si.

(i) Colaborar com o médico durante a validação das prescrições ou relativamente a alguma dúvida que possa existir acerca de uma terapêutica e alternativas possíveis; (ii) trabalhar com os enfermeiros quanto à correta utilização e administração dos medicamentos, por exemplo, a reconstituição de antibióticos e a sua estabilidade para administração em regime de internamento domiciliário; e (iii) ensinar os doentes em regime de ambulatório sobre como devem tomar e guardar os medicamentos em casa são alguns exemplos da participação ativa do FH na informação sobre o medicamento.

Pontos Fracos

I. Curta duração do estágio

Como referi inicialmente, tive oportunidade de contactar e conhecer um setor diferente dos SF semanalmente, dependendo da FH que me orientava nessa semana. No entanto, considero que uma semana seja um espaço de tempo demasiado curto para conseguir aprender e dominar os conhecimentos necessários à prática do trabalho de um FH para um determinado serviço.

No início da semana é necessário algum tempo para a ambientação e a perceção geral do serviço; após essa parte inicial é necessário aprender as técnicas e metodologias de trabalho; de seguida começa-se a por em prática a aprendizagem; por fim, e após algum trabalho, é que finalmente se consegue dominar o trabalho. Ora, todo este processo demora o seu tempo e, em alguns casos, é impossível de uma maneira eficiente em apenas uma semana.

Oportunidades

I. Estudo clínico

Atezolizumab, Nivolumab e Pembrolizumab são medicamentos biológicos utilizados no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas e do carcinoma urotelial. Como grande parte do arsenal terapêutico utilizado em quimioterapia, a toma desta medicação pode

acarretar algumas reações adversas nomeadamente relacionadas com a imunidade do doente, como pneumonite, hepatite, colite, endocrinopatias, entre outras. (European Medicines Agency, 2015a, 2015b, 2017) A correta intervenção nestes casos passa pela administração de corticosteroides. No entanto, é comum o doente entrar no serviço de urgência com estes sintomas e o médico, por desconhecimento da imunoterapia que o doente realiza, opta por intervir com antibióticos, o que não é correto.

Tive oportunidade de cooperar com algumas FH num estudo acerca deste mesmo assunto para a realização de um poster. O trabalho consistiu em, através do *MedTrix*[®], fazer um levantamento do número de ciclos de quimioterapia realizados, identificar reações adversas relacionadas com a imunidade que o doente tenha sofrido e analisar como foram tratadas.

2. Raturas de stock

Durante o meu estágio, o hospital passou por uma rutura de stock de um grande número de medicamentos. Esta situação aconteceu quer devido a fatores internos, como demora ou impedimento por parte do serviço de compras na emissão de encomendas, quer devido a fatores externos, como o medicamento encontrar-se esgotado no laboratório. Terapêuticas banais como amoxicilina + ácido clavulânico para prevenção e tratamento de infeções, tratamentos crónicos em ambulatório para doenças oncológicas com tamoxifeno ou a administração da vacina anti-Rh para profilaxia da incompatibilidade materno-fetal estiveram impedidas de se realizar por falta dos medicamentos. Logicamente isto é um problema de carácter preocupante pois põe em causa a saúde e o tratamento dos doentes.

Por outro lado, face a esta situação tive de trabalhar com as FH de modo a tentar arranjar soluções. Pedir empréstimos a outros hospitais e a farmácias comunitárias ou falar com o médico para alterar temporariamente a terapêutica, quando existiam alternativas, foram as soluções mais fáceis. No entanto, quando não eram possíveis foi necessário recorrer a pedidos de Autorização de Utilização Especial (AUE) ao INFARMED para fazer importação de medicamentos.

Apesar de se refletir como um ponto negativo considero que devido a este problema tive uma oportunidade de aprender bastante e ganhar capacidades na gestão de problemas, muitas vezes com carácter de urgência.

Ameaças

I. Plano curricular do MICF

O plano curricular do MICF é geral o suficiente para abranger praticamente todas as áreas de atuação do farmacêutico. No entanto, apresenta uma lacuna enorme na preparação do estudante para a realidade do setor hospitalar. Temáticas como a quimioterapia, a nutrição parentérica e os medicamentos biológicos são essenciais para o ambiente hospitalar, contudo são muito pouco ou nada debatidas.

A meu ver, a unidade curricular de Farmácia Hospitalar devia ser reestruturada para se aproximar mais à realidade da profissão, abordando temas necessários e importantes ao exercício das funções de um FH. Além disso, as cadeiras que envolvem a realização de casos práticos ou reconciliações terapêuticas podiam envolver a componente hospitalar, uma vez que existe um grande leque de medicamentos que apenas são utilizados em contexto hospitalar.

Conclusão

Enquanto primeiro contacto com a Farmácia Hospitalar, este estágio refletiu as expectativas que tinha em relação ao trabalho de um FH. A profissão é de imensa responsabilidade e requer a integração de um vasto leque de conhecimentos em diversas áreas, tal como uma ligação com os restantes profissionais. Ter feito parte da equipa dos SF foi sem dúvida enriquecedor, uma vez que pude por em prática o que aprendi e aprofundar mais ainda os meus conhecimentos.

Notei que por vezes o FH não tem o reconhecimento devido pelo seu trabalho em consequência da visão banal que os medicamentos atualmente ganharam. Contudo, foi gratificante perceber que, de facto, o FH trabalha em prol do uso racional do medicamento e da promoção para a saúde do doente.

Bibliografia

CENTRO HOSPITALAR ENTRE O DOURO E VOUGA (s.d.) – **Apresentação CHEDV**. [Acedido a: 27/07/19]. Disponível na internet em: http://www.chedv.min-saude.pt/index.php?option=com_content&view=article&id=190&Itemid=322

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015a) – **Resumo das Características do Medicamento – Opdivo®**. Acedido a: 28/07/19]. Disponível na internet em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pt.pdf [

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015b) – **Resumo das Características do Medicamento – Keytruda®**. [Acedido a: 28/07/19]. Disponível na internet em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pt.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2017) – **Resumo das Características do Medicamento – Tecentriq®**. [Acedido a: 28/07/19]. Disponível na internet em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_pt.pdf

INFARMED – **Psicotrópicos e Estupefacientes**. Saiba mais sobre. 22 (2010) 1-2. [Acedido a: 28/07/19]. Disponível na internet em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefacientes.pdf

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Medicamentos Derivados do Plasma Humano**. Boletim do CIM/Revista da Ordem dos Farmacêuticos. 107 (2013) 1-4. [Acedido a: 28/07/19]. Disponível na internet em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.107_medicamentos_derivados_do_plasma_humano_seguranca_e_desempenho_dos_produtos_frenteira_2601856985a12ebd888db2.pdf

Capítulo II

Relatório do estágio curricular em Farmácia Comunitária

Farmácia Machado

Sob orientação do Dr. João Maia

Lista de abreviaturas

DG – Distribuidores grossistas

FM – Farmácia Machado

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

IPO – Instituto Português de Oncologia

LIGA – Liga Portuguesa Contra o Cancro

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SWOT – *Strenghts, Weaknesses, Opportunities e Threats*

Introdução

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) contempla, no seu término, a realização de um estágio curricular numa das diversas áreas de atuação do farmacêutico. O objetivo de por em prática todos os conhecimentos adquiridos ao longo de 4 anos de formação segue na premissa de preparar o melhor possível os alunos para a realidade do farmacêutico no mundo profissional.

A Farmácia Comunitária representa cerca de 40 % da ocupação profissional de todos os farmacêuticos. (Ordem dos Farmacêuticos, 2019) Com a evolução sentida neste setor, os serviços prestados numa farmácia foram alargados para lá dos medicamentos. Atualmente, produtos de cosmética, de nutrição e de cuidado com o corpo são alvo de procura e de aconselhamento numa farmácia, o que torna esta a área de maior intimidade entre o doente e o farmacêutico. Por esta razão, tornou-se imprescindível a realização de um estágio de contexto curricular em Farmácia Comunitária.

O presente relatório diz respeito à realização do meu estágio curricular na Farmácia Machado, em Coimbra, de abril a julho, sob a orientação do Dr. João Maia. Deste modo, através de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) farei uma reflexão crítica do meu estágio.

A Farmácia Machado

A Farmácia Machado (FM) é uma instituição centenária, fundada em 1997, junto à Cruz de Celas, em Coimbra. Representando um marco na prestação de serviços de saúde na zona, a equipa da FM é composta por 5 farmacêuticos e 1 técnico auxiliar de farmácia, sob a direção técnica do Dr. João Maia. O seu horário de funcionamento é das 8h às 21h, de segunda à sexta, e das 9h às 13h, aos sábados.

As suas instalações são compostas por uma zona de atendimento ao público e uma zona de *backoffice*. Na primeira, encontram-se com 4 balcões, 1 gabinete para atendimento ao doente, expositores atrás dos balcões para medicamentos não sujeitos a receita médica, e expositores acessíveis ao público para produtos de dermocosmética, puericultura, alimentação e dietética, e outros produtos de saúde. Na zona de *backoffice*, encontram-se as áreas de receção e gestão de encomendas, o laboratório de manipulados, as instalações sanitárias e as gavetas de arrumação de medicamentos sujeitos a receita médica.

Análise SWOT

Pontos Fortes <ol style="list-style-type: none">1. Localização2. Autonomia dada aos estagiários3. Protocolo com a LIGA	Pontos Fracos <ol style="list-style-type: none">1. Equipa volumosa2. Stocks insuficientes3. Erros de stock
Oportunidades <ol style="list-style-type: none">1. Formações constantes2. Consultas de nutrição	Ameaças <ol style="list-style-type: none">1. Plano curricular do MICEF2. Produtos esgotados e/ou rateados

Pontos Fortes

1. Localização

A FM encontra-se no centro da cidade, na proximidade quer de zonas residenciais de estabelecimentos de comércio e ensino, quer de unidades de saúde, como o Centro de Saúde Familiar Cruz de Celas, a Maternidade Bissaya Barreto, o Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil (IPO), os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), o Hospital Pediátrico, bem como de uma série de consultórios médicos privados.

Considero a localização privilegiada da farmácia uma mais valia para o meu estágio, uma vez que tornou possível o atendimento a utentes de realidades diferentes, isto é, utentes de diferentes idades, doentes com diversos problemas de saúde, estudantes, estrangeiros, clientes das consultas de nutrição, entre outros. A heterogeneidade dos atendimentos permitiu aprender diferentes técnicas de como abordar e interagir com os utentes, tal como por em prática e integrar diferentes conhecimentos.

2. Autonomia dada aos estagiários

O estágio começou com uma fase inicial de observação e aprendizagem para permitir a familiarização quer com o espaço e os produtos disponibilizados, quer com o programa informático (no caso, *SiFarma2000*[®]) e os procedimentos adotados pela equipa. Após esta fase, a equipa incutiu-me autonomia para a realização das várias tarefas do dia-a-dia da farmácia, auxiliando-me sempre que necessitava.

Esta abordagem permitiu-me adquirir confiança na realização das tarefas e, sobretudo, captar a responsabilidade da realização das mesmas enquanto membro da equipa da farmácia.

3. Protocolo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro

Graças à proximidade da FM ao IPO, a Liga Portuguesa Contra o Cancro (doravante, LIGA) estabeleceu um protocolo entre as três entidades. A LIGA compromete-se a suportar (integral ou parcialmente) os custos da medicação que o doente venha levantar à FM. Para tal, no IPO fazem acompanhar à prescrição do doente um formulário no qual a LIGA discrimina qual a medicação e a quantidade a ser cedida gratuitamente pela farmácia, podendo incluir, ou não, o valor do *plafom* a utilizar. Na farmácia fica guardado o formulário da LIGA, uma cópia da receita e a fatura da compra assinada pelo doente. No final de cada mês a documentação é entregue à LIGA para efeitos de pagamento.

As vantagens deste protocolo, para além da vertente solidária e humanitária, são nítidas quer para os doentes, uma vez que têm acesso gratuito à medicação e ao acompanhamento farmacêutico necessários, quer para a FM, que capta utentes regulares.

Pontos Fracos

1. Equipa volumosa

Devido à ausência de um escalonamento dos horários de trabalho ao longo do dia, durante grande parte do horário de funcionamento todos os profissionais da FM encontravam-se a trabalhar em simultâneo. Em adição, durante o período de estágio, para além dos 6

profissionais da FM, trabalhei igualmente com 2 colegas estagiários, compondo uma equipa de 9 pessoas, no total.

Não estando em causa o profissionalismo nem a qualidade do trabalho prestado pela equipa, a mesma apresentava-se demasiado volumosa para o contexto de trabalho. Isto levou a que fosse gerada alguma confusão durante o mesmo, uma vez que a simples movimentação dentro da farmácia era difícil e existiam apenas 4 balcões para atendimento ao público.

2. Stocks insuficientes

Mostrou-se uma situação recorrente o doente não poder levantar o número de embalagens pretendido devido ao *stock* limitado que a FM consegue albergar. Dado que a farmácia apresenta pouco mais que o espaço das gavetas para a arrumação da medicação, acabou por se criar uma política de ter um *stock* de alguns produtos apenas o suficiente para satisfazer parte da procura diária. Isto porque a possibilidade de fazer encomendas instantâneas demonstrou ser uma alternativa fácil e relativamente rápida. No entanto, quando confrontados com esta situação alguns clientes mostraram desagrado em terem de se deslocar novamente à farmácia para levantar a medicação que ficou falta.

3. Erros de stock

Os movimentos de *stock* de um produto na farmácia, isto é, a entrada ou a saída do produto, passam pelo *SiFarma2000*[®]. Posto isto, o *stock* que aparece no programa (*stock* informático) deve corresponder ao *stock* físico do produto na farmácia. Contudo, foi frequente durante um atendimento dar conta que tal não acontecia. Esta situação por vezes dificulta o processo de atendimento e, do mesmo modo que no ponto anterior, pode levar à insatisfação do cliente.

Oportunidades

1. Formação constante

O farmacêutico em contexto comunitário contacta com uma vasta gama de medicamentos e de produtos de saúde. Enquanto profissional de saúde, de forma a proporcionar a sua melhor prestação, deve submeter-se a uma formação contínua nas suas diversas áreas de atuação, dentro da farmácia.

Durante o meu estágio tive oportunidade de assistir a várias formações (as quais apresento abaixo). Nestas palestras pude aprender e consolidar alguns conhecimentos sobre determinadas patologias, bem como ficar a conhecer as gamas de produtos de cada laboratório para as patologias em questão.

- Infecções vaginais e vaginoses, pela *Gedeon Richter*;
- Síndrome do intestino irritável com diarreia e diarreia em geral, pela *Norgine*;
- Olho seco, pela *Bausch+Lomb*;
- Parasitas externos, em animais, pela *Boehringer Ingelheim*;
- Suplementos para reforço da imunidade, pela *Velvet Med*;
- Ortopedia e as novas tecnologias, pela *Gameiros*.

Em adição, assisti também a uma formação por parte da *MartiDerm*, na qual apresentaram a sua nova gama de produtos de cosmética.

A participar nestas formações revela-se uma vantagem quer para os estagiários, quer para os profissionais das farmácias, uma vez que permitem a atualização da equipa em temáticas da realidade clínica e quotidiana, levando a que a farmácia possa oferecer o melhor aconselhamento aos seus clientes.

2. Consultas de nutrição

Semanalmente, a FM conta com a presença de uma nutricionista do programa *EasySlim*[®], para a prestação de consultas de acompanhamento da dieta do programa ou de nutrição clínica. Aliada à dieta, a marca *EasySlim*[®] dispõe de uma série de produtos e suplementos alimentares e dietéticos. Sendo já uma referência na procura destes produtos, esta gama mostra-se uma oportunidade para a FM tanto lucrativa, como de diversidade de serviços prestados.

A nutrição é uma área que tem despertado cada vez mais interesse na população. No entanto, a interligação entre esta área e a farmácia não é perceptível por muitos. As interações entre os alimentos e os medicamentos, ou entre os suplementos dietéticos e os medicamentos são subvalorizadas e podem vir a tornar-se um grave problema de saúde pública. Assim, cabe a ambos os profissionais de saúde trabalharem conjuntamente para garantirem que tal não acontece. Deste modo, considero que ter podido acompanhar a recomendação e o aconselhamento destes produtos por parte da nutricionista foi bastante enriquecedor.

Ameaças

1. Plano curricular do MICF

O plano curricular do MICF é geral o suficiente para abranger praticamente todas as áreas de atuação do farmacêutico. Todavia, muitas das temáticas não são discutidas de forma a realmente serem úteis no exercício da função farmacêutica.

Na secção anterior foi referida a importância da nutrição na sociedade atual. Contudo, esta temática continua a ser abordado de maneira insignificante no curso. O foco desta disciplina deveria incidir nas interações alimento-medicamentosas e nos suplementos alimentares, fazendo uma ligação lógica entre os défices nutricionais e as possíveis opções de tratamento.

Os produtos de uso veterinário são debatidos somente uma vez durante todo o curso, apenas segundo uma visão farmacocinética. Este conhecimento de base é essencial para o domínio da temática, contudo, face ao tempo disponível para o seu lecionamento, seria preferível focar a discussão nas substâncias que estão disponíveis no mercado e no seu aconselhamento.

Atualmente, os produtos de dermocosmética representam uma grande parte das vendas de uma farmácia. Apesar disso, a área não é abordada de maneira eficiente em contexto letivo. Os temas abordados nas aulas são importantes, mas apenas constituem a introdução do tema. Uma discussão dos vários tipos de formulações e as suas diferenças, das várias aplicações clínicas e uma abordagem com base em casos práticos deveriam complementar a unidade curricular. Desta forma, quando o estagiário for confrontado para aconselhar em dermocosmética, estará mais confortável.

A empatia e a capacidade de comunicação com os utentes e os doentes são aptidões necessárias para o exercício da atividade farmacêutica. Estas aptidões, juntamente com outras *soft-skills*, moldam a qualidade da prestação dos serviços, no entanto, apenas com a prática podem ser aprendidas. Na minha perspetiva, criar no MICF um espaço onde seja permitido aos alunos aprender a comunicar e a interagir com utentes, através de uma componente de simulação prática, seria uma grande mais valia para os alunos. Desta forma, os alunos chegariam ao estágio muito mais preparados e confortáveis para realizar atendimentos.

2. Produtos esgotados e/ou rateados

Atualmente, o país enfrenta uma grave falha no fornecimento às farmácias, por parte dos distribuidores grossistas (DG), de um grande número de entidades químicas. Esta situação pode ser devida quer pelos medicamentos se encontrarem esgotados nos laboratórios, quer

por se encontrarem em rateio pelos DG, isto é, serem distribuídos a outras entidades, muitas das vezes estrangeiras, com uma melhora margem de lucro. No final, ambas as situações refletem-se na rutura do *stock* desses medicamentos nas farmácias.

Por vezes, os medicamentos em questão não fazem diferença aos doentes, como aconteceu com alguns medicamentos genéricos, visto que podiam ser substituídos por equivalentes de outros laboratórios. Contudo, nem sempre é possível proceder facilmente a essa substituição, como nos casos de medicação sintomática crónica, como o *Sinemet*[®] (indicada no tratamento da doença de Parkinson) e de medicação com janela terapêutica estreita, não sendo ideal a sua substituição entre diferentes laboratórios sem o consentimento médico, como o *Eutirox*[®] (indicada no tratamento do hipotiroidismo).

Considero esta situação uma ameaça, porque ao contrário do que acontece no hospital, em farmácia comunitária o farmacêutico só pode trabalhar com a prescrição médica que o doente lhe entrega. Deste modo, as soluções que se pode apresentar são muito limitadas, não sendo possível, na grande maioria dos casos, remediar a situação.

Conclusão

O estágio curricular em farmácia comunitária representa o culminar de nove semestres de formação teórica. Durante quatro meses, tive a oportunidade de colocar em prática todo o conhecimento adquirido, bem como contactar com a realidade do exercício da função farmacêutica em contexto comunitário. Este estágio permitiu-me crescer enquanto futuro farmacêutico e confirmar a importância que o farmacêutico exerce na sociedade.

A farmácia comunitária enquadra-se no final da cadeia de cuidados de saúde, sendo o aconselhamento e a indicação farmacêutica os pontos-chave no sucesso das terapêuticas e na prevenção dos problemas de saúde pública. Apesar da banalização da utilização dos medicamentos, notei que a população continua, no geral, a confiar no papel clínico que o farmacêutico representa na sua saúde. Desta forma, enquanto especialistas do medicamento, devemos primar por uma formação contínua e atualizada de forma a fornecer o melhor aconselhamento. Do mesmo modo, devemos trabalhar por instruir os utentes da farmácia, e a população no geral, para a utilização racional do medicamento e dos restantes produtos de saúde, como os suplementos alimentares e os dispositivos médicos.

Bibliografia

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS (2019) – **OF estuda mercado de trabalho farmacêutico**. [Acedido a: 30/08/19]. Disponível na internet em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/of-estuda-mercado-de-trabalho-farmaceutico/>

Capítulo III

Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos: estratégias e oportunidades

Sob orientação da Professora Doutora Carla Vitorino

Resumo

Os sistemas transdérmicos são formas farmacêuticas para aplicação na pele, com o objetivo de exercer uma ação terapêutica sistêmica. A sua boa aceitabilidade por parte dos doentes e as vantagens que apresentam relativamente às vias de administração convencionais, têm motivado a investigação desta forma alternativa para administração de fármacos. Contudo, devido à complexidade do desenvolvimento destes produtos e à dificuldade que os compostos apresentam em atravessar a pele, estes representam apenas 0,50 % do mercado farmacêutico. É, então, importante conhecer o papel da pele neste tipo de administração, a composição e funcionamento dos sistemas transdérmicos e como podem ser melhorados. Deste modo, será possível entender a oportunidade que estes produtos representam e as aplicações que poderão vir a ter.

Palavras-chave: sistemas transdérmicos; pele; administração transdérmica; *quality by design*; métodos promotores de permeação.

Abstract

Transdermal patches are dosage forms applied on skin, aiming at exerting a systemic therapeutic effect. Their good patient acceptability and advantages over conventional routes of administration have motivated the investigation of this alternative drug delivery system. However, due to the development complexity and the difficulty these compounds show in crossing the skin, they only account for 0.50 % of the pharmaceutical market. Therefore, it is important to know the role of skin in this type of administration, how a transdermal patch works and how it can be improved. This will make it possible to understand the opportunity these products represent and the applications they may have.

Keywords: *transdermal patch; skin; transdermal drug delivery; quality by design; permeation enhancement methods.*

Lista de abreviaturas

APC – células apresentadoras de antígenos

CPE – promotor químico de permeação

CQA – atributos críticos de qualidade

DCJI – *disposable cartridge jet injector*

DDC – células dendríticas dérmicas

EMA – agência europeia do medicamento

LC – células de Langerhans

LFS – sonoforese de baixa frequência

LFS/SLS – sonoforese de baixa frequência + laurilsulfato de sódio

MN – microagulhas

MUNJI – *multiuse-nozzle jet injector*

QbD – *Quality by Design*

QTTP – perfil de qualidade do produto alvo

SC – estrato córneo

SLS – laurilsulfato de sódio

ST – sistema transdérmico

US – ultrassons

Introdução

A aplicação de substâncias sobre a pele com o objetivo de tratar patologias é uma prática que remonta à antiguidade. De origem vegetal, animal ou mineral, sob a forma de cremes, pomadas ou até emplastos, existem registos da administração cutânea e transdérmica de fármacos desde que o homem utiliza medicamentos. (Pastore *et al.*, 2015)

Atualmente, os produtos de aplicação cutânea correspondem a 8,70 % do mercado farmacêutico, ficando atrás das formulações orais (62,02 %) e injetáveis (22,43 %) no *ranking* das vias de administração de medicamentos. No entanto, num total de cerca de 900 medicamentos cutâneos, apenas 54 são sistemas transdérmicos, dentro dos quais 28 são originais e os restantes 26 são genéricos. (Zhong *et al.*, 2018)

Um sistema transdérmico, vulgarmente conhecido como adesivo ou penso transdérmico, consiste numa forma farmacêutica flexível, em multicamada, de utilização única cujo objetivo é ser aplicado sobre a pele para a libertação prolongada de uma ou mais substâncias ativas com ação sistémica. (European Medicines Agency, 2014)

Os números supramencionados revelam que esta área apresenta barreiras técnicas relativamente altas (Zhong *et al.*, 2018), principalmente devido à complexidade do desenvolvimento da tecnologia e à dificuldade dos fármacos em transporem a pele. No entanto, a administração transdérmica oferece uma série de vantagens enquanto via alternativa, que culminam na facilidade do tratamento e aumento da *compliance* do doente.

Num estudo comparativo entre 10 tipos de sistemas de administração de fármacos, os sistemas transdérmicos, a par das preparações orais de libertação sustentada, apresentaram elevada eficácia translacional e taxa de sucesso clínico, em detrimento das formulações inalatórias e injetáveis complexas. (Zhong *et al.*, 2018) Posto isto, e impulsionada pelas oportunidades que apresenta, a investigação nesta área tem crescido ao longo dos anos, a fim de ultrapassar as barreiras que ainda se impõem.

Pele

A pele é o maior e mais acessível órgão do corpo humano, representando cerca de 15 % do peso corporal de um adulto médio e com uma área de superfície corporal que pode chegar até aos 2 m². (Dąbrowska e Rossi, 2017) A sua função fundamental é constituir uma barreira protetora entre o corpo e o ambiente exterior, defendendo-o tanto contra a entrada de microorganismos, radiação, químicos e alergénios, como também da perda de nutrientes essenciais, como água, iões e metabolitos. (Alkilani, McCrudden e Donnelly, 2015; Eckhart e Zeeuwen, 2018; Hadgraft e Lane, 2006) Além disso, possui um papel importante no controlo da temperatura corporal, no funcionamento do sistema nervoso (Dąbrowska e Rossi, 2017) e do sistema imunitário. (Suh, Shin e Kim, 2014)

A pele divide-se em três camadas principais: (i) a hipoderme, a camada mais profunda, composta por tecido gordo e adipócitos, a (ii) a derme, a camada intermédia e (iii) a epiderme, a camada mais externa e que mais contribui para a função barreira da pele. Todavia, apenas a derme e a epiderme estão envolvidas na permeação de compostos.

A **derme** é uma camada hidrofílica composta por uma densa rede de fibras de colagénio e elastina, que são responsáveis pela resistência mecânica da pele. Na matriz extracelular da derme encontra-se, também, uma vasta malha de vasos sanguíneos e linfáticos, assim como de terminações nervosas. (Kabashima *et al.*, 2019) É importante realçar a presença de células dendríticas dérmicas (DDC – do inglês *dermal dendritic cells*) e de macrófagos como componentes do sistema imunitário residentes na pele, especificamente nesta camada. (Kabashima *et al.*, 2019) Os medicamentos transdérmicos, por forma a proporcionarem uma ação terapêutica sistémica, possuem como camada alvo a derme, devido à alta irrigação sanguínea que apresenta. (Bolzinger *et al.*, 2012)

A **epiderme** em si é um conjunto de várias camadas, das quais, a mais importante para a função barreira é a camada mais externa, o estrato córneo (SC – do inglês *stratum corneum*). O SC é uma camada hidrofóbica que funciona como uma “parede de tijolos e cimento”. É constituída por corneócitos que são queratinócitos mortos que durante a diferenciação perderam o seu núcleo, foram preenchidas por queratina e ganharam uma forma achatada. Por esta razão, as camadas abaixo do SC são chamadas genericamente de epiderme viável. Os corneócitos estão envolvidos numa matriz lipofílica composta por lípidos extracelulares, nomeadamente, ceramidas, colesterol e ácidos gordos, (Prausnitz, Mitragotri e Langer, 2004) organizados em múltiplas bicamadas lamelares. (Bolzinger *et al.*, 2012; Prausnitz *et al.*, 2012) Apesar de já não existirem vasos sanguíneos nem linfáticos na epiderme, em 25 % da sua

superfície (Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014), especificamente na epiderme viável (camadas abaixo do SC), encontram-se as células de Langerhans (LC – do inglês *Langerhans cells*) que são células apresentadoras de antígenos (APC – do inglês *antigen presenting cells*) que migram para os nódulos linfáticos assim que é iniciada uma reação imunológica. (Kabashima *et al.*, 2019)

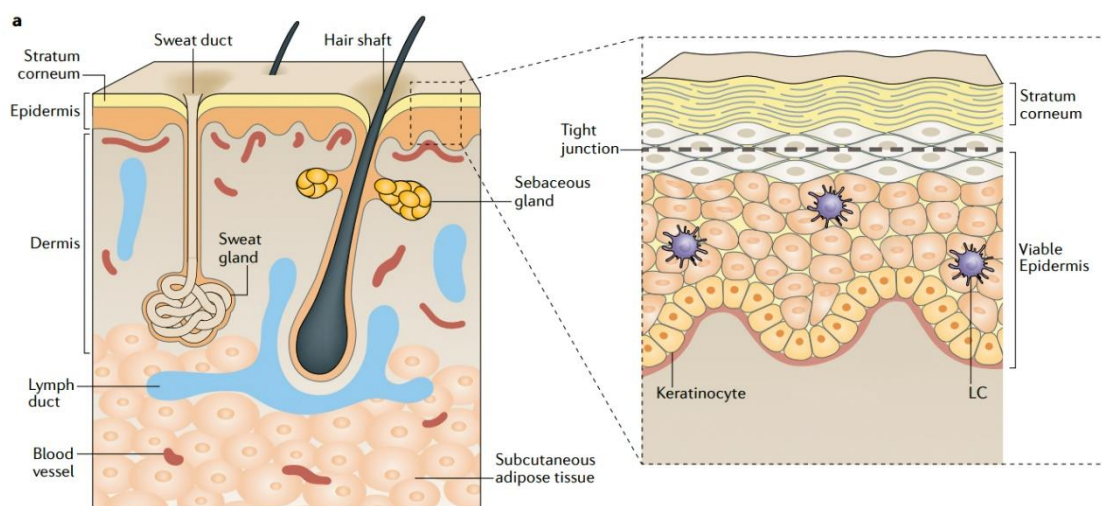


Figura 1 - Estrutura da pele. Adaptado de (Kabashima *et al.*, 2019)

A estrutura em multicamada da pele, alternada entre camadas hidrofílicas e hidrofóbicas, aliada à barreira que o SC proporciona, assegura uma proteção forte e eficiente contra a penetração de substâncias externas. Uma substância hidrofílica não consegue penetrar a pele devido ao ambiente lipofílico do SC. Por outro lado, uma substância hidrofóbica consegue penetrar facilmente o SC, no entanto, ficará armazenada nessa camada uma vez que não sofrerá difusão para o domínio hidrofílico que constitui a epiderme viável e, posteriormente, a derme.

A composição do SC e as suas propriedades determinam a capacidade barreira da pele e, por essa razão, regula também o fluxo de substâncias químicas e água entre o corpo e o organismo. (Bolzinger *et al.*, 2012; Dąbrowska e Rossi, 2017)

Administração transdérmica de fármacos

A administração de fármacos através da pele apresenta-se como uma via alternativa à administração oral e parenteral e às suas inerentes desvantagens. Dentre o vasto leque de vantagens que esta via apresenta, as mais importantes estão resumidas na Tabela I. (Alkilani, McCrudden e Donnelly, 2015; Min e Maibach, 2019; Pegoraro, MacNeil e Battaglia, 2012; Prausnitz *et al.*, 2012)

Tabela I: Vantagens da administração transdérmica de fármacos
• Elevada superfície de absorção, e de fácil acesso;
• Alternativa não invasiva e indolor às vias parenterais;
• Maior segurança ao permitir que o ST seja facilmente destacado em caso de ocorrência de reações adversas;
• Alternativa à degradação gastrintestinal e ao efeito de 1ª passagem hepática associados à via oral;
• Administração contínua ao longo de vários dias e manutenção do estado estacionário;
• Reduzida toxicidade, derivada da ausência de picos e vales no perfil farmacocinético;
• Maior conforto e <i>compliance</i> por parte do doente;
• Alternativa à via oral em doentes inconscientes ou com vômitos;
• Possibilidade de suspender o tratamento assim que necessário;
• Diminuição da variabilidade inter- e intra-individual, visto que a libertação do fármaco é controlada pelo próprio sistema.

Assim, torna-se importante conhecer como se processa o transporte transdérmico. Este processo é dividido em 3 passos: (i) **penetração** – entrada da substância na pele; (ii) **permeação** – passagem de camada em camada; e (iii) **absorção** – entrada na circulação sanguínea. (Bolzinger *et al.*, 2012)

Por sua vez, a permeação através do SC pode-se desenrolar por 3 vias diferentes:

I. Via transcelular

Na via transcelular a molécula passa através dos queratinócitos. É a via mais direta para chegar aos tecidos profundos, no entanto, é, também, muito seletiva. A molécula encontra muita resistência durante a difusão, dado que tem de atravessar as membranas lipofílicas e o

conteúdo hidrofílico com queratina de cerca de 20 camadas de corneócitos. (Bolzinger *et al.*, 2012; Dąbrowska e Rossi, 2017; Wong, 2014)

2. Via intercelular

A via intercelular é a via mais comum de permeação. Segundo esta via, a molécula percorre o espaço intercelular, definido pela matriz lipídica do SC. A difusão vai depender das propriedades do composto, como o volume, a solubilidade e a lipofilicidade, sendo as partículas com um tamanho entre 5-7 nm mais eficazmente transportadas. Apesar de apresentar menos resistência que a via anterior, os compostos têm de percorrer um trajeto 20 vezes superior (cerca de 400 μm). (Bolzinger *et al.*, 2012; Dąbrowska e Rossi, 2017)

3. Via folicular

Na via folicular, devido à descontinuidade que o folículo provoca no SC, as moléculas encontram uma via direta para o interior da pele sem resistência. Esta é a via típica para a permeação de substâncias hidrossolúveis, podendo potencialmente possibilitar a entrada de partículas até 210 μm (o tamanho máximo do poro). (Dąbrowska e Rossi, 2017) No entanto, esta via é por muitos considerada como insignificante visto que os anexos cutâneos ocupam apenas 0,1 % da superfície total da pele. Contudo, estudos recentes têm mostrado ser uma via promissora para alguns compostos sob a forma de nanopartículas e lipossomas. (Bolzinger *et al.*, 2012)

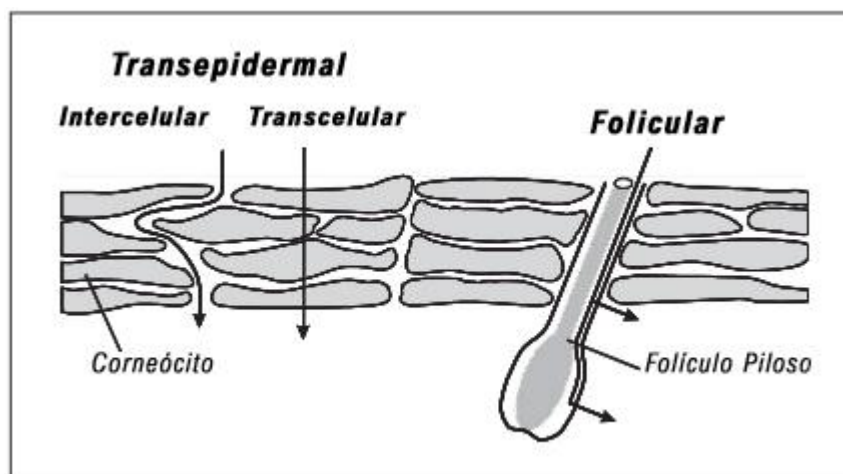


Figura 2 - Vias de permeação do estrato córneo. Adaptado de (Trommer e Neubert, 2006)

Sistemas transdérmicos

A Agência Europeia do Medicamento (EMA) define um sistema transdérmico (ST) como uma forma farmacêutica flexível, em multicamada, de utilização única cujo objetivo é ser aplicado sobre a pele para a libertação prolongada de uma ou mais substâncias ativas com ação sistémica. Adicionalmente, define que o sistema é composto por uma camada de suporte à matriz ou ao reservatório que contém o(s) princípio(s) ativo(s) e, no topo, por um adesivo sensível à pressão que assegura a adesão da preparação à pele. (European Medicines Agency, 2014)

Componentes básicos de um sistema transdérmico

1. Fármaco

Devido à permeabilidade limitada da pele, poucas são as moléculas candidatas a serem administradas por via transdérmica. O fármaco deve ser de baixo peso molecular (<500 Da), lipofílico (preferencialmente log P 1-3), não iónico, com baixo ponto de fusão (idealmente <200°C) e de elevada potência, sendo necessária uma baixa dosagem para ser eficaz (idealmente <10 mg/dia). Apenas com estas características o fármaco consegue atravessar a pele por difusão passiva. (Prausnitz e Langer, 2008; Thong, Zhai e Maibach, 2007)

2. Polímeros

Os polímeros são considerados o “esqueleto” de um ST. São empregados na grande maioria dos componentes para diversas funções. Os polímeros utilizados devem ser bio- e quimicamente compatíveis com a pele, fármaco e restantes componente do ST, e assegurar uma libertação do fármaco constante e eficaz. (Kandavilli, Nair e Panchagnula, 2002)

3. Adesivo

O adesivo é um componente fundamental de um ST, visto que toda a superfície do ST deve manter contacto com a pele para a administração eficiente do fármaco. De forma a proporcionar esta funcionalidade, o material deve ser capaz de deformar sob pressão ligeira, motivo pelo qual é designado adesivo sensível à pressão (do inglês, *pressure sensitive adhesive*). O material deve reunir alguns critérios: (i) aderir apenas com a pressão de um dedo, (ii) permanecer aderente à pele durante o período de aplicação, (iii) exercer uma forte força de adesão e (iv) ser removido sem deixar resíduo. Os polímeros mais utilizados, neste contexto, são à base de silicone, acrilatos e poli-isobutileno. (Banerjee *et al.*, 2014) O adesivo apresenta, também, um papel fulcral na manutenção da integridade do próprio ST, uma vez que assegura

a coesão dos restantes componentes, mantendo-os juntos. (Pegoraro, MacNeil e Battaglia, 2012)

4. Camada removível

A camada removível (do inglês, *release liner*) consiste numa membrana que é removida e descartada imediatamente antes da utilização do ST. Faz parte do acondicionamento primário do ST e serve para o proteger, revestindo o adesivo e prevenindo a libertação prematura do fármaco, para além da contaminação do sistema. É importante que seja constituída por um material quimicamente inerte que descole apenas antes de utilizar, sem ser necessário exercer demasiada força. Polímeros à base de fluor são frequentemente utilizados. (Goswami e Audett, 2015; Hanbali, Al *et al.*, 2019)

5. Camada protetora

A camada protetora (do inglês, *backing layer*) corresponde à camada mais externa do ST. É uma membrana inerte, impermeável e flexível que serve para fazer oclusão, proteger o *patch* do ambiente externo e prevenir a perda de fármaco durante a sua utilização. Deve facilitar a transmissão de oxigénio e humidade de forma a assegurar uma adequada oclusão do sistema. Tipicamente, os polímeros usados são poliésteres, poliuretanos e copolímeros de etileno. (Goswami e Audett, 2015; Hanbali, Al *et al.*, 2019)

6. Membrana controladora

A membrana controladora (do inglês, *rate controlling membrane*) consiste numa membrana inerte através da qual o fármaco é difundido, podendo ser contínua ou porosa. Serve principalmente para controlar e limitar a libertação do fármaco do ST para a pele, mas também ajuda a assegurar a integridade do sistema. A velocidade de libertação do fármaco é controlada através da composição e espessura desta membrana. Para a obtenção do controlo sobre a libertação, os polímeros mais usados são silicone, etileno acetato de vinilo e poliuretanos. (Goswami e Audett, 2015; Hanbali, Al *et al.*, 2019)

Tipos de sistemas transdérmicos

Os componentes acima mencionados são, de um modo geral, comuns aos diferentes tipos de ST. A diferença reside na forma como está incorporado o fármaco (reservatório ou matriz) e no seu mecanismo de libertação (através de uma membrana ou não).

1. Sistema de reservatório

Este modelo foi o primeiro a surgir, na década de 70. (Pastore *et al.*, 2015) O ST contém um reservatório onde o fármaco se encontra, em solução, suspensão ou gel. O reservatório é delimitado pela camada protetora impermeável e por uma membrana polimérica controladora, através da qual o fármaco se difunde passivamente. A membrana é revestida por uma camada adesiva contínua, que assegura o contacto de todo o sistema com a pele. (Alexander *et al.*, 2012)

A maior limitação dos sistemas de reservatório é o seu potencial de extravasão decorrente de algum problema durante o processo de fabrico, como aprisionamento de bolhas de ar, ocorrência de um corte ou uma dobra, ou a sua utilização, por exemplo, a rutura acidental da membrana. Estas situações podem levar a sobredosagem do doente (*efeito dose-dumping*). (Pastore *et al.*, 2015)

2. Sistemas matriciais

a. Sistema de dispersão matricial

Neste tipo de sistema, o fármaco é homogeneamente dissolvido ou suspenso num polímero, hidrofílico ou lipofílico. A matriz fármaco-polímero, sólida ou semissólida, formada é moldada num disco medicamentoso com área e espessura definidas, que é posteriormente fixado a uma base oclusiva numa membrana de suporte impermeável. A camada adesiva corresponde, normalmente, a um contorno à volta da matriz, na periferia do sistema.

Neste caso, a libertação do fármaco é controlada pelas propriedades da própria matriz, (European Medicines Agency, 2014) não sendo necessário uma membrana controladora, o que se traduz na principal vantagem deste modelo. Uma vez que não se verifica a rutura do polímero, não há potencial de *dose-dumping*. (Alexander *et al.*, 2012)

b. Sistema de fármaco-no-adesivo

Este sistema surge como uma evolução do conceito do sistema de dispersão matricial, tornando-se no tipo de ST mais simples. Neste modelo, o fármaco é disperso diretamente no

polímero adesivo. De seguida, a matriz fármaco-adesivo é revestida numa membrana de suporte impermeável, formando o ST. (Pastore *et al.*, 2015)

Sendo um sistema relativamente simples, a principal vantagem deste sistema reside na facilidade do processo de fabrico.

Em comparação com os sistemas de reservatório, os sistemas matriciais apresentam a vantagem comum de serem mais leves, finos e flexíveis, tornando-se mais apelativos e confortáveis durante a utilização. (Pastore *et al.*, 2015)

3. Sistema de microrreservatório

Este modelo nasceu da combinação dos sistemas de reservatório e de dispersão matricial. Primeiro, o fármaco é suspenso num polímero hidrofílico, que corresponderá ao reservatório. Este polímero, de seguida, é disperso homogeneamente num polímero lipofílico, utilizando técnicas de elevada força de corte. No final, obtêm-se milhares de esferas microscópicas de reservatório de fármaco ao longo da matriz. De modo a estabilizar termodinamicamente a dispersão final, são frequentemente utilizados agentes reticulantes poliméricos.

Uma vantagem deste tipo de sistema é o facto de os microrreservatórios não serem passíveis de rutura, uma vez no interior da matriz polimérica. (Alexander *et al.*, 2012; Banerjee *et al.*, 2014; Hanbali, Al *et al.*, 2019)

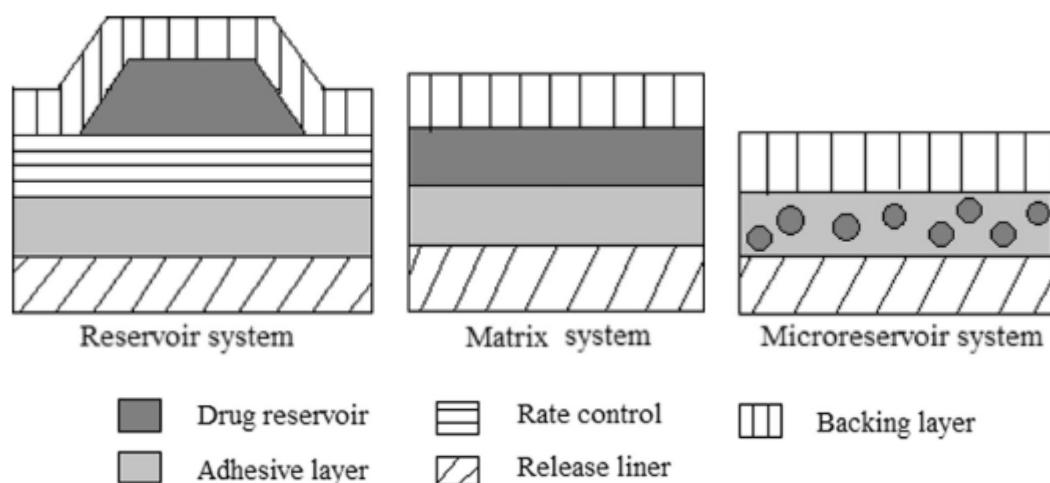


Figura 3 - Design dos diferentes tipos de sistemas transdérmico. Adaptado de (Banerjee *et al.*, 2014)

Desenvolvimento farmacêutico de sistemas transdérmicos

Processo de fabrico

O processo de fabrico de ST é composto por várias operações podendo, contudo, resumir-se em três passos fundamentais. É importante realçar que dependendo do tipo de ST, algumas diferenças são encontradas no processo de fabrico. (Buskirk, Van *et al.*, 2012; Goswami e Audett, 2015)

1°. Mistura – O fármaco e os excipientes são misturados juntos. No caso dos sistemas matriciais, a mistura inclui ainda o polímero da matriz (ou o polímero adesivo no caso dos sistemas fármaco-no-adesivo).

2°A. Revestimento, secagem e laminação – Para os sistemas matriciais, a mistura fármaco-polímero é revestida por um filme (a camada removível) e posteriormente seca, para remover solventes residuais da solução usada para o adesivo. Depois de secar, outro filme (a camada protetora) é laminado sobre o adesivo seco e o sistema é enrolado.

2°B. Enchimento, laminação e selagem – Para os sistemas de reservatório, o filme utilizado é a multicamada que engloba o adesivo e a membrana controladora. Depois deste filme ser preenchido com a mistura inicial, é laminado com o segundo filme (a camada de suporte) e, por fim, selado.

3°. Corte e acondicionamento – Por fim, os sistemas são cortados dos rolos laminados formados no passo anterior, na forma e no tamanho predefinidos para o *patch*. O último passo consiste no acondicionamento do ST nas embalagens primária e secundária.

As vantagens promissoras que a via transdérmica apresenta, em comparação com as outras vias, conduziu ao grande crescimento desta área. No entanto, têm sido reportados vários problemas no que respeita à qualidade e *performance* de ST. (Goswami e Audett, 2015) Neste contexto, apresentam-se duas abordagens inerentes ao desenvolvimento, focadas na inovação e melhoria da qualidade deste tipo de medicamentos.

A abordagem *Quality by Design*

Os ST são produtos complexos de desenvolver e produzir, que acarretam custos. Nesse sentido, a adoção de uma estratégia que permita corrigir estes problemas antes de entrar no mercado não só beneficia a indústria que fabrica como também garante a segurança do doente que utiliza estes produtos.

A abordagem *Quality by Design* (QbD) assenta no fundamento de que a qualidade de um produto apenas pode ser assegurada se os pontos de variabilidade críticos forem compreendidos e adequadamente controlados dentro de um *design space* definido. (Jain, 2014) Aliada ao pensamento de que a qualidade não deve ser baseada em testes sobre o produto final, mas sim incorporada durante a sua conceção, (Buskirk, Van *et al.*, 2012) esta abordagem sistemática é desenvolvida tendo sempre em atenção a eficácia do produto e a segurança do doente.

O primeiro passo consiste em definir o perfil de qualidade do produto alvo (QTPP – do inglês *Quality Targeted Product Profile*) através de uma avaliação prospetiva das características de qualidade ideais do produto. No universo dos ST, o QTPP deve ter em consideração a utilização clínica do ST (por exemplo, a via de administração, o período e as condições de utilização e a quantidade de fármaco residual), a qualidade do produto final (por exemplo, as propriedades físicas, a uniformidade, a estabilidade e os limites microbiológicos) e as características farmacocinéticas do sistema (por exemplo, a dissolução e a permeação da substância ativa).

De seguida, estabelecer quais os atributos críticos de qualidade (CQA – do inglês *critical quality attributes*), isto é, quais as propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas que devam estar restringidas ou delimitadas de modo a assegurar a qualidade do produto desejada. Para os ST devem ser avaliados a adesão, a extravasão (no caso dos sistemas de reservatório), a compatibilidade entre os componentes, a velocidade de libertação da membrana, a velocidade de permeação, entre outros.

Por fim, definir um *design space*, o que se pode entender como “espaço de manobra”, para os parâmetros de processo e materiais críticos de forma a garantir que os CQAs e o QTPP sejam continuamente cumpridos. (Buskirk, Van *et al.*, 2012)

Os conceitos inerentes à implementação da abordagem QbD surgiram em *guidelines* internacionais destinadas ao desenvolvimento farmacêutico entre 2009 e 2012,

especificamente, as *guidelines* Q8, Q9 e Q10. (European Medicines Agency, 2017, 2015a, 2015b) Desde então, tem vindo a ganhar cada vez mais visibilidade, de tal modo que a EMA incentiva a sua aplicação.

Devido a assegurar a identificação e gestão das fontes de variabilidade, esta abordagem torna possível que o desenvolvimento de um produto vá de encontro às suas características predefinidas, logo desde início (“*right first time*”). (European Medicines Agency, s.d.)

Além disso, visto que se trata de uma abordagem científica, ela proporciona uma base de trabalho para otimizar e melhorar o processo de fabrico com flexibilidade regulamentar, o que é uma mais valia. (Jain, 2014)

Evolução da absorção transdérmica de fármacos

A área da administração transdérmica tem crescido gradualmente focando-se em ultrapassar, principalmente, os problemas associados com a função barreira da pele.

A **1ª geração** de ST marcou o início da era da administração transdérmica de compostos. Estes ST “clássicos” correspondem à grande maioria deste tipo de produtos que estão disponíveis no mercado e baseiam-se unicamente nas propriedades físico-químicas do fármaco para a sua absorção. Porém, como foi acima mencionado, apenas um pequeno grupo de compostos satisfaz os requisitos necessários para absorção por difusão passiva. (Paudel *et al.*, 2010; Prausnitz e Langer, 2008)

Graças à evolução científica e tecnológica, aliadas à experiência base de outras formas farmacêuticas, foi possível ultrapassar alguns dos obstáculos que a pele apresenta. A **2ª geração** de ST introduziu a utilização de métodos químicos e/ou físicos neste contexto.

Estas metodologias foram desenvolvidas de forma a aumentar a difusão do fármaco e/ou a permeabilidade da pele. Dependendo da utilização, ou não, de forças externas para este efeito, os métodos de permeação podem ser classificados em métodos passivos ou métodos ativos.

Os **métodos passivos** limitam-se à manipulação química quer dos ST quer dos fármacos para o aumento da sua permeação. A incorporação de agentes químicos e as abordagens de pró-fármacos e de nanopartículas são as estratégias mais conhecidas. (Brown *et al.*, 2006)

1. Promotores químicos da permeação

Os promotores químicos de permeação (CPE – do inglês *chemical penetration enhancer*) são agentes químicos que atuam destabilizando a estrutura altamente organizada em bicamadas de lípidos intercelulares do SC. Deste modo, ao comprometerem reversivelmente a sua função barreira, aumentam a permeabilidade da pele à passagem de fármacos. O CPE ideal deve desestabilizar reversivelmente a estrutura do SC, proporcionar uma força motriz para o transporte transdérmico da molécula e evitar lesões nos tecidos mais profundos. (Prausnitz e Langer, 2008)

São conhecidos mais de 360 compostos (Hanbali, Al *et al.*, 2019) com esta atividade, fazendo parte dos mais variados grupos (álcoois, ácidos gordos, ésteres, azona, amidas, hidrocarbonetos, tensoativos, terpenos, sulfóxidos e fosfolípidos) (Dragicevic e Maibach, 2015). Os principais mecanismos de ação são (i) a solubilização ou extração de lípidos do SC, criando nanodefeitos na estrutura altamente organizada do SC (Prausnitz e Langer, 2008), (ii) a hidratação do SC, diminuindo a resistência à passagem de compostos e (iii) o aumento da fluidez dos lípidos intercelulares, melhorando a difusão de compostos através da pele. (Dragicevic e Maibach, 2015; Hanbali, Al *et al.*, 2019)

Em alguns casos, os CPEs demonstraram ação sinérgica quando combinados entre si, ou com outras técnicas de promoção da permeação. (Dragicevic e Maibach, 2015; Karande e Mitragotri, 2009) No entanto, visto que as propriedades da função barreira da pele não são alteradas, a quantidade de fármaco administrado segundo esta estratégia é limitada. (Brown *et al.*, 2006)

De modo a aumentar a eficiência da administração transdérmica, os **métodos ativos** utilizam forças externas, recorrendo ao auxílio de dispositivos elétricos, mecânicos ou físicos. A permeação é aumentada através da redução da barreira natural do SC e/ou da adição de uma força motriz à difusão do fármaco. (Brown *et al.*, 2006; Zorec *et al.*, 2013)

2. Iontoforese

A iontoforese baseia-se no movimento de iões decorrente da aplicação de um pequeno potencial elétrico gerado entre dois eletrodos de carga oposta. O procedimento é conhecido há mais de uma centena de anos, sendo uma das técnicas mais estudadas e utilizadas para melhorar a administração transdérmica de fármacos.

Coloca-se sobre a pele um reservatório com o fármaco carregado, sob um eletrodo com a mesma carga (eletrodo ativo). Quando é aplicada uma corrente elétrica (tipicamente 0,1-1

mA/cm^2 (Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014)), o composto sofre repulsão, migrando através das membranas lipídicas do SC, em direção ao eletrodo de carga oposta. Este fenómeno chama-se eletrorrepulsão e representa o principal mecanismo de ação desta técnica, contudo, está associado essencialmente ao transporte de moléculas carregadas.

A eletrosmose é o mecanismo responsável pelo transporte de moléculas não carregadas. A corrente elétrica aplicada vai levar, também, à migração de iões endógenos. Associado ao seu movimento, os iões vão arrastar consigo moléculas de água provocando um fluxo convectivo. Através desta convecção gerada, moléculas neutras (não afetadas pela corrente elétrica diretamente) são também transportadas através do SC. Este evento traduz-se no mecanismo de ação secundário desta técnica. (Zorec *et al.*, 2013)

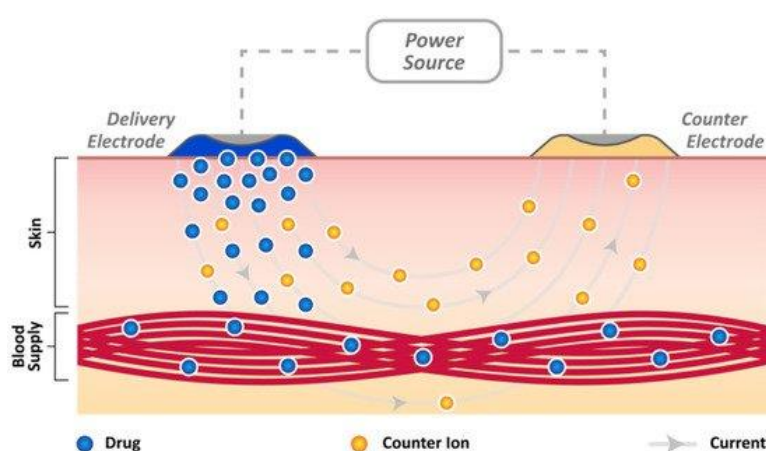


Figura 2 – Mecanismo de eletrorrepulsão associado à iontoforese. (Anderson *et al.*, 2017)

Estas técnicas mostram-se vantajosas e promissoras, uma vez que permitem a administração de moléculas polares ou macromoléculas, compostos estes que não se enquadram no padrão de aceitabilidade da função barreira da pele. No entanto, ambas apresentam duas desvantagens em comum. Apesar de o aumento da permeação ser proporcional à quantidade de CPE ou energia elétrica utilizados, os dois são limitados pela irritação cutânea. Adicionalmente, estas técnicas não são direcionadas apenas para o SC, podendo afetar e lesar alguns dos tecidos mais profundos. (Paudel *et al.*, 2010; Prausnitz e Langer, 2008)

A **3ª geração** nasce, então, tendo como premissa o direcionamento da ação das técnicas de promoção da permeação, unicamente, para o SC. Desta forma, através de procedimentos minimamente invasivos consegue-se perturbar fisicamente o SC, sem afetar os tecidos mais profundos.

3. Sonoforese de baixa frequência

A sonoforese de baixa frequência (LFS – do inglês *low-frequency sonophoresis*) tira partido da utilização de ultrassons (US) de baixa frequência (<100 kHz). O seu principal mecanismo de ação é a cavitação transitória gerada à superfície da pele. Quando aplicada sobre um meio aquoso (normalmente um gel (Alexander *et al.*, 2012)), a LFS cria bolhas em solução. Devido ao grande gradiente de pressão local, estas bolhas tornam-se instáveis e implodem, resultando num microjato de líquido que penetra o SC. (Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014)

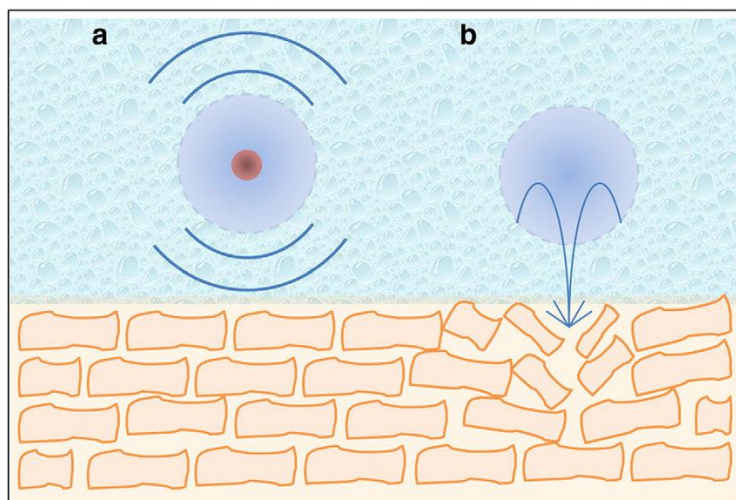


Figura 3 – Colapso de uma bolha cavitação, após a aplicação de ultrassons de baixa frequência. (Azagury *et al.*, 2014)

Esta técnica pode ser utilizada em simultâneo com a administração do fármaco, segundo a qual o fármaco está incluído na formulação sob a forma de gel, ou em pré-tratamento, em que o fármaco é administrado após a aplicação de LFS. Contudo, o protocolo de pré-tratamento é o mais utilizado para a administração de macromoléculas. Isto porque o protocolo em simultâneo requer que o dispositivo de US esteja constantemente aplicado sobre a pele durante o tratamento, o que pode causar a degradação do composto na formulação, criando uma limitação técnica. (Polat, Blankschtein e Langer, 2010)

Foi demonstrado que a aplicação conjunta da LFS com um CPE, como o laurilsulfato de sódio (SLS), no gel (a partir de agora denominada LFS/SLS) pode resultar numa ação sinérgica. A terapêutica combinada LFS/SLS diminuiu o tempo e densidade energética necessários para induzir permeabilidade, para além de ser menos agressiva que uma terapêutica de LFS simples. (Polat, Blankschtein e Langer, 2010)

4. Eletroporação

A eletroporação é muito utilizada para a transfecção de genes em células e bactérias. (Mori et al., 2003) Consiste na utilização de pulsos elétricos de alta voltagem em curtos intervalos de tempo de modo a formar poros aquosos transitórios nas membranas lipídicas. (Alexander et al., 2012) Logicamente, esta técnica despertou o interesse pela aplicabilidade nas membranas lipídicas do SC.

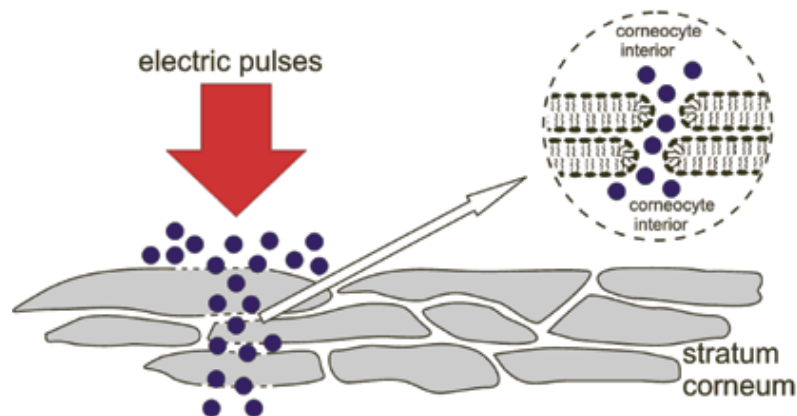


Figura 4 - Eletroporação do estrato córneo. (Zorec et al., 2013)

Através dos poros formados, os compostos podem atravessar facilmente o SC. A eletroporação, decorrente do campo elétrico criado momentaneamente, proporciona uma força motriz para o transporte das moléculas. Todavia, a difusão passiva através dos poros demonstrou ter maior contribuição na permeação através do SC. (Alexander et al., 2012; Prausnitz e Langer, 2008)

Uma condicionante desta técnica baseia-se no facto do SC contribuir maioritariamente para a resistência elétrica da pele. Por esta razão, é necessária a aplicação de um pulso elétrico forte o suficiente para provocar a sua ruptura (75-100 V). (Zhang et al., 2018) Apesar de inicialmente a energia elétrica se concentrar no SC, após a sua eletroporação, a sua resistência diminui drasticamente. Isto leva à distribuição do campo elétrico para os tecidos profundos, onde, devido à presença das terminações nervosas motoras e sensoriais, pode provocar dor e espasmos musculares. (Prausnitz e Langer, 2008; Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014)

5. Microagulhas

A tecnologia das microagulhas (MN – do inglês *microneedle*) surgiu como um híbrido entre as agulhas hipodérmicas e os ST, por forma a transpor as limitações de ambas as tecnologias.

(Gill e Prausnitz, 2007) A ideia fundamental consiste em perfurar o SC, formando microcanais, de modo a disponibilizar o fármaco diretamente à derme, para absorção sistêmica. Uma vez que o SC não é dotado de terminações nervosas, a dor não é uma condicionante nesta técnica.

Este sistema consiste numa matriz de dezenas a milhares de MNs com 100-1000 μm de comprimento, tipicamente feitas de metal, silicone ou polímeros. Esta matriz é estruturada sobre uma camada de suporte com adesivo de forma a assegurar adesão do sistema à pele.

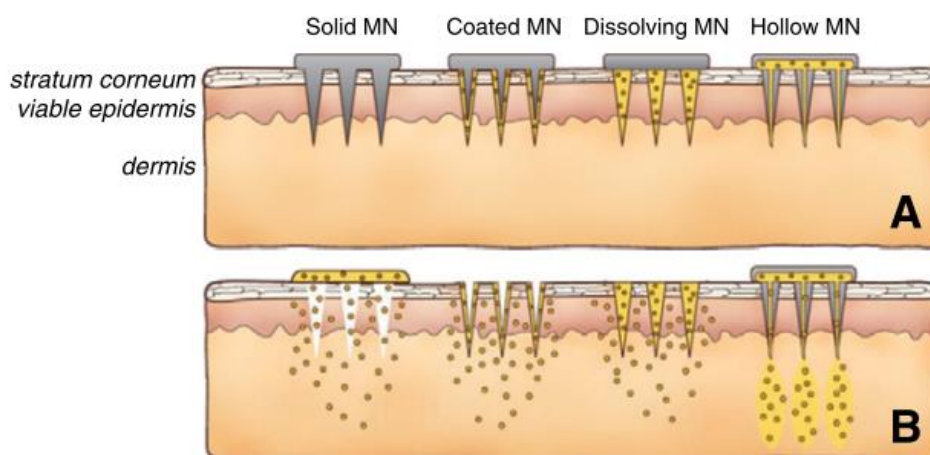


Figura 5 - Métodos de administração transdérmica utilizando microagulhas. (Kim, Park e Prausnitz, 2012)

Estes sistemas foram a primeira vez fabricados com sílica, mas outros materiais têm sido utilizados, tais como aço inoxidável, vidro, açúcares e polímeros. (Donnelly, Singh e Woolfson, 2010) Apesar de haver inúmeras estratégias em estudo, os principais designs de MNs são:

a. Microagulhas sólidas

As microagulhas sólidas são utilizadas unicamente para formar microcanais no SC como pré-tratamento. Após a perfuração, o sistema é retirado e substituído por um adesivo transdérmico ou creme no mesmo local para a administração do fármaco.

A limitação desta estratégia encontra-se no tempo de duração dos poros, tendo já sido demonstrado a diminuição drástica do seu tamanho em apenas 15 min. (Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014) No entanto, métodos simples como a oclusão do local, ou a incorporação, no sistema, de agentes que permitam prolongar a abertura dos poros, como inibidores não específicos da cicloxigenase, mostraram estender a viabilidade dos microcanais durante dias. (Prausnitz, 2017; Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014)

b. Microagulhas revestidas

Tendo como base as MNs sólidas, as microagulhas revestidas são preparadas revestindo a extremidade das “agulhas” com uma matriz hidrossolúvel do fármaco a administrar. Uma vez aplicado o sistema, a matriz dissolve-se na pele libertando consigo o fármaco.

Este *design* mostra-se vantajoso relativamente ao anterior, visto incorporar num passo apenas a perfuração do SC e a administração do fármaco. Deste modo, torna-se necessário apenas um sistema para a administração.

c. Microagulhas solúveis

As microagulhas solúveis surgem como uma variação da estratégia anterior. Neste caso, o fármaco é encapsulado e incorporado na própria matriz das MNs, compostas por um polímero biodegradável e hidrossolúvel. Isto permite que, aquando da aplicação do *patch*, este se dissolva libertando consigo o fármaco encapsulado.

Estas duas últimas estratégias têm sido amplamente estudadas. Possuem a vantagem de requererem a utilização do ST por apenas alguns minutos. Para além disso, as MNs solúveis não produzem desperdício devido à sua biodegradabilidade. Por outro lado, ambas se apresentam limitadas na quantidade de fármaco a administrar pelo tamanho da extremidade das MNs, sendo a quantidade ideal cerca de 1 mg.

d. Microagulhas perfuradas

As microagulhas perfuradas são utilizadas para permitir a infusão lenta do fármaco na derme. A matriz das MNs é preparada de forma a ser oca por dentro, formando um microcanal direto para a passagem dos compostos para a pele. O fármaco encontra-se num reservatório nas camadas de suporte e a sua difusão pode ser passiva ou ativa, suportada por forças motrizes externas. (Alkilani, McCrudden e Donnelly, 2015) Por vezes, o fármaco encontra-se sob a forma de um hidrogel que, ao entrar em contacto com os fluídos da pele, intumescce permitindo a libertação do fármaco. (Prausnitz, 2017)

As maiores limitações deste *design* são o preço elevado e a complexidade do processo de fabrico. (Alkilani, McCrudden e Donnelly, 2015) Todavia, tal como na primeira estratégia, as MNs perfuradas apresentam a vantagem de não estarem limitadas na quantidade de fármaco a administrar, visto que ambas utilizam um reservatório externo às MNs que permite a administração contínua do composto. (Prausnitz, 2017)

Mudança do paradigma da administração transdérmica

Acredita-se que algumas técnicas, como a iontoforese, a sonoforese, a eletroporação e as microagulhas, alterem o paradigma da absorção transdérmica de fármacos passando de uma administração passiva para uma administração ativa. (Goswami e Audett, 2015) Estas abordagens vão permitir abrir as portas à administração das moléculas que, devido às suas características fora dos requisitos necessários, nomeadamente o tamanho e polaridade, não conseguem transpor a barreira da pele.

I. Vacinação

A vacinação é uma das maiores promessas da administração transdérmica. A densa população de APC na pele, torna-a num alvo interessante para a indução de respostas imunitárias.

As MNs têm-se revelado a estratégia preferencial para esta finalidade, principalmente devido à facilidade que apresentam quer na produção, quer na administração, para além de implicarem menos custos que a administração convencional. (Arya e Prausnitz, 2015) A utilização desta estratégia já foi estudada para uma série de vacinas, nomeadamente, contra o papilomavírus humano, o poliovírus, o vírus *Herpes simplex*, os vírus da malária, das hepatites B e C, entre outras. (Arya e Prausnitz, 2015) Para o rotavírus, o vírus do sarampo e algumas estirpes do *Influenza*, em comparação com a injeção normal, provou melhores resultados, associados a uma redução da dose necessária. (Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014)

A eletroporação despertou algum interesse especificamente nas vacinas de ADN. Apesar de prometerem um nível de segurança muito mais favorável, este tipo de vacinas ainda não suscitou respostas imunes potentes, devido à incapacidade de penetrar no núcleo da célula. Através dos poros transitórios que os pulsos elétricos provocam nas membranas, esta técnica possibilita a eficiente internalização da vacina por parte do núcleo. (Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014) Um estudo mostrou resultados favoráveis na utilização desta técnica na imunização contra o antrax, em comparação com a vacina aprovada, e níveis superiores de anticorpos após 1 ano. (Livingston *et al.*, 2010)

Os **injetores a jato** surgiram nas primeiras décadas do século XX com o desígnio de administrar vacinas e macromoléculas através da pele, sem a utilização de agulhas. Esta estratégia utiliza um jato a alta velocidade, de gás comprimido, (num intervalo de 100-900 m/s (Pegoraro, MacNeil e Battaglia, 2012)) para a administração intradérmica de partículas líquidas ou em pó.

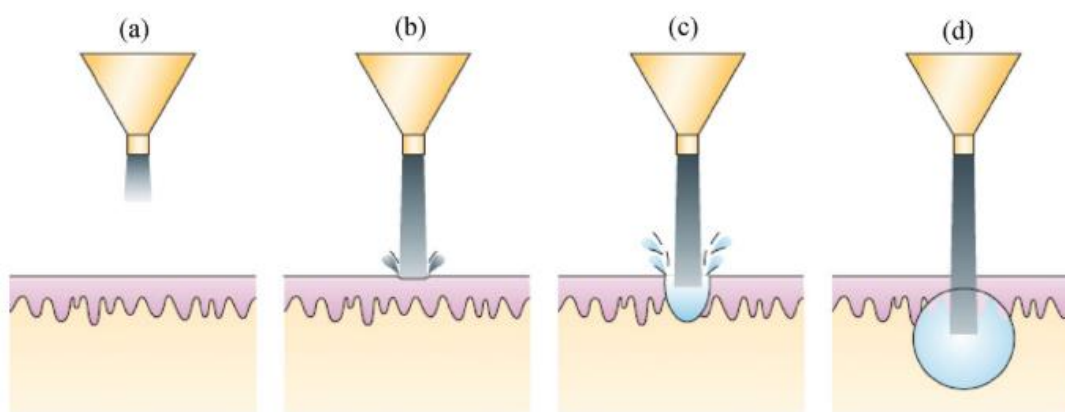


Figura 6 - Esquema da administração intradérmica usando injetor a jato. (Arora, 2008)

Os injetores a jato de formulações líquidas foram inicialmente concebidos sob a forma de multidose (MUNJI – do inglês *multiuse-nozzle jet injector*), como o caso do *Press-O-Jet Injector*[®] e do *Ped-O-Jet*[®]. Este dispositivo foi utilizado para a imunização massiva a nível mundial, tendo sido registadas, no espaço de uma década, meio milhão de imunizações contra os vírus da poliomielite, da gripe, da febre tifoide, da febre amarela, da varíola e da cólera. No entanto, na década de 80 foram descritos casos de transmissão do vírus da hepatite B derivados da utilização destes dispositivos. Por esta razão, os MUNJI foram abandonados, dando espaço ao surgimento de uma forma unidose descartável destes injetores (DCJI – do inglês *disposable cartridge jet injector*). (Baxter e Mitragotri, 2006)

Os injetores a jato de formulações sólidas, também conhecidos como *gene guns*, têm sido especialmente estudados para a administração de vacinas de ADN através de micropartículas revestidas por ouro. Estas partículas, com um diâmetro médio de 2 μm , demonstraram alcançar a derme quando administradas a uma velocidade média de 580 m/s. (Pegoraro, MacNeil e Battaglia, 2012) Para além dos resultados positivos em estudos de imunização viral e antitumoral, já foram realizados ensaios clínicos de fase I com resposta humoral contra os vírus *influenza* e da malária. (Arora, Prausnitz e Mitragotri, 2008)

2. Proteínas e peptídeos

As proteínas e os peptídeos não são passíveis de serem administrados oralmente, uma vez que para além de serem pouco absorvidos, sofrem degradação no trato gastrointestinal. Como tal, e aliado à necessidade de alguns terem de ser administrados continuamente, a via transdérmica apresenta-se como uma boa alternativa à sua administração.

A administração de insulina várias vezes por dia é necessária para o tratamento da *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2 avançada, contudo, os riscos da utilização de agulhas levaram a que esta proteína fosse a mais estudada neste âmbito. Esta molécula demonstrou resultados promissores com todas as técnicas acima mencionadas, tendo já sido realizados vários ensaios clínicos de fase I a fase IV. (Zhang *et al.*, 2018)

A administração de eritropoietina α (utilizada para a estimulação da eritropoiese) através de MNs revestidas mostrou resultados comparáveis com a injeção subcutânea. Através da iontoforese foram administrados ribonuclease A e TI, para além de oligonucleótidos para a estimulação da atividade antitumoral com resultados positivos. Este último estudo permitiu também concluir que o transporte destas moléculas, que se pensava ser devido à eletroosmose, é, afinal, devido ao mecanismo de eletrorrepulsão associado à técnica. (Dubey e Kalia, 2011; Schoellhammer, Blankschtein e Langer, 2014)

3. Detecção de analitos

Apesar do conceito de transporte através da pele se associar unicamente à administração, tem emergido uma nova vertente, a deteção de analitos. Este conceito baseia-se na extração de analitos da corrente sanguínea através da utilização das técnicas físicas e/ou minimamente invasivas utilizadas para administração transdérmica de fármacos.

Dentre os vários metabolitos, a glucose tem sido a mais extensamente estudada, devido às vantagens que pode trazer à população crescente de diabéticos. O *GlucoWatch*[®], aprovado em 2002 pela FDA, utiliza iontoforese reversa para detetar e analisar os níveis de glucose no sangue, com resultados fiáveis. No entanto, devido a problemas de segurança foi retirado do mercado, pouco tempo mais tarde. (Food and Drug Administration, 2002; Gonzales, Mobashsher e Abbosh, 2019) Para o mesmo efeito, a utilização de um pequeno dispositivo equipado com tecnologia LFS mostrou resultados sem diferenças significativas quando comparados com os equipamentos comercializados. (Pandey *et al.*, 2019)

Atualmente, tem sido estudada a utilização de MNs perfuradas com um eléctrodo no interior do lúmen das “agulhas” para a deteção de glucose no fluído intersticial da derme. O lúmen das “agulhas” é preenchido passivamente com fluído intersticial derivado de processos de capilaridade, sendo apenas necessário um volume na ordem dos nanolitros. Esta estratégia apresenta-se vantajosa, pois não provoca trauma nem inflamação no local de aplicação. (Ribet, Stemme e Roxhed, 2018)

Conclusões

A pele tem sido utilizada desde os tempos antigos como porta para o tratamento de várias doenças. A sua acessibilidade, aliada a uma série de vantagens, tornou-a uma opção para uma via de administração viável e promissora de fármacos. Contudo, as suas características fisiológicas não favorecem o transporte de substâncias, nomeadamente de grandes moléculas.

Os sistemas transdérmicos mostraram-se uma forma farmacêutica fácil e confortável para a administração de fármacos através da pele, apresentando uma boa aceitação por parte dos doentes. No entanto, a sua qualidade e *performance* têm sido postas em causa. De forma a explorar a oportunidade que apresentam ser, a investigação à volta destes sistemas tem crescido significativamente nos últimos tempos. Graças a isso, várias técnicas e estratégias foram desenvolvidas, tornando possível o transporte de macromoléculas, como as proteínas.

A administração transdérmica e os sistemas transdérmicos apresentam um futuro promissor, que poderá revolucionar a medicina e a qualidade de vida dos doentes. Todavia, ainda existe um longo percurso de investigação e desenvolvimento até esta abordagem atingir o apogeu das suas potencialidades.

«While forays into more exotic territory (...) the most recent explorations of what might be possible when new openings are made in the skin are now in the vanguard of research and future development. The next 5–10 years will reveal the extent to which the transdermal drug delivery landscape may be reconfigured by this work.»

Wiedersberg e Guy, 2014

Bibliografia

ALEXANDER, Amit; DWIVEDI, Shubhangi; AJAZUDDIN; GIRI, Tapan K.; SARAF, Swarnlata; SARAF, Shailendra; TRIPATHI, Dulal K. – **Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery.** Journal of Controlled Release. 164:1 (2012) 26-40.

ALKILANI, Ahlam Zaid; MCCRUDDEN, Maelíosa T. C.; DONNELLY, Ryan F. – **Transdermal drug delivery: Innovative pharmaceutical developments based on disruption of the barrier properties of the stratum corneum.** Pharmaceutics. 7:4 (2015) 438-470.

ANDERSON, Ashleigh; MCCONVILLE, Aaron; FANTHORPE, Laura; DAVIS, James – **Salicylate poisoning potential of topical pain relief agents: From age old remedies to engineered smart patches.** Medicines. 4:48 (2017) 1-13.

ARORA, Anubhav; PRAUSNITZ, Mark R.; MITRAGOTRI, Samir – **Micro-scale devices for transdermal drug delivery.** International Journal of Pharmaceutics. 364:2 (2008) 227-236.

ARYA, Jaya; PRAUSNITZ, Mark R. – **Microneedle patches for vaccination in developing countries.** Journal of Controlled Release. (2015) 1-26.

AZAGURY, Aharon; KHOURY, Luai; ENDEN, Giora; KOST, Joseph – **Ultrasound mediated transdermal drug delivery.** Advanced Drug Delivery Reviews. 72 (2014) 127-143.

BANERJEE, Subham; CHATOOPADHYAY, Pronobesh; GHOSH, Animesh; DATTA, Pinaki; VEER, Vijay – **Aspect of adhesives in transdermal drug delivery systems.** International Journal of Adhesion and Adhesives. 50 (2014) 70-84.

BAXTER, Joy; MITRAGOTRI, Samir – **Needle-free liquid jet injections: Mechanisms and applications.** Expert Review of Medical Devices. 3:5 (2006) 565-574.

BOLZINGER, Marie-Alexandrine; BRIANÇON, Stéphanie; PELLETIER, Jocelyne; CHEVALIER, Yves – **Penetration of drugs through skin, a complex rate-controlling membrane.** Current Opinion in Colloid and Interface Science. 17:3 (2012) 156-165.

BROWN, Marc B.; MARTIN, Gary P.; JONES, Stuart A.; AKOMEAH, Franklin, K. – **Dermal and transdermal drug delivery systems: Current and future prospects.** Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents. 13:3 (2006) 175-187.

BUSKIRK, Glenn A.; GONZÁLEZ, Mario A.; SHAH, Vinod P.; BARNHARDT, Scott; BARRETT, Colin; BERGE, Stephen; CLEARY, Gary; CHAN, Keith; FLYNN, Gordon; FOSTER, Thomas; GALE, Robert; GARRISON, Raymond; GOCHNOUR, Scott; GOTTO, Amanda; GOVIL, Sharad; KARP, Carol; LLANOS, Hector; MANTELLE, Juan; NOONAN, Patrick; SWANSON, David; ZERBE, Horst – **Passive transdermal systems whitepaper incorporating current chemistry, manufacturing and controls (CMC) development principles**. AAPS PharmSciTech. 13:1 (2012) 218-230.

DĄBROWSKA, A. K.; SPANO, F.; DERLER, S.; ADLHART, C.; SPENCER, N. D.; ROSSI, R. M. – **The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors**. Skin Res Technol. (2017) 1-10.

DONNELLY, Ryan F.; SINGH, Thakur; WOOLFSON, A. David – **Microneedle-based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety**. Drug Delivery. 17:4 (2010) 187-207.

DRAGICEVIC, Nina; MAIBACH, Howard I. – **Chemical penetration enhancers: Classification and mode of action**. Percutaneous Penetration Enhancers Chemical Methods in Penetration Enhancement: Modification of the Stratum Corneum. 2 (2015) 11-27.

DUBEY, S.; KALIA, Y. N. – **Electrically-assisted delivery of an anionic protein across intact skin: Cathodal iontophoresis of biologically active ribonuclease T1**. Journal of Controlled Release. 152:3 (2011) 356-362.

ECKHART, Leopold; ZEEUWEN, Patrick – **The skin barrier: Epidermis versus environment**. Experimental Dermatology. (2018) 805-811.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2014) – **CHMP Guideline on quality of transdermal patches**. [Acedido a: 07/08/19]. Disponível na internet em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-transdermal-patches_en.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015a) – **ICH Guideline Q9 on quality risk management**. [Acedido a: 29/08/19]. Disponível na internet em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2015b) – **ICH Guideline Q10 on pharmaceutical quality system**. [Acedido a: 29/08/19]. Disponível na internet em:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human_en.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (2017) – **ICH Guideline Q8 (R2) on pharmaceutical development**. [Acedido a: 29/08/19]. Disponível na internet em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-19.pdf

EUROPEAN MEDICINES AGENCY (s.d.) – **Quality by design**. [Acedido a: 12/08/19]. Disponível na internet em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/quality-design>

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (2002) – **GlucoWatch® - Summary of safety and effectiveness data**. [Acedido a: 14/08/19]. Disponível na internet em: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf/P990026S008b.pdf

GILL, Harvinder S.; PRAUSNITZ, Mark R. – **Coated microneedles for transdermal delivery**. Journal of Controlled Release. 117:2 (2007) 227-237.

GONZALES, Wilbert V.; MOBASHSHER, Ahmed T.; ABBOSH, Amin – **The proress of glucose monitoring – A review of invasive to minamally and non-invasive techniques, devices and sensor**. Sensors. 19:800 (2019) 1-45.

GOSWAMI, Tarun; AUDETT, Jay – **Chemistry, manufacturing and controls in passive transdermal drug delivery systems**. Therapeutic Delivery. (2015) 1-9.

HADGRAFT, Jonathan; LANE, Majella E. – **Passive transdermal drug delivery systems: Recent considerations and advances**. American Journal of Drug Delivery. 4:3 (2006) 153-160.

HANBALI, Othman A. AL; KHAN, Haji; SARFAZ, Muhammad; ARAFT, Mosab; IJAZ, Shakeel; HAMEED, Abdul – **Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery**. Acta Pharmaceutica. 69 (2019) 197-215.

JAIN, Shashank – **Quality by design (QbD): A comprehensive understanding of implementation and challenges in pharmaceuticals development**. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 6:1 (2014) 1-7.

KABASHIMA, Kenji; HONDA, Tetsuya; GINHOUX, Florent; EGAWA, Gyohei – **The immunological anatomy of the skin**. Nature Reviews – Immunology. 19 (2019) 19-30.

KANDAVILLI, Sateesh; NAIR, Vinod; PANCHAGNULA, Ramesh – **Polymers in transdermal drug delivery**. *Pharmaceutical Technology*. (2002) 62-80.

KARANDE, Pankaj; MITRAGOTRI, Samir – **Enhancement of transdermal drug delivery via synergistic action of chemicals**. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1788 (2009) 2362-2373.

KIM, Yeu-Chun; PARK, Jung-Hwan; PRAUSNITZ, Mark R. – **Microneedles for drug and vaccine delivery**. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 64:14 (2012) 1547-1568.

LIVINGSTON, Brian D.; LITTLE, Stephen F.; LUXEMBOURG, Alain; ELLEFSEN, Barry; HANNAMAN, Drew – **Comparative performance of a licensed anthrax vaccine versus electroporation based delivery of a PA encoding DNA vaccine in rhesus macaques**. *Vaccine*. 28 (2010) 1056-1061.

MIN, Sung; MAIBACH, Howard I. – **Skin metabolism: Relevance of skin enzymes for rational drug design**. *Skin Pharmacology and Physiology*. (2019) 1-11.

MORI, Kenji; HASEGAWA, Tetsuya, SATO, Shuji; SUGIBAYASHI, Keji – **Effect of electric field on the enhanced skin permeation of drugs by electroporation**. *Journal of Controlled Release*. 90:2 (2003) 171-179.

PANDEY, Prem C.; SHUKLA, Shubhangi; SKOOG, Shelby A.; BOHEM, Ryan D.; NARAYAN, Roger J. – **Current advancements in transdermal biosensing and targeted drug delivery**. *Sensors*. 19:1028 (2019) 1-36.

PASTORE, Michael N.; KALIA, Yogeshvar N.; HORSTMANN, Michael; ROBERTS, Michael S. – **Transdermal patches: History, development and pharmacology**. *British Journal of Pharmacology*. 172:9 (2015) 2179-2209.

PAUDEL, Kalpana; MILEWSKI, Mikolaj; SWADLEU, Courtney L.; BROGDEN, Nicole K.; GHOSH, Priyanka; STINCHCOMB, Audra L. – **Challenges and opportunities in dermal/transdermal delivery**. *Therapeutic Delivery*. 1:1 (2010) 109-131.

PEGORARO, Carla; MACNEIL, Sheila; BATTAGLIA, Giuseppe – **Nanoscale transdermal drug delivery: From micro to nano**. *Nanoscale*. 4 (2012) 1881-1894.

POLAT, Baris E.; BLANKSCHTEIN, Daniel; LANGER, Robert – **Low-frequency sonophoresis: Application to the transdermal delivery of macromolecules and hydrophilic drugs**. *Expert Opinion on Drug Delivery*. 7:12 (2010) 1415-1432.

PRAUSNITZ, Mark R.; MITRAGOTRI, Samir; LANGER, Robert – **Current status and future potential of transdermal drug delivery.** Nature Reviews Drug Delivery. 3 (2004) 115-124.

PRAUSNITZ, Mark R.; LANGER, Robert – **Transdermal drug delivery.** Nature Biotechnology. 26:11 (2008) 1261-1268.

PRAUSNITZ, Mark R.; ELIAS, Peter M.; FRANZ, Thomas J.; SCHMUTH, Matthias; TSAI, Jui-Chen; MENON, Gopinathna K.; HOLLERAN, Walter M.; FEINGOLD, Kenneth R. – **Skin barrier and transdermal drug delivery.** Medical Therapy. 19:124 (2012) 2065-2073.

PRAUSNITZ, Mark R. – **Engineering microneedle patches for vaccination and drug delivery to skin.** Annual Review of Chemical and Biomolecular Engineering. 8:1 (2017) 177-200.

RIBET, Federico; STEMME, Göran; ROXHED, Niclas – **Real-time intradermal continuous glucose monitoring using a minimally invasive microneedle-based system.** Biomedical Microdevices. 20:4 (2018) 1-10.

SCHOELLHAMMER, Carl M.; BLANKSCHTEIN, Daniel; LANGER, Robert – **Skin permeabilization for transdermal drug delivery: Recent advances and future prospects.** Expert Opinion on Drug Delivery. 11:3 (2014) 393-407.

SUH, Hyemee; SHIN, Juhjung; KIM, Yeu-Chun – **Microneedle patches for vaccine delivery.** Clinical and Experimental Vaccine Research. (2014) 42-49.

THONG, H. Y.; ZHAI, H.; MAIBACH, H. I. – **Percutaneous penetration enhancers: An overview.** Skin Pharmacology and Physiology. 20:6 (2007) 272-282.

TROMMER, H.; NEUBERT, R. H. H. – **Overcoming the stratum corneum: The modulation of skin permeation.** Skin Pharmacology and Physiology. 19:2 (2006) 106-121.

WIEDERSBERG, Sandra; GUY, Richard H. – **Transdermal drug delivery: 30+ years of war and still fighting!** Journal of Controlled Release. 190 (2014) 150-156.

WONG, Tin Wui – **Electrical, magnetic, photomechanical and cavitational waves to overcome skin barrier for transdermal drug delivery.** Journal of Controlled Release. (2014) 1-13.

ZHANG, Yuqi; YU, Jicheng; KAHKOSKA, Anna R.; WANG, Jinqiang; BUSE, John B.; GU, Zhen – **Advances in transdermal insulin delivery.** Advanced Drug Delivery Reviews. (2018) 1-20.

ZHONG, Hao; CHAN, Ging; HU, Yuanjia; HU, Hao; OUYANG, Defang – **A comprehensive map of FDA-approved pharmaceutical products.** *Pharmaceutics*. 10:4 (2018) 263-282.

ZOREC, Barbara; PRÉAT, Véronique; MIKLAVČIČ, Damijan; PAVŠELJ, Nataša – **Active enhancement methods for intra- and transdermal drug delivery: A review.** *Zdravniski Vestnik*. 82:5 (2013) 339-356.