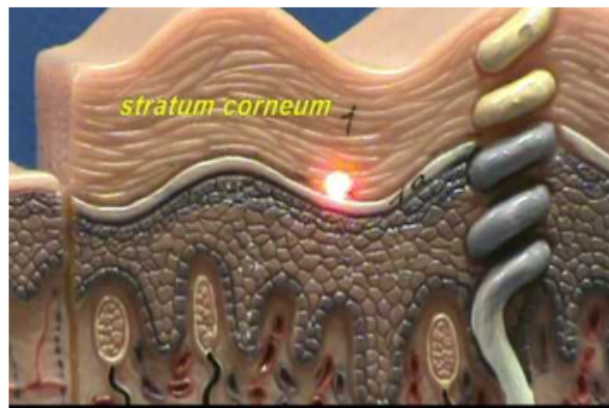


Vias de administração cutânea e anexos cutâneos



**Profa Dra Maria Vitória Lopes Badra Bentley
FARMACOTÉCNICA, TECNOLOGIA DE MEDICAMENTOS E COSMÉTICOS I
Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

Nesta aula apresentarei a via de administração cutânea e seus anexos e o papel que desempenham na penetração de fármacos, sua anatomia, fisiologia, principais formas farmacêuticas para esta via e principalmente os fatores que regulam a liberação de medicamentos nesta via.

Podemos usar a pele para aplicar produtos para diversas funções: Fotoproteção, Terapia gênica, vacinação, tratamento de doenças capilares, diagnósticos, cremes anti-aging e cosméticos em geral, target da glândula sebácea, etc.

Abordaremos, de forma introdutória, as características dos fármacos e veículos que orientam o desenvolvimento de formulação para aplicação nesta via.

Introdução

A pele e anexos

Fisiologia da pele

Barreira Cutânea

Princípios básicos sobre penetração cutânea

Vias de penetração

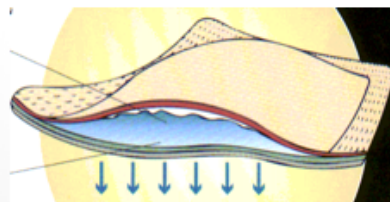
Formas farmacêuticas de aplicação tópica

Patches como sistema de liberação transdérmica

Estes são os tópicos que abordaremos, finalizando com as formas farmacêuticas de aplicação tópica e os patches (adesivos transdérmicos).

FORMAS FARMACÊUTICAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO ADMINISTRADO NA PELE

- POMADAS
- CREMES;
- GÉIS;
- PASTAS;
- EMLASTROS (Emplastro Sabiá)
- SPRAYS E AEROSSÓIS
- SISTEMAS TRANSDÉRMICOS –
Adesivos, *patches*



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

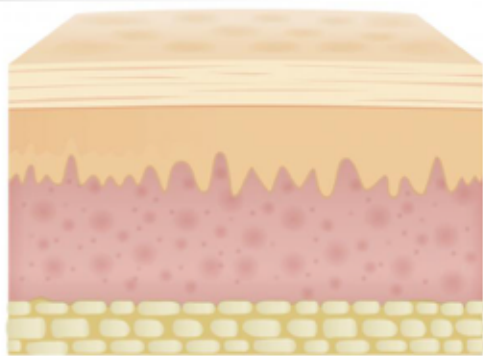
As principais formas farmacêuticas de produtos para aplicação na pele são conhecidos de todos pois aplicar produtos na pele não tem somente finalidade terapêutica (ex. antimicótico), mas também cosmética (cremes hidratantes) e de proteção (protetores solares).

Pomadas (mais gordurosas), cremes e os géis (aquosos na maioria das vezes).

Sprays tópicos e aerossóis. E os sistemas transdérmicos que são os adesivos aplicados na pele para a administração de fármacos que devem cair na corrente sanguínea (exemplo os adesivos contraceptivos).

Neste Módulo faremos uma abordagem inicial das formas farmacêuticas no sentido de iniciar com vocês o aprendizado das relações das características do fármacos, via de administração, forma farmacêutica, patologia, etc.

Introdução



- ✓ **Pele** – órgão mais extenso do corpo humano (15% peso corpóreo), formado por várias camadas e apêndices
- ✓ Tecido complexo, composto por diversos tecidos, tipos celulares e estruturas especializadas
- ✓ Interface do corpo humano com o meio externo
- ✓ Desempenha funções cruciais para a vida

- ✓ **Vias de administração tópica: cosméticos e medicamentos dermatológicos**
- ✓ **Via de administração transdérmica: adesivos e patches)**

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A pele é um tegumento estratificado, é o maior órgão do corpo humano. É um tecido complexo pois desempenha várias funções, incluindo a proteção da entrada e saída de substância no corpo.

Os produtos dermatológicos e cosméticos são administrados na via tópica pele. Os adesivos e patches visam a absorção transdérmica apesar de também serem aplicados sobre a pele.

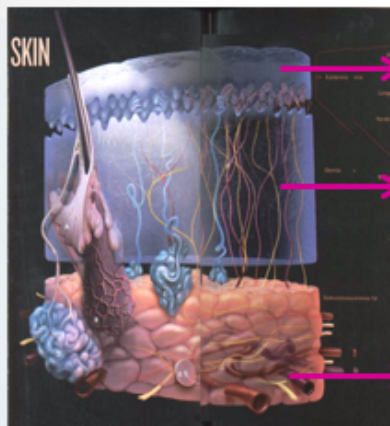
PELE - Funções

- ✓ Proteção - desidratação e atrito;
- ✓ Regulação da temperatura (vasos, glândulas, tecido adiposo);
- ✓ Recepção de sensações;
- ✓ Proteção raios UV (melanina);
- ✓ Síntese de Vitamina D3
- ✓ Vigilância imunológica;

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A pele exerce várias funções importantes: protege o corpo da perda de água transepidérmica, de atrito, regula a temperatura corporal, dá percepção de sensações (dor, frio, calor, tato), protege o corpo contra raios UV (melanina da pele faz esta função), sintetiza vitamina D e exerce função imunológica.

A Pele



Epiderme

- A epiderme é a camada mais externa da pele.
- Espessura varia de 0,05 mm a 1,5 mm.
- É um tecido fisiologicamente ativo
- O estrato córneo é a barreira cutânea.

Derme

- A derme supre a epiderme com sangue, vasos linfáticos, terminações nervosas e alguns apêndices.
- É composta de 3 tecidos integrados entre si (colágeno, tecido elástico e fibras reticulares).
- Possui camadas papilares e reticulares.

Hipoderme

- Tecido subcutâneo: camada de gordura e tecido conectivo que abriga vasos sanguíneos largos e nervos.
- Atua na regulação da temperatura da pele e corpo

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Isto devido a complexa estrutura da pele e sua composição.

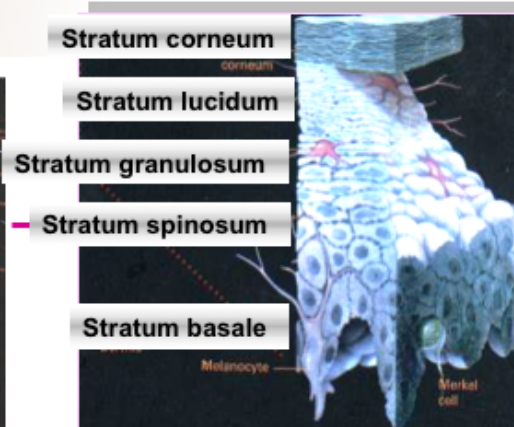
As camadas da pele são a epiderme, derme e hipoderme.

A epiderme é a camada mais externa. Também é estratificada e a camada mais externa é composta pelo estrato córneo ou camada córnea. Veremos o estrato córneo desempenha a função barreira da pele.

Logo abaixo tem-se a derme que é vascularizada (vasos sanguíneos e linfáticos), possui terminações nervosas e apêndices.

O tecido subcutâneo é composto por camada de gordura e tecido conectivo. Possui vasos sanguíneos de maior calibre e nervos. Atua principalmente na regulação da temperatura corporal.

A Epiderme



Epitélio
pavimentoso
estratificado e
queratinizado

Espessura varia
aproximadament
e de 0,04 a 1,5
mm

- ✓ 95% das células que compõem a epiderme são queratinócitos organizados em 5 camadas que se renovam continuamente;
- ✓ Células especiais:
 - ✓ Os melanócitos produzem o pigmento melanina.
 - ✓ As células de Langerhans são as células de defesa do sistema imune da pele.
 - ✓ As células de Merkel não possuem função claramente conhecida.

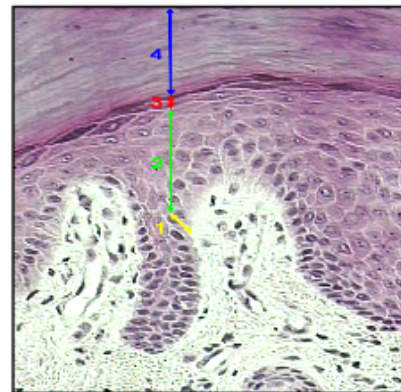
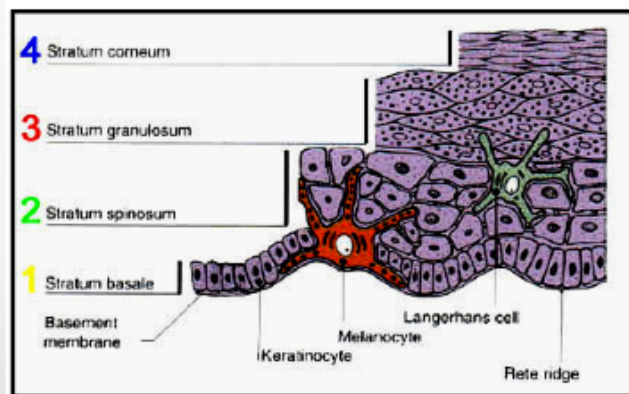
Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A epiderme é um tecido queratinizado que se divide em 5 estratos: córneo (mais externo), seguido do lúcido, do granuloso, do espinhoso e do basal (este se encontra na junção da derme e epiderme).

A epiderme é composta basicamente de queratinócitos e possui células especializadas que desempenham importantes funções: melanócitos (produção de melanina), células de Langerhans (defesa do sistema imune) e células de Menkel (função ainda não estabelecida).

EPIDERME – Camada Basal (ou Germinativa)

- ✓ Camada mais profunda da epiderme, delimitando-se com a derme.
- ✓ Constituída habitualmente por única camada de queratinócitos que possuem citoplasma basófilo e núcleos grandes, alongados, ovais e hipercromáticos, em contínua divisão mitótica;

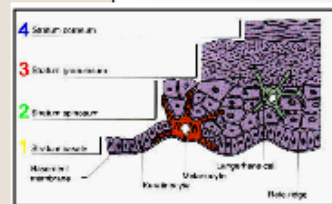


Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

As apresentações seguintes vão especificar cada camada da epiderme, sua histologia e principais características), iniciando pela Camada Basal or Germinativa.

EPIDERME – Camada Basal (ou Germinativa)

- ✓ Alta atividade mitótica;
- ✓ Diferenciação dos queratinócitos resultantes;
- ✓ Empurrados para as camadas mais superiores;
- ✓ Síntese de quantidade crescente de queratina no seu citoplasma;
- ✓ Tempo de maturação de uma célula basal até atingir a camada córnea é de aproximadamente 26 dias.

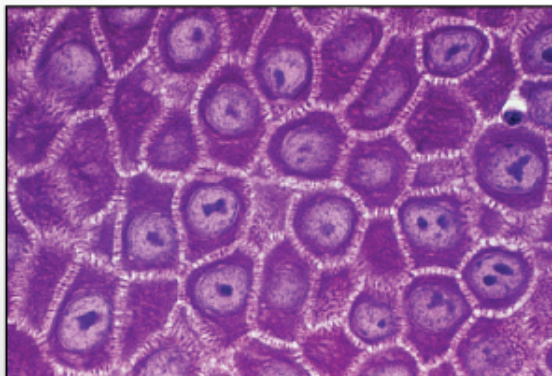


Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Camada Basal apresenta atividade mitótica, e os queratinócitos resultantes da divisão celular sofrem diferenciação à medida que são empurrados para as camadas mais superiores, sintetizando quantidade crescente de queratina no seu citoplasma. O tempo de maturação de uma célula basal até atingir a camada córnea é de aproximadamente 26 dias.

• EPIDERME – Camada Espinhosa ou Malpighiana

- ✓ Acima da camada basal;
- ✓ Formada por 5 a 10 camadas de queratinócitos;
- ✓ Configuração poliédrica, achatando-se progressivamente em direção à superfície;



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Camada Espinhosa ou Malpighiana situa-se logo acima da camada basal e é formada por 5 a 10 camadas de queratinócitos com configuração poliédrica, achatando-se progressivamente em direção à superfície, com seus maiores eixos paralelos a esta.

• EPIDERME – Camada Espinhosa ou Malpighiana

DESMOSSOMOS

- ✓ Pontes intercelulares;
- ✓ Unem mecanicamente as células espinhosas entre si e às células basais subjacentes;
- ✓ Estruturas complexas que conferem à pele resistência a traumas mecânicos.
- ✓ Anormalidades dos desmossomos causam separação das células (acantólise), com formação de bolhas ou vesículas na epiderme.



Pentigo vulgar

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

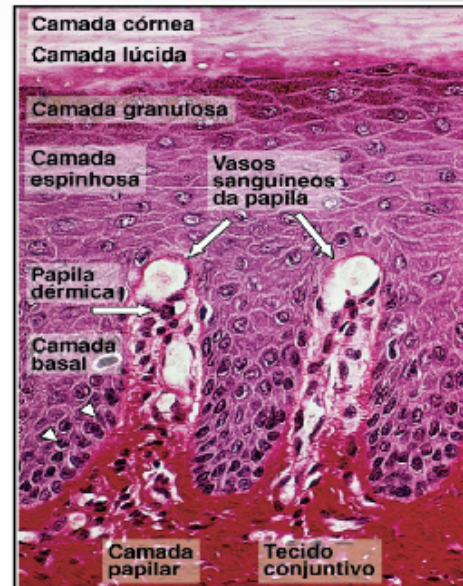
As células espinhosas estão unidas mecanicamente entre si e às células basais subjacentes por meio de pontes intercelulares denominadas desmossomos, estruturas complexas que conferem à pele resistência a traumas mecânicos. Na camada basal, há apenas uma placa de aderência ligando a membrana plasmática das células basais à membrana basal

Essas estruturas de adesão são chamadas hemidesmossomos.

Anormalidades dos desmossomos causam separação das células (acantólise), com formação de bolhas ou vesículas na epiderme. É o que ocorre em doenças autoimunes como pênfigo foliáceo e pênfigo vulgar, onde há produção de anticorpos contra as desmogleínas 1 e 3 (constituintes dos desmossomos), respectivamente.

- **EPIDERME –
Camada Granulosa**

- ✓ Composta por 1 a 3 camadas achatadas de queratinócitos com formato losangular;
- ✓ Citoplasma repleto de grânulos de querato-hialina;
- ✓ Além da filagrina, os outros componentes necessários para a morte programada das células;
- ✓ Formação da barreira superficial impermeável à água;

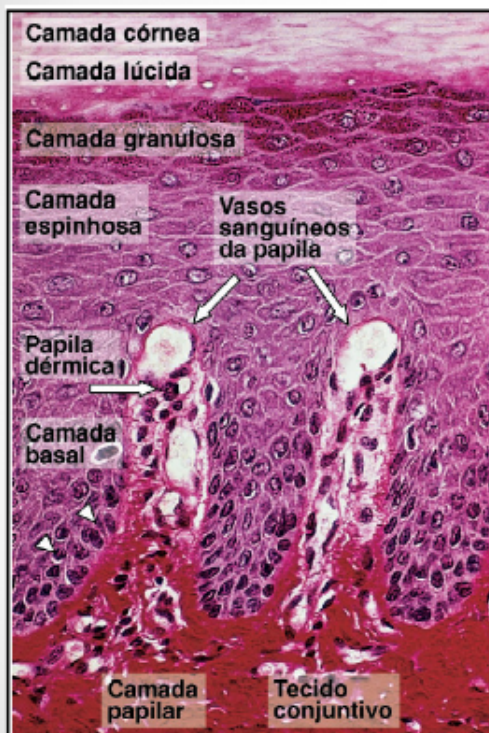


Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Camada Granulosa é composta por 1 a 3 camadas achatadas de queratinócitos com formato losangular e citoplasma repleto de grânulos de queratohialina, que dá origem à filagrina, importante componente do envelope das células corneificadas.

Nesta camada, já se observam, além da filagrina, os outros componentes necessários para a morte programada das células e a formação da barreira superficial impermeável à água, como involucrina, queratolinina, pancornulinas e loricerina.

• EPIDERME – Camada Lúcida

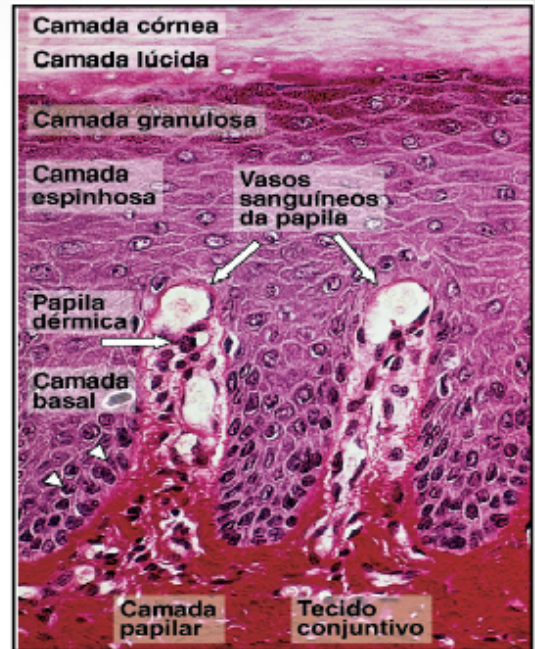


- ✓ Pele da região palmoplantar;
- ✓ Células anucleadas;
- ✓ Faixa clara e homogênea, fortemente coradas pela eosina à microscopia óptica.

Na pele da região palmoplantar, há uma camada adicional entre as camadas granulosa e córnea denominada estrato lúcido ou camada lúcida. Suas células são anucleadas e formam uma faixa clara e homogênea, fortemente coradas pela eosina à microscopia óptica.

• EPIDERME – Camada Córnea

- ✓ Camada mais superficial da pele;
- ✓ Espessura variável de acordo com a topografia anatômica;
- ✓ Maior nas palmas e plantas;
- ✓ Processo de maturação dos queratinócitos completo;
- ✓ 30 estratos de células achatadas e mortas, semelhantes a escamas.



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Camada Córnea ou Estrato Córneo é a mais superficial da pele. Sua espessura é variável de acordo com a topografia anatômica, sendo maior nas palmas e plantas. O processo de maturação dos queratinócitos está completo no estrato córneo, apresentando células anucleadas com um sistema de filamentos de queratina imerso em uma matriz contínua circundada por membrana celular espessada.

É composta por células com núcleos bem reduzidos ou anucleadas.

• EPIDERME – Camada Córnea

QUERATINIZAÇÃO OU CORNIFICAÇÃO

- ✓ Processo que transforma os queratinócitos em células córneas, achatadas e secas;
- ✓ Importante para a função protetora da pele;
- ✓ 26 a 28 dias - células mortas se desprendem e esfoliam;
- ✓ Células novas das camadas mais profundas as substituem

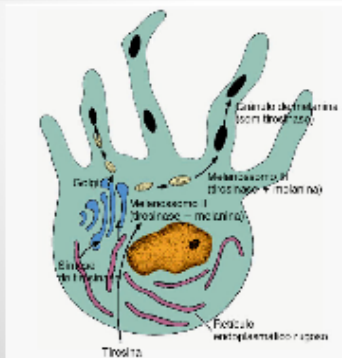
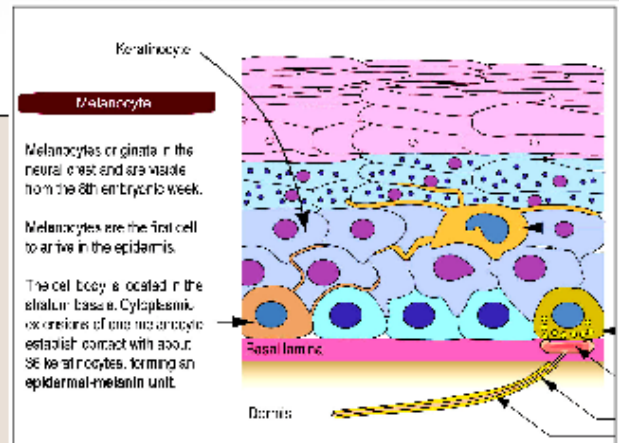


PELE ENCONTRA-SE EM CONSTANTE RENOVACÃO

Ela possui em torno de 30 estratos de células achatadas e mortas, semelhantes à escamas. A queratinização ou cornificação é o processo que transforma os queratinócitos em células córneas, achatadas e secas. Este processo é importante para a função protetora da pele. Em média, este processo dura de 26 a 28 dias, após, as células mortas se desprendem e esfoliam, para que células novas das camadas mais profundas as substituam. Assim, a pele encontra-se em constante renovação.

• EPIDERME – Melanócitos

- ✓ Células dendríticas de origem ectodérmica que sintetizam pigmento melânico;
- ✓ Camada basal e seus dendritos estendem-se por longas distâncias na epiderme;
- ✓ Contato com muitos queratinócitos para os quais transfere melanina.



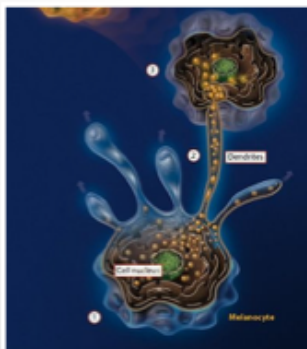
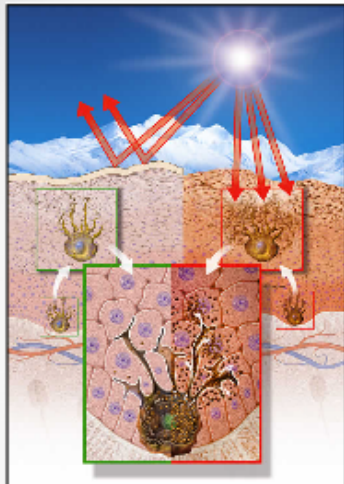
Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Agora vamos apresentar as principais células da pele.

Os Melanócitos são células dendríticas de origem ectodérmica que sintetizam pigmento melânico. Localizam-se na camada basal e seus dendritos estendem-se por longas distâncias na epiderme, estando em contato com muitos queratinócitos para os quais transfere melanina.

O melanócito e os queratinócitos com os quais se relaciona constituem as unidades epidermomelânicas da pele, numa proporção de 1 para 36, respectivamente.

• EPIDERME – Melanócitos



A síntese de melanina é teoricamente explicada pela presença de um enzima - tirosinase - concentrada no aparelho de Golgi dos melanócitos. O pigmento é originado a partir da polimerização do aminoácido tirosina por intermédio da ação da tirosinase, a qual passa de aminoácido incolor para um pigmento castanho.

A tirosina polimerizada deposita-se em vesículas denominadas melanossomas, as quais se deslocam pelos prolongamentos citoplasmáticos dos melanócitos, sendo transferidos para os queratinócitos através de um processo de secreção, denominado secreção citócrina (de célula para célula)

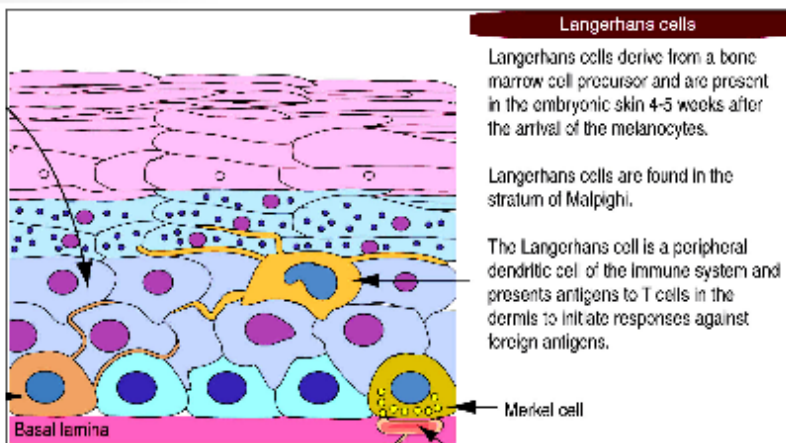
Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A síntese de melanina é teoricamente explicada pela presença de um enzima - tirosinase - concentrada no aparelho de Golgi dos melanócitos. O pigmento é originado a partir da polimerização do aminoácido tirosina por intermédio da ação da tirosinase, a qual passa de aminoácido incolor para um pigmento castanho.

A tirosina polimerizada deposita-se em vesículas denominadas melanossomas, as quais se deslocam pelos prolongamentos citoplasmáticos dos melanócitos, sendo transferidos para os queratinócitos através de um processo de secreção, denominado secreção citócrina (de célula para célula).

• EPIDERME – Células de Langerhans

- ✓ Células dendríticas - 2 a 8% das células da epiderme
- ✓ Camada espinhosa;
- ✓ Células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T – função imunológica;
- ✓ Fagocitose de antígenos na pele

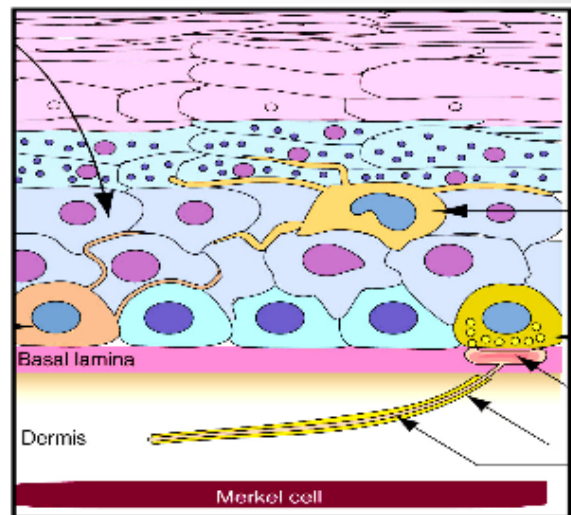


Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

As Células de Langerhans são células dendríticas originadas na medula óssea que constituem 2 a 8% das células da epiderme e localizam-se na camada espinhosa. Na microscopia eletrônica, são caracterizadas por estruturas citoplasmáticas denominadas grânulos de Birbeck, que se assemelham a uma raquete de tênis. Têm função imunológica, como células apresentadoras de antígenos aos linfócitos T.

• EPIDERME – Células de Merkel

- ✓ Estrato basal;
- ✓ Extremidades distais dos dedos, lábios, gengivas e bainha externa dos folículos pilosos;
- ✓ Contato íntimo com fibras nervosas da derme;
- ✓ Discos de Merkel – mecanorreceptores



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

As Células de Merkel são células de origem controversa encontradas nas extremidades distais dos dedos, lábios, gengivas e bainha externa dos folículos pilosos. Acredita-se que sejam de origem neuroendócrina, pois apresentam grânulos intracitoplasmáticos com substâncias neurotransmissoras e estão em contato íntimo com fibras nervosas da derme, constituindo os discos de Merkel, que provavelmente são mecanorreceptores.

• JUNÇÃO DERMOEPIDÉRMICA

- ✓ As células da camada basal da epiderme repousam sobre uma estrutura chamada membrana basal.

Fornecer a ancoragem e adesão da epiderme com a derme

Permeabilidade nas trocas entre estes dois componentes

Filtro para a transferência de materiais e células inflamatórias ou neoplásicas

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

As células da camada basal da epiderme repousam sobre uma estrutura chamada membrana basal. À microscopia óptica, essa zona limítrofe, corada pelo ácido periódico de Schiff (PAS), revela uma delgada zona uniforme de reação intensa. Os estudos de microscopia eletrônica esclareceram a complexidade dessa região, o que vem facilitando a compreensão de várias doenças cutâneas. A zona da membrana basal é constituída por 4 áreas distintas: a membrana celular da célula basal; a lâmina lúcida, sob a membrana plasmática dos queratinócitos basais, com seus hemidesmosomos; a lâmina densa, formada por colágeno tipo IV; e a lâmina fibrorreticular, que se continua com a derme subjacente.

□ DERME

- ✓ Abaixo da epiderme;
- ✓ Formada por denso estroma fibroelástico de **tecido conectivo** em meio a uma substância fundamental, que serve de suporte para extensas redes vasculares e nervosas, e anexos cutâneos que derivam da epiderme;
- ✓ Principais componentes:
 - **colágeno (70 a 80%) para resistência,**
 - **elastina (1 a 3%) para elasticidade**
 - proteoglicanos, que constituem a substância amorfa em torno das fibras colágenas e elásticas.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Derme é a camada situada logo abaixo da epiderme, formada por denso estroma fibroelástico de tecido conectivo em meio a uma substância fundamental, que serve de suporte para as extensas redes vasculares e nervosas, e anexos cutâneos que derivam da epiderme.

Os principais componentes da derme incluem o colágeno (70 a 80%) para resistência, a elastina (1 a 3%) para elasticidade e os proteoglicanos, que constituem a substância amorfa em torno das fibras colágenas e elásticas.

□ DERME

- ✓ Responsável pela elasticidade cutânea;
 - ✓ Capacidade da pele de retornar à posição original quando submetida ao estiramento;
-
- ✓ População mista de células, incluindo fibroblastos, fibrócitos, macrófagos teciduais, melanófagos, mastócitos e leucócitos sanguíneos (como neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e plasmócitos).

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

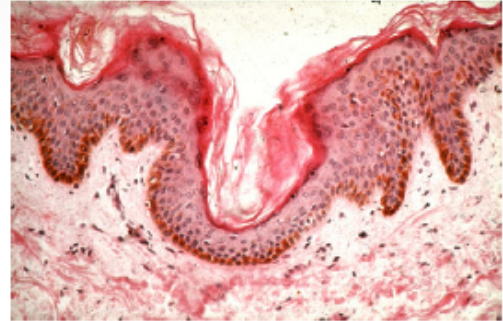
O sistema elástico, que permeia as fibras colágenas das dermes papilar e reticular, é responsável pela elasticidade cutânea, ou seja, capacidade da pele de retornar à posição original quando submetida ao estiramento.

A derme contém população mista de células, incluindo fibroblastos, fibrócitos, macrófagos teciduais, melanófagos, mastócitos e leucócitos sanguíneos (como neutrófilos, eosinófilos, linfócitos, monócitos e plasmócitos).

□ DERME



PAPILAR



- ✓ Delgada;
- ✓ Altamente vascularizada;
- ✓ Formada por feixes delicados de fibras colágenas (principalmente do tipo III) e elásticas;
- ✓ Constituição: tecido conjuntivo frouxo;
- ✓ Muitas células – fibroblastos, macrófagos, plasmócitos, etc.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Derme divide-se em papilar (mais externa), reticular (mais interna) e derme perianexial.

A derme papilar é mais delgada, altamente vascularizada e preenche as concavidades entre as cristas epidérmicas, dando origem às papilas ou cristas dérmicas.

É formada por feixes delicados de fibras colágenas (principalmente do tipo III) e elásticas, dispostas em uma rede frouxa, circundada por abundante gel de mucopolissacarídeos.

□ DERME



RETICULAR

- ✓ Compõe a maior parte da espessura da derme;
- ✓ Constituída de fibras colágenas (principalmente do tipo I) entrelaçadas;
- ✓ Fibras elásticas que estão dispostas paralelamente à superfície da pele.



PERIANEXIAL

- ✓ Mesma estrutura da derme papilar;
- ✓ Localiza-se em torno dos anexos cutâneos

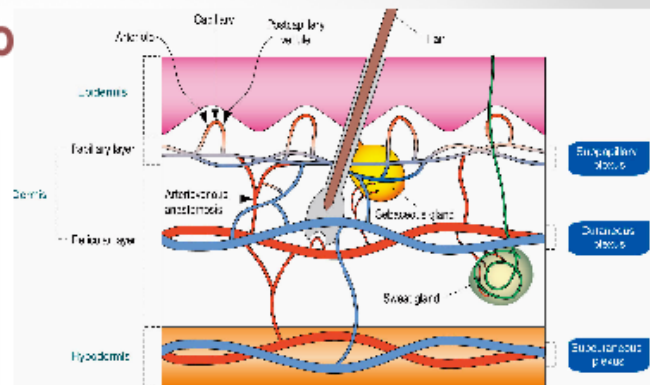
Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Derme Reticular compõe a maior parte da espessura da derme, está abaixo do nível das cristas epidérmicas e é constituída de fibras colágenas (principalmente do tipo I) entrelaçadas, além de fibras elásticas que estão dispostas paralelamente à superfície da pele.

A derme perianexial tem a mesma estrutura da derme papilar, mas localiza-se em torno dos anexos cutâneos.

• DERME - Vascularização

- ✓ Suprimento vascular é limitado à derme;
- ✓ Constitui-se de um plexo profundo em conexão com um plexo superficial;
- ✓ Correm paralelos à superfície cutânea e estão ligados por vasos comunicantes dispostos paralelamente



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

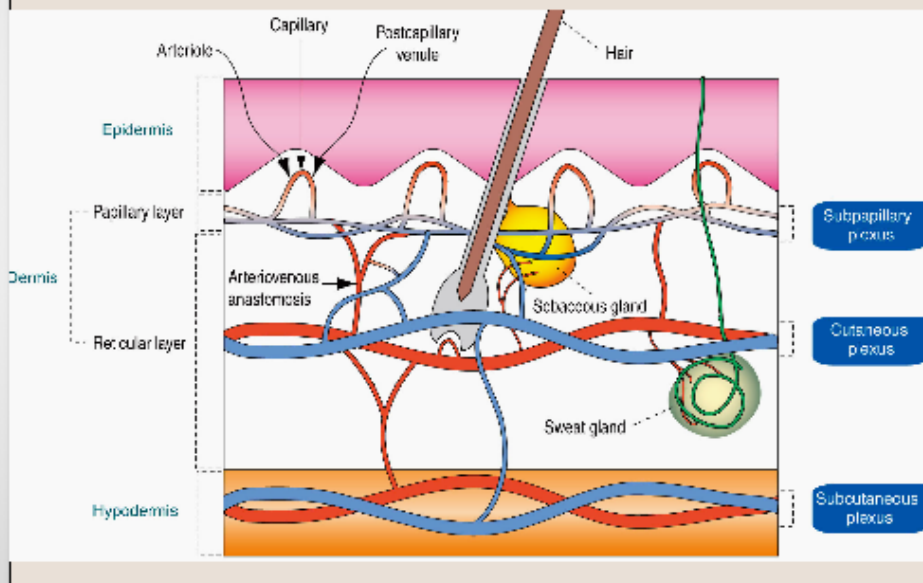
O suprimento vascular da pele é limitado à derme e constitui-se de um plexo profundo em conexão com um plexo superficial. Estes plexos correm paralelos à superfície cutânea e estão ligados por vasos comunicantes dispostos perpendicularmente.

O plexo superficial situa-se na porção superficial da derme reticular, com arteríolas pequenas das quais partem alças capilares que ascendem até o topo de cada papila dérmica e retornam como capilares venosos.

O plexo profundo situa-se na base da derme reticular e é composto por arteríolas e vênulas de paredes mais espessas. Há ligação íntima entre os plexos por meio dos vasos comunicantes, e o controle do fluxo sanguíneo dérmico por esses vasos contribui para o controle da temperatura corpórea.

- **DERME - Vascularização**

Controle do fluxo sanguíneo dérmico por esses vasos contribui para o controle da temperatura corpórea.

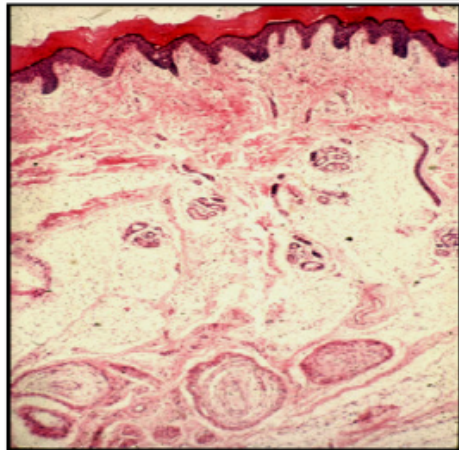


Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

O controle do fluxo sanguíneo dérmico por esses vasos contribui para o controle da temperatura corpórea.

□ HIPODERME

- ✓ Camada mais profunda da pele;
- ✓ Organizada em lóbulos de gordura divididos por septos fibrosos compostos de colágeno, por onde correm vasos sanguíneos, linfáticos e nervos.
- ✓ Une a derme à fáscia profunda subjacente;
- ✓ Absorve choques e funciona como isolante térmico.



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A Hipoderme ou Panículo Adiposo é a camada mais profunda da pele e está organizada em lóbulos de gordura divididos por septos fibrosos compostos de colágeno, por onde correm vasos sanguíneos, linfáticos e nervos. Une a derme à fáscia profunda subjacente, absorve choques e funciona como isolante térmico.

• HIPODERME - Inervação

- ✓ Abundante e constituída por **nervos motores autonômicos e por nervos sensoriais somáticos**;
- ✓ Sistema autonômico é composto por fibras simpáticas e é responsável pela piloereção, constrição da vasculatura cutânea e secreção do suor.
- ✓ Sistema somático é responsável pelas sensações de dor, prurido, tato suave, tato discriminativo, pressão, vibração, propriocepção e térmica.
- ✓ Os nervos sensitivos têm receptores especializados divididos funcionalmente em mecanorreceptores, termorreceptores e nociceptores.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

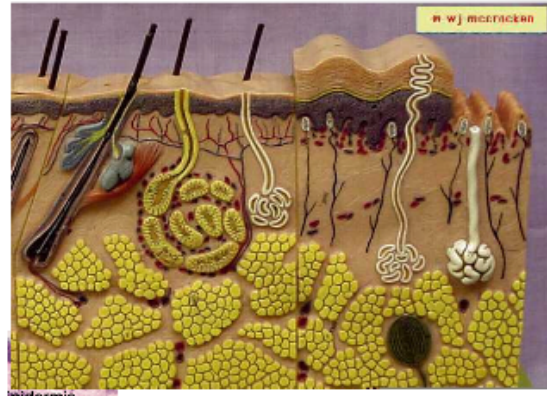
A inervação da pele é abundante e constituída por nervos motores autonômicos e por nervos sensoriais somáticos.

O sistema autonômico é composto por fibras simpáticas e é responsável pela piloereção, constrição da vasculatura cutânea e secreção do suor. As fibras que inervam as glândulas écrinas são simpáticas, mas têm como neurotransmissor a acetilcolina.

O sistema somático é responsável pelas sensações de dor, prurido, tato suave, tato discriminativo, pressão, vibração, propriocepção e térmica. Os nervos sensitivos têm receptores especializados divididos funcionalmente em mecanorreceptores, termorreceptores e nociceptores. Morfologicamente, estes receptores podem constituir estruturas especializadas, como:

□ ANEXOS CUTÂNEOS

- ✓ Glândulas sudoríparas;
- ✓ Glândulas sebáceas;
- ✓ Folículo Piloso;
- ✓ Unhas



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Os anexos cutâneos são as glândulas sudoríparas, sebáceas, folículos pilosos e unhas.

- **ANEXOS CUTÂNEOS –
Glândulas sudoríparas**

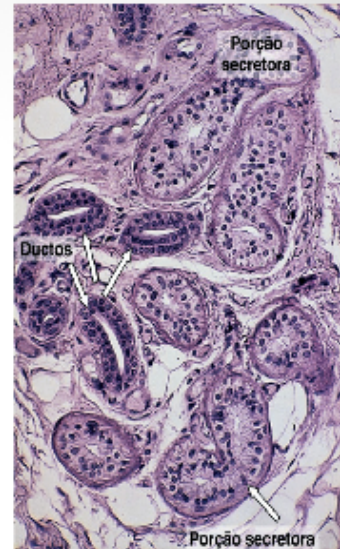
- ✓ Glândula simples tubulosa enovelada;
- ✓ Secreção do suor;

PORÇÃO SECRETORA:

- ✓ Epitélio cubóide simples:
 - Células claras: transportadoras de íons/água;
 - Células escuras: secretam muco

PORÇÃO CONDUTORA (DUCTO):

- ✓ Epitélio estratificado cúbico:
 - Células basais e superficiais



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Cada glândula é um túbulo simples com um segmento secretor enovelado situado na derme e um ducto reto que se estende até a superfície da pele.

• ANEXOS CUTÂNEOS – Glândulas sudoríparas

Glândulas Sudoríparas Écrinass

- ✓ Maioria;
- ✓ Eliminam somente as secreções, ficando suas células intactas;
- ✓ Derivam da epiderme;
- ✓ Localizadas em toda a superfície cutânea, exceto nas áreas de pele modificada, como por exemplo os lábios, os leitos ungueais;
- ✓ Participam da termorregulação, produzindo suor hipotônico que evapora durante o calor ou estresse emocional.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

As Glândulas Sudoríparas Écrinas derivam da epiderme e não pertencem à unidade pilossebácea. Cada glândula é um túbulo simples com um segmento secretor enovelado situado na derme e um ducto reto que se estende até a superfície da pele. São inervadas por fibras simpáticas, mas têm a acetilcolina como mediador.

Estão localizadas em toda a superfície cutânea, exceto nas áreas de pele modificada, como os lábios, os leitos ungueais e a glande. Participam da termorregulação, produzindo suor hipotônico que evapora durante o calor ou estresse emocional.

• ANEXOS CUTÂNEOS – Glândulas sudoríparas

Glândulas Sudoríparas Apócrinas

- ✓ Eliminam parte das células junto com a secreção;
- ✓ Derivam da epiderme;
- ✓ Fazem parte da unidade pilosebácea, desembocando, em geral, nos folículos pilosos;
- ✓ Localizam-se nas axilas, aréola mamária, região perianal e peripubiana, além de, modificadamente, nas pálpebras (glândulas de Moll), mamas (glândulas mamárias) e conduto auditivo externo (glândulas ceruminosas).

✓ Produzem secreção viscosa e leitosa constituída de proteínas, açúcares, amônio e ácidos graxos; é inodora quando atinge a superfície, mas as bactérias a decompõem, causando odor desagradável;

✓ São inervadas por fibras nervosas simpáticas e estão sob controle dos hormônios sexuais.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

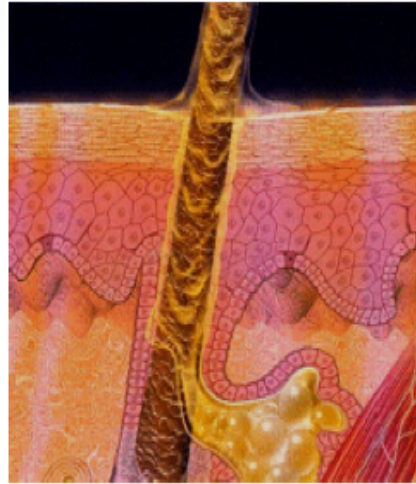
As Glândulas Sudoríparas Apócrinas derivam da epiderme e fazem parte da unidade pilosebácea, desembocando, em geral, nos folículos pilosos. Localizam-se nas axilas, escroto, prepúcio, pequenos lábios, mamilos e região perineal, além de, modificadamente, nas pálpebras (glândulas de Moll), mamas (glândulas mamárias) e conduto auditivo externo (glândulas ceruminosas).

Produzem secreção viscosa e leitosa constituída de proteínas, açúcares, amônio e ácidos graxos; é inodora quando atinge a superfície, mas as bactérias a decompõem, causando odor desagradável.

São inervadas por fibras nervosas simpáticas e estão sob controle dos hormônios sexuais. Sua função provavelmente representa vestígios de espécies inferiores, cuja comunicação sexual se dá por meio de substâncias químicas.

• **ANEXOS CUTÂNEOS –
Glândulas sebáceas**

- ✓ Glândulas holócrinas – eliminam células juntamente com a secreção;
- ✓ Produzir o sebo - combinação de ésteres de cera, esqualeno, ésteres de colesterol e triglicérides;
- ✓ Secretado através do ducto sebáceo na luz do folículo piloso;
- ✓ Anexos dos folículos pilosos.

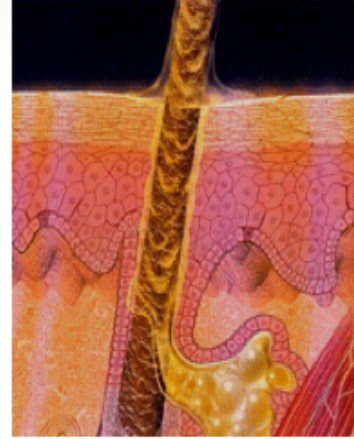


Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

As Glândulas Sebáceas são glândulas holócrinas cuja função é produzir o sebo, que é uma combinação de ésteres de cera, esqualeno, ésteres de colesterol e triglicérides.

• ANEXOS CUTÂNEOS – Glândulas sebáceas

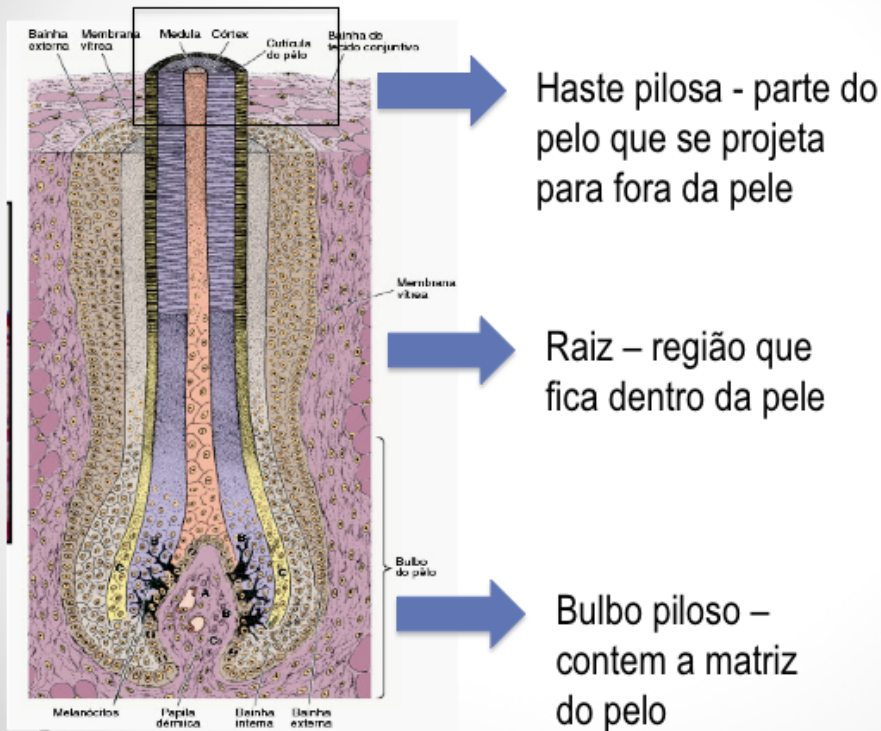
- ✓ Recobre a superfície cutânea - atuando como lubrificante natural do pelo;
- ✓ Evitar a perda de água pela camada córnea;
- ✓ Proteger contra excesso de água na superfície;
- ✓ Ação bactericida e antifúngica
- ✓ Ocorrem por toda a pele, exceto na região palmoplantar;
- ✓ Seu controle é hormonal.



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

O sebo é secretado através do ducto sebáceo na luz do folículo piloso e recobre a superfície cutânea, atuando como lubrificante natural do pelo, além de evitar a perda de água pela camada córnea, proteger contra excesso de água na superfície e ter ação bactericida e antifúngica. Estão presentes por toda a pele, exceto na região palmoplantar, e seu controle é hormonal, especialmente andrógeno.

• ANEXOS CUTÂNEOS – Folículo Piloso



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

O Folículo Piloso

A haste pilosa é a parte do pelo que se projeta para fora da pele, e sua raiz é a região que fica dentro da pele. A haste é composta por cutícula externa, córtex intermediário e medula. A bainha epitelial da raiz divide-se em bainhas radiculares externa e interna. A externa dá continuidade às células da camada espinhosa da epiderme superficial, e a interna é formada por três camadas celulares distintas: camada de Henle, camada de Huxley e cutícula, formada por escamas que se entrelaçam com as escamas da cutícula do pelo.

Na porção mais inferior do folículo piloso, há uma expansão chamada de bulbo piloso, que contém a matriz do pelo. Nela ocorre a atividade mitótica do pelo e encontram-se os melanócitos, sendo, portanto, responsável pelo crescimento e pigmentação do pelo.

• ANEXOS CUTÂNEOS – Folículo Piloso

Dois tipos de pelo:

- o lanugo ou pelo fetal, que são curtos, delicados e claros;
- terminal, mais grosso, escuro e grande, encontrado nas axilas, cabelos, barba e região púbica.

3 fases distintas de crescimento:

- anágena: fase de crescimento ativo, com duração de 2 a 3 anos; corresponde a 85% dos cabelos;
- catágena: fase de involução, com duração de 3 semanas; corresponde a 1% dos cabelos;
- telógena: fase de queda, com duração de 3 a 4 meses; corresponde a 14% dos cabelos.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Há dois tipos de pelo: o lanugo ou pelo fetal, que são curtos, delicados e claros, idênticos aos pelos velus do adulto; e o terminal, mais grosso, escuro e grande, encontrado nas axilas, cabelos, barba e região púbica. Os folículos pilosos desempenham papel na penetração de fármacos na pele, sendo uma das vias de absorção. Também no caso de patologias do folículo piloso, como a acne, por exemplo, a via follicular é alvo de pesquisa no sentido de direcionar a liberação de fármacos neste local.

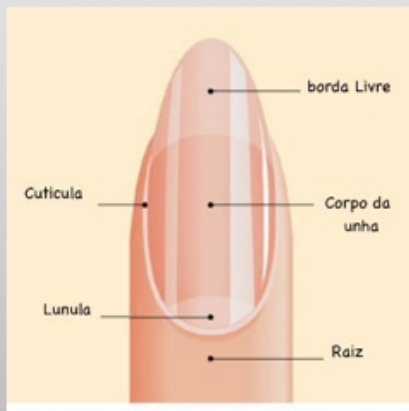
Os pelos não crescem continuamente, e sim de maneira cíclica, podendo-se identificar 3 fases distintas:

- **anágena: fase de crescimento ativo, com duração de 2 a 3 anos; corresponde a 85% dos cabelos;**
- **catágena: fase de involução, com duração de 3 semanas; corresponde a 1% dos cabelos;**
- **telógena: fase de queda, com duração de 3 a 4 meses; corresponde a 14% dos cabelos.**

• ANEXOS CUTÂNEOS – Unhas

✓ Placas córneas;

✓ Compostas por diferentes partes:



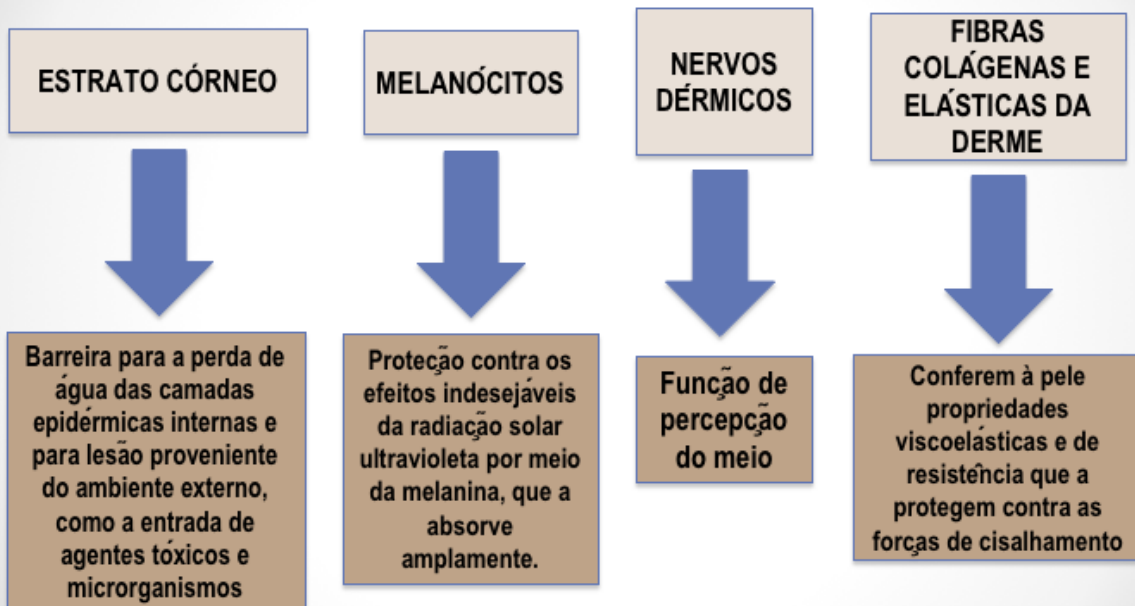
Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

São placas córneas localizadas no dorso das falanges distais dos quirodáctilos e pododáctilos.

Lúnula - encontra-se a matriz, que tem intensa atividade proliferativa e é responsável pelo crescimento da unha.

Corpo da unha – rico em queratina.

□ FISIOLOGIA DA PELE



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Conhecemos a anatomia e fisiologia da pele e anexos.

Podemos dizer que as várias estruturas da pele exercem funções primordiais para a sobrevivência do organismo.

O Estrato Córneo: barreira cutânea contra a perda de água da pele, entrada de agentes externos e microrganismos.

Os Melanócitos: absorção de radiação UV e é responsável pela pigmentação da pele.

Os Nervos Dérmicos: função de percepção.

Fibras colágenas e de Elastina da Derme: propriedades viscoelásticas da pele e protegem a pele de forças mecânicas.

☐ FISILOGIA DA PELE

EXTENSA REDE
VASCULAR CUTÂNEA
GLÂNDULAS
SUDORÍPARAS ÉCRINAS



Termorregulação

CÉLULAS DE
LANGERHANS

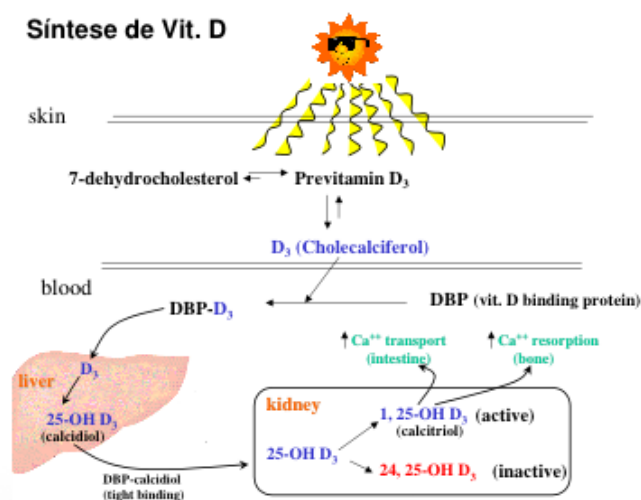


Proteção
imunológica
do organismo

FUNÇÃO
ENDÓCRINA



Síntese de Vit. D



A Rede Vasculare e Glândulas: promovem a termorregulação, por meio do controle do fluxo sanguíneo, e pelas glândulas sudoríparas écrinas, cuja secreção proporciona o resfriamento por evaporação a partir da superfície da pele.

As Células de Langerhans são a proteção imunológica da pele e podem participar dos processos imunológicos de vacinações cutâneas (aplicadas intradérmicamente, ou seja, nas camadas da pele).

E a função endócrina da pele por meio da síntese de Vitamina D.

A Barreira Cutânea Estrato Córneo

EPIDERME

Camada Lamelar Lipídica

Corneócitos

- Permite a passagem de água e eletrólitos (permeoseletividade)
- Realiza a absorção de radiação solar
- Impede a penetração de agentes químicos e microorganismos (depende da integridade do estrato córneo e das características físico-químicas das moléculas)

Healthy moisturised skin barrier

Damaged dry skin barrier

TEWL (g/m²)

Strips

Evidências:

- Perda Transepidérmica de Água – retirada do EC
- Aumento da permeação de fármacos – extração de lipídeos da pele por solventes orgânicos

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Na Farmacotécnica de produtos tópicos aplicados na pele o grande desafio é sobrepôr a barreira cutânea dada pelo Estrato Córneo.

O Estrato Córneo (EC) possui permeoseletividade: permite a passagem de água e eletrólitos, mas representa uma barreira como para agentes químicos e microorganismos. Este efeito barreira depende da integridade do EC e das características físico-químicas desta membrana.

Ele realiza a absorção da radiação solar.

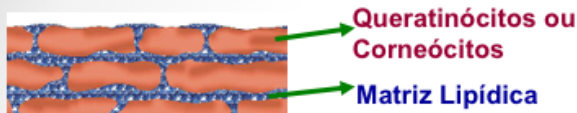
A evidência de que o EC é a barreira cutânea pode ser mostrada pela medida da perda transepidérmica de água. Quando o EC está íntegro e sadio, a perda de água pela pele é pequena pois o EC é a barreira para a saída de vapor de água, bem como entrada de microorganismos e agentes químicos.

Entretanto, quando o EC está alterado, rompido ou camadas dele foram retiradas, a perda transepidérmica de água aumenta proporcionalmente ao dano do EC (ver gráfico).

A Barreira Cutânea

Estrato Córneo - EC

Composição e Estrutura do EC



■ **Composição:**

- 15 % água, 50 % proteínas (queratinócitos ou corneócitos), 15% lipídeo (lipídeos intercelulares e os exógenos), Aminoácidos, sódio, potássio, cloro, fosfato e sulfatos, pH um pouco abaixo de 5,0

- **Organização do EC:** Domínios protéicos (corneócitos) e lipídicos (matriz lipídica)

- **Heterogeneidade do EC:** Não é homogêneo. Gradiente de maturação das camadas de EC. EC possui ~15 camadas - ~50 µm

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

O EC possui uma estrutura única. É composto por queratinócitos justapostos em camadas e envoltos por uma matriz lipídica. Assemelha-se a uma parede de tijolos unidos por cimento.

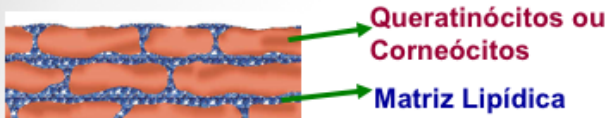
O EC possui assim, domínios (locais) de característica protéica (corneócitos) que pode-se considerar hidrofílica e domínios lipídicos (matriz lipídica) que é lipofílica.

O EC tem em torno de 15 camadas as quais são heterogenias devido a diferenças no grau de maturação.

A Barreira Cutânea

Estrato Córneo - EC

Composição e Estrutura do EC



■ Lipídeos Intercelulares – Matriz Lipídica

- Localizados na região intercelular do EC, entre os corneócitos, principal fator limitante à difusão de substância pelo EC, organizados na forma de “folhas” de bicamadas lipídicas
- Composição única (diferente das membranas celulares): Ceramidas 1 a 6, Ácido graxos – ácido esteárico, ácido oléico, Colesterol (único lipídeo membranas celulares)

□ Lipídeos Exógenos do

EC: Oriundos da secreção sebácea, localizam – se nas camadas mais externas do EC.
Composição: Triglicerídeos, Ésteres graxos, **Esqualano**, Ácidos graxos livres.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Os lipídeos do EC são os : intercelulares, cuja organização na matriz lipídica interfere na difusão de substâncias, aplicadas exogeneamente, pelo EC. Sua composição é única: possui ceramidas, ácido oleico e colesterol (único lipídeo que também está nas membranas celulares).

Os lipídeos exógenos do EC são secretados pelas glândulas sebáceas. Ficam na superfície do EC.

A Barreira Cutânea

Estrato Córneo - EC

Composição e Estrutura do EC

■ Queratinócitos ou Corneócitos

- 85% peso seco do EC é composto de proteínas altamente estruturadas, insolúveis e com alta resistência à desnaturação química ou física

■ Organização da Matriz Lipídica

- Lipídeos organizados em lamelas lipídicas que se colocam paralelamente à superfície da pele

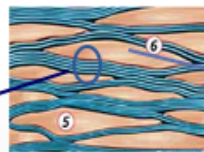


- Organização diferente das membranas celulares

- Espessura maior, maior empacotamento

EFEITO BARREIRA

Matriz Lipídicas



Corneócitos

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Os queratinócitos ou corneócitos representam 85% do peso seco do EC e são compostos por proteínas estruturadas, insolúvel e resistentes química e fisicamente.

A Matriz Lipídica possui estrutura de várias em bicamada lipídica justapostas umas sobre as outras, altamente empacotada e espessura maior. Esta organização, junto com os corneócitos forma o Efeito Barreira do EC.

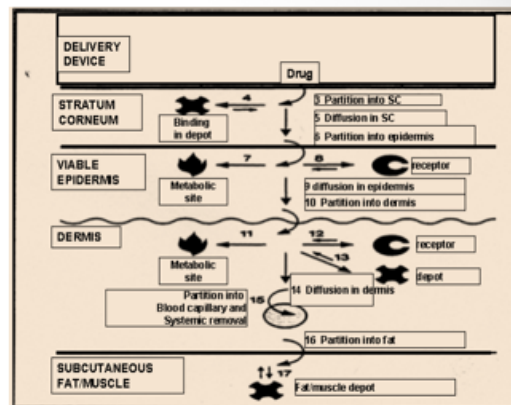
É muito mais difícil para uma substância atravessar estas estruturas organizadas.

FATORES INFLUENCIAM ABSORÇÃO CUTÂNEA

I) DIFUSÃO

Regulada por etapas sequenciais:

- (i) a molécula passa, através do veículo, para a superfície da camada córnea;
- (ii) a substância passa para o interior da camada córnea;
- (iii) a substância difunde-se através da camada córnea;
- (iv) partilha para a epiderme viável (aquosa).
- (v) Difusão para a derme e clearance pelo sistema circulatório



Processos de partilha e difusão

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A difusão através da camada córnea ocorre por meio de passos consecutivos que envolve processos de partilha e difusão.

- (i) A molécula se difunde no veículo (produto aplicado sobre a pele);
- (ii) a molécula partilha do veículo para a superfície do EC;
- (iii) a substância difunde-se através do EC;
- (iv) A substância partilha do EC para a epiderme viável (camadas mais aquosas da epiderme);
- (v) Difusão para a derme e clearance pelo sistema circulatório.

A absorção cutânea de fármacos pode ser descrita matematicamente pelas leis da difusão de Fick (Prista, L. N. *et al.*, 2008; Hadgraft, J. 2004; LeBlanc, P. P. *et al.*, 1997; Lane, M. E. 2013). Tema que será abordado com mais profundidade nos Módulos futuros.

Nas preparações para aplicação cutânea os veículos usados são geralmente constituídos por diversos excipientes, formando uma mistura com as características pretendidas (Silva, J. A. *et al.*, 2010).

A liberação do fármaco e a sua absorção cutânea são condicionadas pela forma como o fármaco se distribui neste veículo. Nesse sentido, verifica-se que, quanto maior a afinidade do fármaco para o excipiente de uma preparação cutânea, menor é a sua liberação e, conseqüentemente, a absorção (Silva, J. A. *et al.*, 2010).

FATORES INFLUENCIAM ABSORÇÃO CUTÂNEA

II) FATORES BIOLÓGICOS

- Integridade do estrato córneo
- Hidratação da pele
- Fluxo sanguíneo cutâneo

III) FATORES RELACIONADOS COM O VEÍCULO

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Não existem dados concretos, relativos às relações entre a idade e a permeabilidade cutânea dos fármacos. Com o envelhecimento, a pele sofre diversas mudanças funcionais e estruturais, que originam uma diminuição da hidratação e alterações lipídicas do estrato córneo. Por outro lado, sabe-se que a pele das crianças é muito mais permeável que a do adulto

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

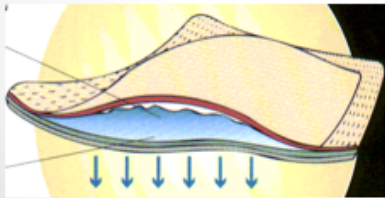
Existem estudos que avaliam o grau de penetração e de absorção dos fármacos nas diferentes regiões anatómicas. Nas diversas zonas do corpo a espessura da pele é distinta, o que pode explicar as variações da permeabilidade. Mas, nem sempre isto acontece, pois algumas zonas, como a palma das mãos e a planta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

Com relação aos fatores relacionados ao veículo deve-se levar em consideração:

- Efeito oclusivo na pele que eles possuem;
- Presença de componente na formulação que altera a permeabilidade do EC, como por exemplo solvents orgânicos que podem extrair lipídeos do EC modificando sua função barreira;
- Grau de interação do fármacos com o veículo. Quanto maior a interação menor vai ser a partilha para o EC (ver slide 44).

FORMAS FARMACÊUTICAS E SISTEMAS DE LIBERAÇÃO ADMINISTRADO NA PELE

- POMADAS
- CREMES;
- GÉIS;
- PASTAS;
- EMLASTROS (Emplastro Sabiá)
- SPRAYS E AEROSSÓIS
- SISTEMAS TRANSDÉRMICOS – Adesivos, *patches*



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Voltando às formas farmacêuticas, os componentes da formula podem influenciar na absorção cutânea de fármacos.

Podem ter por exemplos components que promovem a penetração cutânea devido alterar a permeabilidade da pele. Em geral, os mecanismos de ação dos promotores de absorção são complexos e, na sua maioria interagem com os lipídeos intercelulares do estrato córneo

Podem ter efeito oclusivo. É o caso das pomadas gordurosas e adesivos transdérmicos que ocluem a pele. Com isto diminui a evaporação normal de água da pele, aumentando sua hidratação e com isto a pele fica menos resistente e permeável.

Existem ainda os sistemas coloidais: nano e microemulsões, nano e micro partículas, lipossomas, supersaturação de formulações com o fármaco, etc, que exercem estratégias para aumentar a penetração de fármacos na e através da pele. Estes aspectos serão abordados nos Módulos seguintes, quando do ensino das formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos.



Um conceito muito importante na área de medicamentos aplicados na pele é a definição da via de administração.

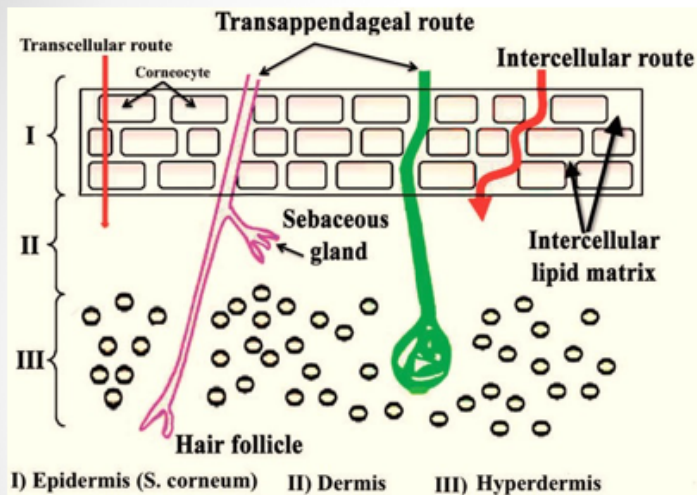
Mesmo que o produto seja aplicado na pele, o fármaco pode atuar nas camadas da pele (ação tópica) ou ter cair na corrente sanguínea (ação sistêmica, atuando em um órgão/sistema interno). Isto é devido ao grau de penetração do fármaco que pode ficar nas camadas da pele ou atravessar elas atingindo a corrente sanguínea.

Para Medicamentos Transdérmicos a pele é uma via alternativa de administração, não invasiva (sem injeção) para se ter efeito sistêmico. Nestes medicamentos o ideal é que o fármaco não fique retido na pele, que aconteça todas as etapas de difusão e partilha (ver slide 44) até ser removido pela circulação sanguínea. Normalmente estes produtos são adesivos transdérmicos.

Para produtos tópicos (dermatológicos e cosméticos) a ação do produto é na pele ou mucosas e não deve ser absorvido sistemicamente.

Permeação Cutânea

Vias de Permeação



- **Via Transcelular:** partilha e difusão, repetidamente, nos corneócitos e na matriz lipídica
- **Via Intercelular:** pela matriz lipídica por um caminho tortuoso
- **Via Apêndice:** "atalho" (rápida e direta). Atual interesse, mas limitada pelo local de aplicação do produto

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

A permeação cutânea ocorre por 3 vias:

- Transcelular;
- Intercelular e - **É A MAIS COMUM DE OCORRER**
- Via apêndice – folículo piloso e poros das glândulas sudoríparas

Permeação Cutânea

Fatores que afetam a Permeação/Penetração Cutâneas

➤ **Coefficiente de partição do fármaco:**

habilidade para penetrar no estrato corneo lipofílico, bem como na epiderme viável hidrofílica e derme, onde os vasos sanguíneos permitem a absorção sistêmica do fármaco.

❖ Diferentemente de outras barreiras cutâneas, as quais na maioria das vezes são lipofílicas, o fármaco deve possuir um coeficiente de partição intermediário.

➤ **Condição da pele:** hidratação cutânea – aumenta a permeabilidade. Ex: esponja.

❖ A água é um plastificante natural para a pele deixando os lipídeos da pele menos rígido, pois fluidiza a estrutura cristalina dos mesmos, bem como hidrata as fibras de queratina deixando-as mais moles e permeáveis.

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Os fatores que envolvem a permeação/penetração cutânea são:

- **Coefficiente de partição água/óleo do fármaco;**
- **Condições da pele (integridade e hidratação;**

Permeação Cutânea

Fatores que afetam a Permeação/Penetração Cutâneas

➤ **Massa molecular do fármaco**

❖ $MM < 500$ – permeação passiva

➤ **Concentração do fármaco no veículo: Qto maior a concentração maior é a liberação na pele)**

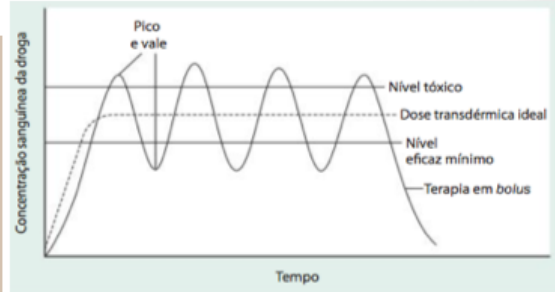
➤ **Técnica de aplicação: espalhamento e fricção aumentam a penetração**

Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

- **Massa molecular do fármaco: quando menor a massa molecular mais fácil é a penetração;**
- **Concentração do fármaco no veículo: concentrações de saturação aumentam a penetração do fármaco pois a partilha para o EC é maior (lembrar de gradiente de concentração).**
- **A Técnica de aplicação: sob fricção aumenta a penetração.**

VANTAGENS DOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

- **MANUTENÇÃO DOS NÍVEIS SANGUÍNEOS DO FÁRMACO DENTRO DA FAIXA TERAPÊUTICA DESEJÁVEL POR UM TEMPO PROLONGADO**
- **ELIMINAÇÃO/REDUÇÃO DOS EFEITOS COLATERAIS**
- **EVITA A METABOLIZAÇÃO HEPÁTICA E A VARIAÇÃO NA ABSORÇÃO NO G.I.**
- **MELHORA A SUBMISSÃO DO PACIENTE**
- **AUMENTA A EFICÁCIA TERAPÊUTICA**
- **ADMINISTRAÇÃO SIMPLES**
- **POSSIBILIDADE DE INTERROMPER A TERAPIA**



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

Como vantagens podemos destacar:

Fácil administração e possibilidade de interromper a terapia (retirada do adesivo): próprio paciente pode fazer;

Manutenção dos níveis plasmáticos do fármaco por período longos: No gráfico que relaciona a concentração plasmática do fármaco em função do tempo, temos duas curvas: Uma com várias oscilações mostrando flutuações plasmáticas do fármaco, por vezes acima dos níveis tóxicos e por vezes abaixo da efeito farmacológico ideal. Estas flutuações são decorrentes da necessidade de várias administrações do medicamento ao dia.

A outra curva mostra um platô, ou seja níveis plasmáticos do fármaco constantes dentro da janela terapêutica do fármaco. Um medicamento transdérmico, tipo adesivo, fornece o comportamento de platô, o que é muito vantajoso pois melhora a biodisponibilidade do fármaco. Sem flutuações, diminui os efeitos colaterais. Além disto este efeito é obtido com uma única aplicação (um adesivo).

Outra vantagem é: Evita a metabolização hepática e variação da absorção no trato gastrointestinal;

DESVANTAGENS DOS SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

- **POUCOS FÁRMACOS SÃO CANDIDATOS PARA ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA POR PROCESSO PASSIVO:** nitroglicerina, escopolamina, clonidina, estradiol, progestina, testosterona, ácido nicotínico, fentanil, lidocaína, oxibutinina, selegilina, rotigotina, metilfenidato
- **PROVAS CLÍNICAS QUE ESTES SISTEMAS SÃO MAIS EFICAZES QUE OS SISTEMAS TRADICIONAIS**
- **ELEVADO CUSTO**

Como desvantagens tem-se:

Poucos fármacos tem facilidade para permear a pele;

Deve existir provas clínicas que estes sistemas são mais eficazes que as propostas medicamentosas tradicionais (comprimidos, injetáveis), caso contrário não se justifica um produto de tecnologia mais avançada e cara;

Tem custo elevado.

**CRITÉRIOS PARA A ESCOLHA DO FÁRMACO PARA
ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA POR PROCESSO PASSIVO**

- Ter alguma polaridade
- Não ser ou estar ionizado
- Ter caráter anfifílico
- Ter baixa massa molecular < 500
- Ter estabilidade
- Adequado Coeficiente de Partilha O/A
- Alta Potência (doses < 10 mg/dia)
- Meia-Vida Biológica Pequena
- Não Ser Irritante para a Pele
- Administração Prolongada
- Efeitos Adversos em Tecidos não Alvo quando administrado por via oral ou injetável

Para a escolha da via transdérmica para administração de fármacos existem alguns critérios com relação ao fármaco que devem ser avaliados para se eleger esta forma de administração. Se o fármaco não possuir estas características, ele não é um bom candidato para a administração transdérmica.

Ele deve ser estável quimicamente; Ter coeficiente de partilha O/A equilibrado para permitir sua partilha em meio hidrofílico e lipofílico (nas diferentes camadas da pele).

Serem potentes (baixar doses atinge o efeito farmacológico desejado) pois a quantidade permeada depende das barreiras da pele para a permeação e área de aplicação do produto. Por exemplo. Quando ingerimos um medicamento ou injetamos não se tem limitação de volume ou massa. Na pele é diferente, haverá limitação da quantidade. Portanto, o fármaco tem que ser potente, ou seja, baixíssimas doses (passíveis de ser permeada) já resultam no efeito terapêutico desejado.

Além diste, o fármaco deve exigir administração prolongada, normalmente destinada a doenças crônicas. Neste aspecto, a meia vida do fármaco deve ser pequena para que não ocorra acúmulo do fármaco no organismo e atinja-se concentrações plasmáticas tóxicas. Temos que ter em mente que os sistemas transdérmicos liberam doses contínuas ao longo do tempo. Se o fármaco se metaboliza lentamente, pode-se ter o acúmulo.

CRITÉRIOS PARA SISTEMAS DE LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA

- VELOCIDADE DE LIBERAÇÃO CONSTANTE
- **ADESIVO, VEÍCULO E FÁRMACO NÃO IRRITANTES**
- VEÍCULO PERMITIR A LIBERAÇÃO IMEDIATA DO FÁRMACO
- **OCCLUSÃO DA PELE (Aumenta a permeabilidade no local de aplicação) PARA GARANTIR O FLUXO UNIDIRECIONAL DO FÁRMACO**



Vamos falar um pouco sobre os adesivos transdérmicos (patches).

Eles devem ter as características acima.

Liberar de forma constante o fármaco a uma velocidade controlada;

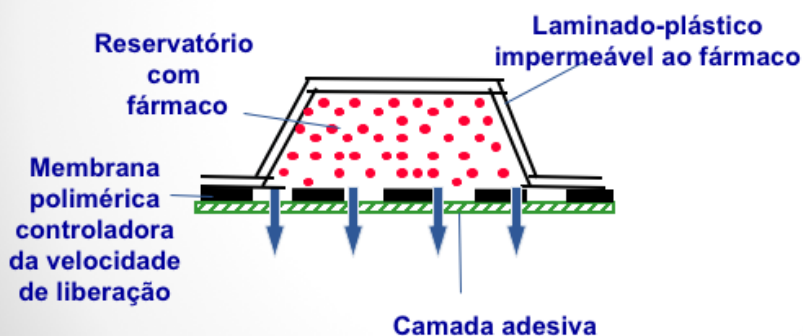
Aderir à pele e seus componentes não devem ser irritantes;

Num primeiro momento, após a aplicação do adesivo, ele deve liberar uma dose inicial na pele e depois sustentar a liberação;

Proporcionar oclusão para que a área da pele onde ele foi aplicado esteja mais permeável (permite o fluxo unidirecional através da pele, ou seja, restrito à área de adesivo aderida à pele). Assim, evita-se que o fármaco se difunda lateralmente ao redor do adesivo, o que prejudicaria a liberação controlada esperada do medicamento.

Sistemas de Liberação Transdérmica Exemplo de Patch

- MEMBRANA CONTROLA A LIBERAÇÃO
- RESERVATÓRIO DO FÁRMACO:
 - SÓLIDO DISPERSO EM MATRIZ POLIMÉRICA SÓLIDA
 - SÓLIDO SUSPENSO EM LÍQUIDO VISCOSO
- EXEMPLOS : TRANSDERM-NITRO, TRANSDERM- SCOP, ESTRADERM. CATAPRES-TTS (CLONIDINA)



Profa M. Vitoria Bentley – FCFRP/USP

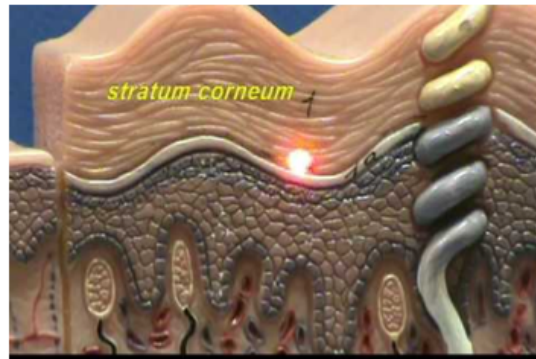
Aqui apresentamos um exemplo de patch.

Neste patch temos um reservatório contendo excesso de fármaco (acima da dose que será liberada durante o tempo que um mesmo adesivo ficará aderido na pele – pode ser de 1 a vários dias).

Ele possui uma membrana adesiva e uma membrana que vai controlar a difusão do mesmo para a pele.

Externamente existe um laminado plástico que acondiciona o reservatório, projeto e produto do meio externo e promove oclusão (favorece a permeação unidirecional – ver explicação no slide 54).

Vias de administração cutânea e anexos cutâneos



CONSIDERAÇÕES FINAIS

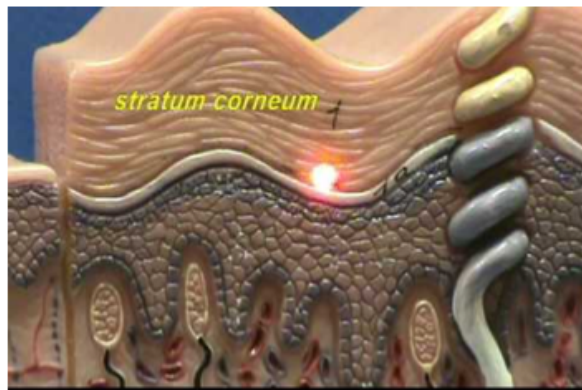
Os conteúdos abordados mostram as características da via de administração cutânea e da transdérmica, as quais empregam a pele como local de aplicação, mas, dependendo do perfil de liberação – nas camadas da pele ou através delas – tem-se ação local ou sistêmica para o fármaco.

A anatomia e fisiologia da pele foi apresentada em detalhes pois é uma premissa o conhecimento da via de administração para que se desenvolva produtos de qualidade e performance adequada.

Apresentamos as formas farmacêuticas para estas vias de forma introdutória pois serão abordadas com detalhes quando do ensino da farmacotécnica (teórica e prática) destes sistemas.

A aula está extensa pois vários slides são conteúdos que podem ser encontrados em livros de anatomia, fisiologia, histologia, ou seja, conteúdos básicos.

Vias de administração cutânea e anexos cutâneos



Aprendizado Desejado

O que se deseja que fique como aprendizado sedimentado:

- **A importância da função barreira da pele (EC) na liberação de fármacos na/atraves dele;**
- **As formas farmacêuticas**
- **A diferença entre produto tópico e transdérmico quando ao perfil de permeação do fármacos. As vantagens e desvantagens dos sistemas transdérmicos**
- **As vias de permeação cutânea e características do fármacos para liberação transdérmica.**

Vias de administração cutânea e anexos cutâneos

Estudo de Caso – Trabalho envolvendo dois fármacos, de características físico-químicas e aplicações farmacêuticas diferentes

O trabalho será disponibilizado a todos na plataforma e-disciplina.

Trata-se de um estudo de caso de desenvolvimento de produto, em que são apresentados dois fármacos, suas características principais e o aluno deve propor uma sistema/veículo para cada um considerando o tipo de liberação que se deseja (tópica ou transdérmica). Ainda, mediante pesquisa deve discorrer sobre o uso, patologia a ser tratada entre outros aspectos solicitados no trabalho.

O objetivo é, por meio de um estudo de caso, sedimentar os conhecimentos apresentados no material da aula e iniciar a aproximação do aluno, já neste Módulo I, com a prática farmacêutica.