

SISTEMAS TERAPÊUTICOS TRANSDÉRMICOS

Aline M. S. Sawamura*, Selma Lucy Franco**

SAWAMURA, A.M.S.; FRANCO, S.L. Sistemas terapêuticos transdérmicos. *Arq. Apadec*, 8(1): 40-47, 2004.

RESUMO. Na tentativa de resolver algumas das limitações das formas farmacêuticas convencionais, como os intervalos de administração inconvenientes, doses repetidas, fármacos desativados ou neutralizados no estômago, intestino ou fígado antes de alcançarem a corrente sanguínea, ocasionando baixa biodisponibilidade, é que surgiram os sistemas terapêuticos transdérmicos. Estes buscam manter o nível plasmático da droga por um maior período, propiciando liberação controlada e prolongada de substâncias ativas, sem a necessidade de uma agulha ou cânula para injetá-las na circulação sistêmica. O desenvolvimento desses sistemas é um desafio, já que a pele é uma barreira natural contra microorganismos e substâncias estranhas, justificando muitas vezes o uso de promotores de permeação, que desestruturam a camada mais externa da pele (estrato córneo), possibilitando assim uma permeação mais efetiva. Esses promotores se classificam em químicos ou físicos de acordo com o mecanismo de ação. Os transdérmicos podem ser classificados de acordo com a disposição do fármaco no dispositivo: sistemas contendo o fármaco no adesivo, sistemas contendo o fármaco no adesivo multilaminado, sistemas de reservatório e sistemas matriciais. O objetivo desta revisão é contribuir para uma maior esclarecimento sobre os dispositivos transdérmicos, ressaltando de uma maneira geral a estrutura, permeação e aplicações dos mesmos.

PALAVRAS-CHAVE. Transdérmicos; farmacotécnica; permeação da pele.

INTRODUÇÃO

Os fármacos são geralmente administrados pelas vias oral, ocular, nasal, auricular, retal, genito-urinária ou parenteral. Os intervalos de administração podem ser inconvenientes e alguns fármacos, quando ingeridos pela via oral, são parcialmente desativados ou neutralizados no estômago, intestino ou fígado antes de alcançarem a corrente sanguínea. Isso leva a uma conseqüente baixa biodisponibilidade do fármaco, o qual passa a requerer a administração de altas doses para garantir a sua eficácia, aumentando os riscos de efeitos colaterais.

Na tentativa de resolver essas limitações, foram desenvolvidas novas formas farmacêuticas, como os lipossomas, as microcápsulas, as microemulsões e os sistemas transdérmicos, os quais buscam manter o nível plasmático da droga por maior período. Os dispositivos transdérmicos vêm atender parte destas limitações e melhorar a adesão do paciente ao tratamento (LUCINDA & EVANGELISTA, 1999). Esses sistemas consistem na liberação controlada e prolongada de substâncias ativas, sem a necessidade de uma agulha ou cânula para injetá-las na circulação sistêmica (LOPES, 2000).

As substâncias ativas, uma vez liberadas dos sistemas transdérmicos aplicados sobre a pele, atravessam diversas camadas da mesma e alcançam a corrente sanguínea numa velocidade constante, durante um período de tempo mais ou menos longo (LUCINDA & EVANGELISTA, 1999). Dessa forma, a pele é considerada a via do futuro para a administração de medicamentos como anti-inflamatórios, hormônios e outros fármacos que podem causar problemas aos pacientes quando administrados por outras vias (LOPES, 2000).

O desenvolvimento de sistemas terapêuticos transdérmicos foi um desafio, uma vez que a pele humana é uma barreira natural à penetração de partículas, microorganismos e substâncias estranhas, protegendo o corpo humano da ação prejudicial do ambiente e substâncias nocivas (NOTHEN, 2001; TUCKER, 1992).

Para obtenção desses sistemas é necessário que os mesmos possuam características físico-químicas que permitam a liberação do fármaco e facilitem sua penetração através da pele (LUCINDA & EVANGELISTA, 1999). O fármaco também deve ser potente o suficiente para manter sua eficácia após

*Acadêmica do quarto ano do Curso de Farmácia (Habilitação Indústria) da Universidade Estadual de Maringá; **Professora de Farmacotécnica, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR, e-mail: slfranco@uem.br.

a trajetória através da pele e corrente sanguínea até alcançar seu alvo terapêutico. E, ainda, o medicamento, bem como os outros componentes do sistema transdérmico, devem ser quimicamente compatíveis com a pele para evitar irritações ou reações alérgicas (NOTHEN, 2001).

O objetivo desta revisão é contribuir para um maior esclarecimento sobre os sistemas terapêuticos transdérmicos, ressaltando de uma maneira geral a estrutura, permeação e aplicações dos mesmos.

DESENVOLVIMENTO

Histórico

No início do século 20 foi descoberto que o dimetilsulfóxido (DMSO) alcançava a circulação sistêmica quando colocado em contato com a pele, mostrando que era possível que componentes aplicados externamente à pele permeassem através da mesma. Durante a Segunda Guerra Mundial, alguns soldados observaram uma diminuição dos ataques de angina quando eles trabalhavam com nitroglicerina, e este fato conduziu ao desenvolvimento de um unguento de nitroglicerina durante os anos 50. Foram desenvolvidos também comprimidos sublinguais de nitroglicerina, os quais apresentavam resposta rápida, em 5 minutos, contrapondo a crise de angina. Esta forma farmacêutica tinha a limitação de apresentar meia vida muito curta, cerca de 20 minutos, levando o paciente a ter que colocar sob a língua doses sucessivas, o que causava certo

desconforto para o mesmo (EL-KATTAN et al., 2000).

Surgiu assim o interesse em sistemas de liberação transdérmica no final da década de 60 e início da década de 70. Muitos avanços foram feitos com o desenvolvimento de projetos destes sistemas terapêuticos e em 1981 o primeiro dispositivo transdérmico, Transderm-Scop, foi desenvolvido pelo laboratório farmacêutico ALZA, rapidamente seguido pelo Transderm-Nitro (BANGA, 1995). Durante a década de 80, muitos outros dispositivos transdérmicos foram desenvolvidos, porém introduzidos no mercado só na década de 90.

Estrutura da pele

Para melhor compreensão da necessidade de permear a pele para veicular fármacos, é imprescindível revisar alguns aspectos da constituição e morfofisiologia da mesma. A pele é um órgão formado por duas camadas (Figura 01), a epiderme e a derme, que se encontram firmemente aderidas uma à outra. A epiderme é a camada externa, constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado, avascular (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 1999). A derme se localiza sob a epiderme e é constituída por tecido conjuntivo, ricamente vascularizado. As duas camadas da pele formam uma estrutura coesa que varia em espessura de $\pm 0,5\text{mm}$ e 3 a 4mm (ou mais), nas diferentes partes do corpo (HAM & CORMACK, 1983).

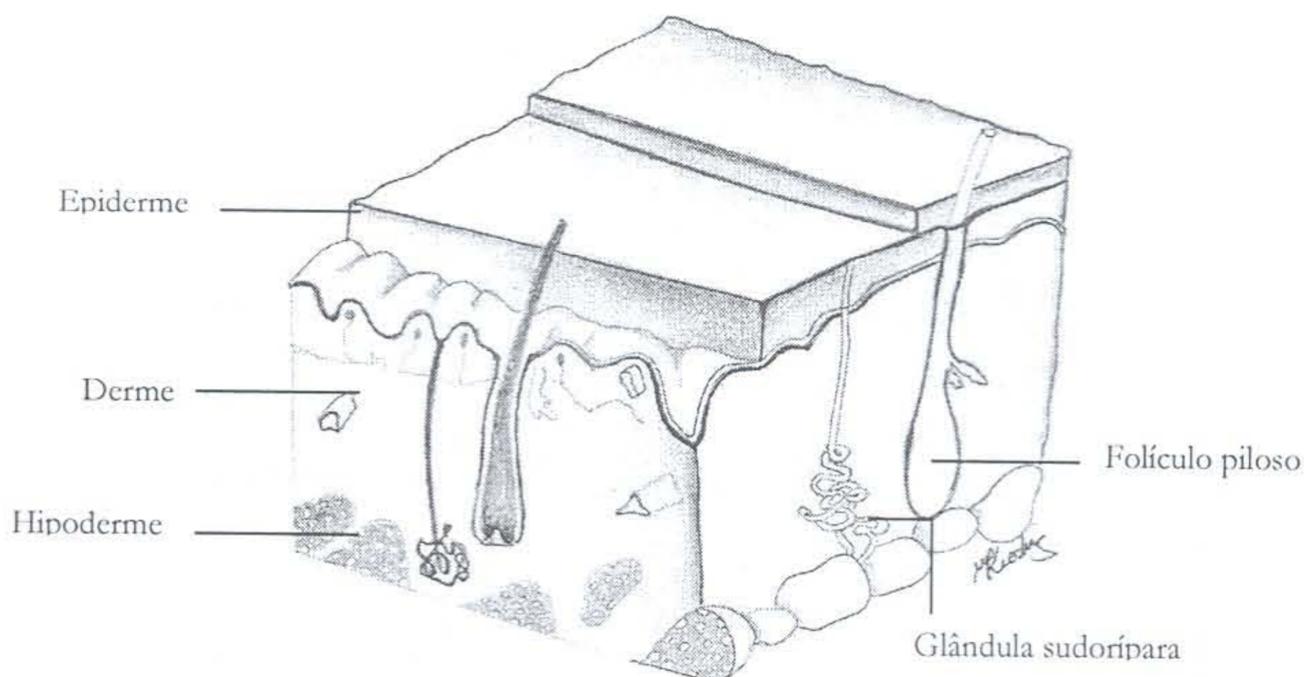


Figura 01. Estrutura da pele (Figura desenhada por Érika Seki Kioshima¹).

A epiderme é constituída por várias camadas de células (queratinócitos) designadas: (1) Camada basal ou germinativa, mais profunda, onde as células epiteliais

se multiplicam por mitoses e daí migram para as camadas superiores. (2) Camada espinhosa, acima da basal, cujas células apresentam citoplasma rico em

¹Acadêmica do quinto ano do Curso de Farmácia - Bioquímica da Universidade Estadual de Maringá

filamentos de citoqueratina (tonofilamentos). (3) Camada granulosa, onde as células contêm grânulos de querato-hialina e filamentos de citoqueratina, que se combinam para formar a queratina do estrato córneo. Também contêm grânulos denominados corpúsculos lamelares que acumulam lipídeos durante a diferenciação dos queratinócitos. Esses lipídeos são liberados para o espaço extra celular quando os queratinócitos granulares da superfície morrem. (4) Camada córnea, apresenta células achatadas e mortas (queratinócitos), com o citoplasma cheio de queratina, e os espaços intercelulares preenchidos por lipídeos, que vedam esta camada, impermeabilizando-a (Figura 02). Os lipídeos da camada córnea consistem em uma mistura composta de ceramidas (30 a 40%), colesterol e ácidos graxos (BARRY, 2001) numa distribuição de duas camadas que se organizam de forma multilamelar, tendo natureza tanto hidrofóbica quanto hidrofílica. O estrato córneo controla a difusão e a penetração de agentes através da pele (BLANK, 1965).

A derme é constituída por tecido conjuntivo rico em fibras colágenas mergulhadas em uma matriz contendo glicosaminoglicanas, com propriedades hidrofílicas. Além das fibras colágenas que conferem resistência à pele, também são encontradas fibras elásticas (que promovem elasticidade) e diversos tipos celulares, como fibroblastos (que sintetizam as fibras e a matriz), pequeno número de macrófagos, linfócitos e mastócitos. Possui vasos sanguíneos (provenientes da hipoderme), sendo responsável pela nutrição da pele. Os nutrientes se difundem daí para a epiderme, que é

avascular (STEVEN & LOWE, 1997).

Na pele existem vários anexos, originário da epiderme, incluindo-se os folículos pilosos e glândulas sebáceas associadas e glândulas sudoríparas.

Abaixo da pele, encontra-se o tecido subcutâneo, ou hipoderme, constituído em sua maior parte por tecido adiposo separado por septos fibrocolagenosos provenientes da derme. Atua como um isolante do calor, com um armazenador de energia, além de absorver choques (STEVEN & LOWE, 1997).

Transporte do Fármaco

Os fármacos são transportados na pele através das paredes dos folículos pilosos, das glândulas sudoríparas ou sebáceas ou por entre as células da camada córnea. Porém, o transporte ocorre principalmente pelas camadas epidérmicas (TUCKER, 1992).

A liberação do fármaco de uma formulação aplicada à pele e o seu transporte até a circulação é um processo de múltiplos passos que envolve (Figura 02): (1) A dissolução dentro da formulação e liberação da mesma; (2) Partição em água e óleo dentro do estrato córneo que é a camada mais externa da pele; (3) Difusão através do estrato córneo; (4) Partição desde o estrato córneo até a epiderme viável (camada basal ou germinativa); (5) Difusão através da epiderme viável até a derme; (6) entrada nos capilares reticulares e eventualmente na circulação sistêmica (KALIA & GUY, 2001).

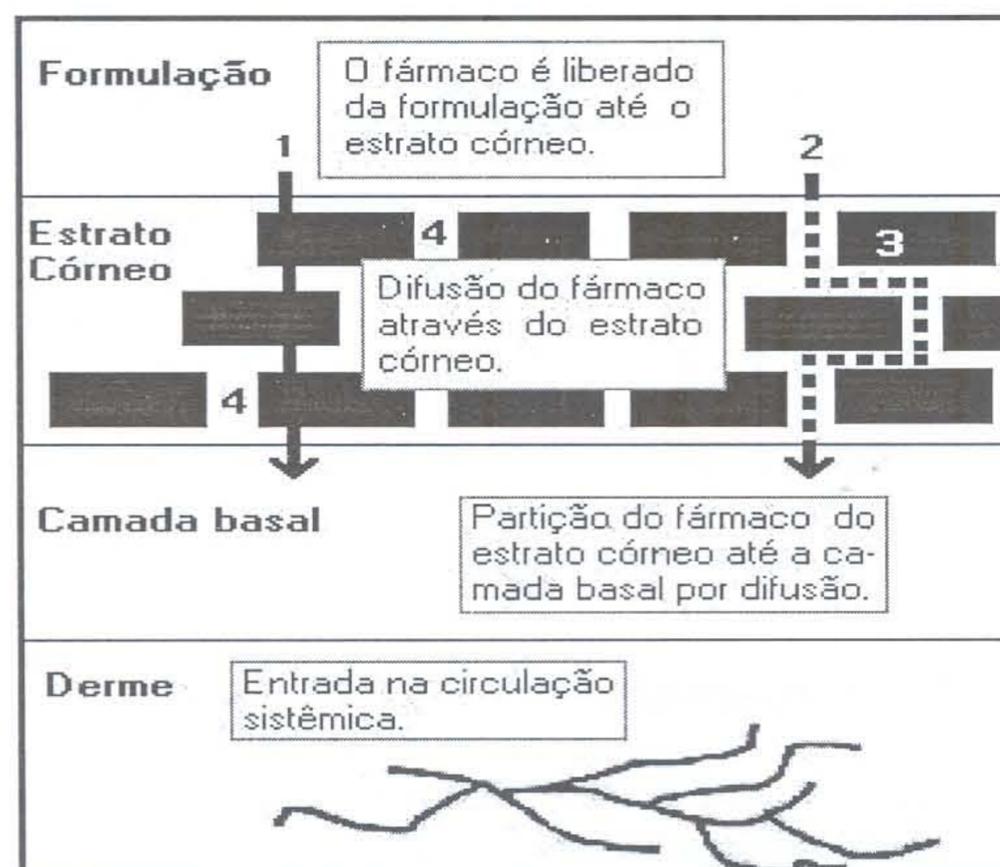


Figura 02. Representação do processo de transporte do fármaco através da pele. (1) Permeação através do estrato córneo via intracelular. (2) Permeação através do estrato córneo via intercelular. (3) Queratinócitos. (4) Lipídeos intercelulares.

Permeação

Permeiar é o ato de transpassar, atravessar, passar através de algo. A principal função da pele é proteger o corpo de agentes externos e da desidratação. Porém, esta é relativamente permeável a substâncias químicas e os fármacos podem ser absorvidos por esta via em condições definidas (BEYSSAC & BREGNI, 2001).

Rotas de Permeação

A permeação de fármacos na pele ocorre por difusão através de três rotas:

- penetração através do estrato córneo;
- penetração através das glândulas sudoríparas;
- penetração através dos folículos pilosos e glândulas sebáceas associados.

A penetração através do estrato córneo representa a principal rota de permeação. As moléculas podem penetrar através do estrato córneo pela via intercelular (camada lipídica) ou via intracelular (queratinócitos) (Figura 02). A preferência pela via intercelular ou intracelular depende das propriedades lipofílicas ou hidrofílicas da substância a ser permeada. Em geral as moléculas anfóteras são capazes de penetrar melhor.

Os anexos da pele (folículo piloso, glândulas sebáceas e sudoríparas - Figura 01) representam uma área de somente 0,1% para o transporte transdérmico, contribuindo muito pouco com o fluxo da droga. Contudo, por aí podem permeiar íons e moléculas polares, bem como polímeros e partículas coloidais (BARRY, 2001).

Fatores que afetam a permeação

- Solubilidade, concentração, características físico-químicas, natureza do próprio fármaco, condição da pele e presença de umidade são alguns dos fatores que afetam a permeação dos medicamentos. Alguns aspectos consideráveis que interferem na permeação (MELENDRES, 1992);
- a concentração do fármaco é um fator importante, já que a quantidade absorvida por unidade de área em um intervalo de tempo, aumenta à medida que a concentração do fármaco aumenta;
- o fármaco deve apresentar maior atração físico-química com a pele do que com o veículo no qual é incorporado, para que migre do veículo em favor da pele;
- certo grau de solubilidade do fármaco tanto em lipídeos quanto em água, partição entre óleo e água, é considerada essencial para uma absorção efetiva;
- a absorção percutânea parece ser maior quando o medicamento é aplicado à pele que possui uma

camada córnea fina. Assim, o local da aplicação tem efeito sobre o grau de absorção. Em calosidades ou pontos mais grossos, como as palmas das mãos ou as plantas dos pés, é comparativamente mais lenta do que em locais onde a camada é mais fina, por exemplo, no antebraço;

- A pele da região pós-auricular é mais permeável do que a das costas, do peito, do braço ou da coxa. Além da espessura, as propriedades do estrato córneo variam nas diversas partes do corpo, incluindo diferenças no número de camadas celulares, empilhamento das células, tamanho das células e quantidades de lipídeos superficiais.

As afirmações sobre a absorção percutânea aplicam-se à pele em estado normal. No caso de lesões ou doenças cutâneas de dimensões variáveis, ocorrerão diferenças na absorção. Obviamente pele arranhada, cortada ou escoriada permite que os medicamentos e outras substâncias tenham acesso direto aos tecidos subcutâneos (ANSEL, 2000).

Promotores de permeação

A estrutura altamente organizada do estrato córneo forma uma barreira efetiva para a permeação de diversas classes de substâncias, e que precisa ser modificada se fármacos com baixo potencial de permeação são administrados (KANIKKANAN et al., 2000). Portanto, o maior problema encontrado usando essa via de administração é a baixa permeabilidade da pele. Uma maneira de reduzir este problema e promover a biodisponibilidade imediatamente após a aplicação tópica de fármacos é incluir um promotor de permeação. Os promotores de permeação são adicionados com o intuito de se combinarem com alguns componentes da pele, causando um aumento na fluidez e conseqüentemente na permeação de fármacos através da barreira da pele (MAGNUSSON & RUNN, 1999).

Promotores químicos de permeação

Os promotores químicos de permeação incluem: água, álcoois, sulfóxidos (principalmente dimetilsulfóxido), azone e seus derivados, tensoativos, terpenos, uréia e seus derivados, dimetilcetamida, acetona, propilenoglicol e polietilenoglicol (BENDAS et al., 1995).

Promotores físicos de permeação

Consistem na aplicação de métodos elétricos. São eles:

a. Ultra-som (fonoforese e sonoforese)

Esta técnica usada originalmente em fisioterapia aplica uma preparação tópica e massageia

o local com uma fonte de ultra-som. Este procedimento foi estendido para os estudos dos sistemas terapêuticos transdérmicos (CAMEL et al., 1995; KOST, 1995; MITRAGORI & KOST, 2000). A energia ultrassônica (em baixa frequência) altera a camada lipídica do estrato córneo por desmoronamento. Ondas de choque nas cavidades vazias aumentam o volume livre no estrato córneo, e assim aumentam a penetração da droga no tecido (LIU et al., 1998). O problema é a necessidade de validar a

técnica para sua efetividade e segurança (BARRY, 2001).

b. Iontoforese

É a condução elétrica de moléculas carregadas para o tecido, feita pela passagem de uma pequena corrente (aproximadamente 0,5 mA/cm²) através de um eletrodo contendo a droga, em contato com a pele. Um contra eletrodo completa o circuito em outro lugar no corpo (Figura 03) (GUY, 1998).

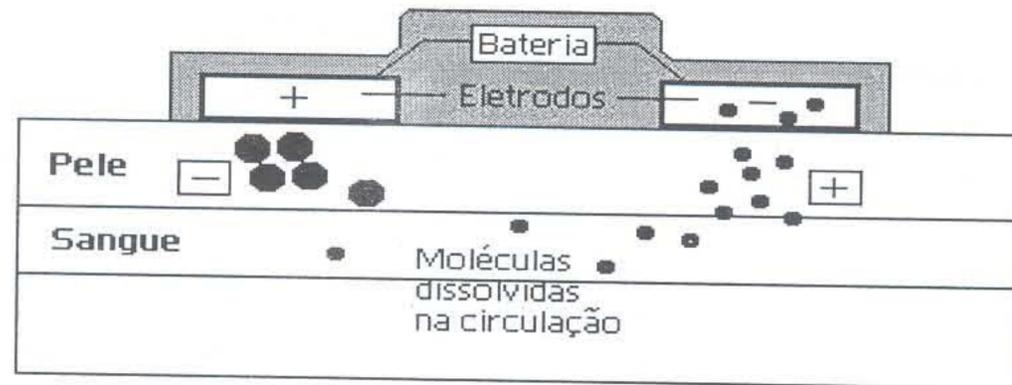


Figura 03. Modelo esquemático de iontoforese

Constituição dos transdérmicos

Os sistemas terapêuticos transdérmicos possuem elementos estruturais que formam a plataforma que promove a liberação de fármacos através da pele. Esses elementos são comuns para todos os tipos de sistemas terapêuticos transdérmicos (Figura 04):

- camada externa - a camada que protege o dispositivo transdérmico durante o uso e proporciona

integridade ao sistema;

- reservatório do medicamento - camada que contém as moléculas do mesmo;
- camada adesiva - camada que adere o sistema à pele;
- membrana de controle (presente nos dispositivos tipo reservatório) - controla a liberação do fármaco;
- camada protetora removível - uma camada que protege a camada adesiva enquanto o dispositivo ainda está na embalagem (VAN BUSKIRK et al., 1997).

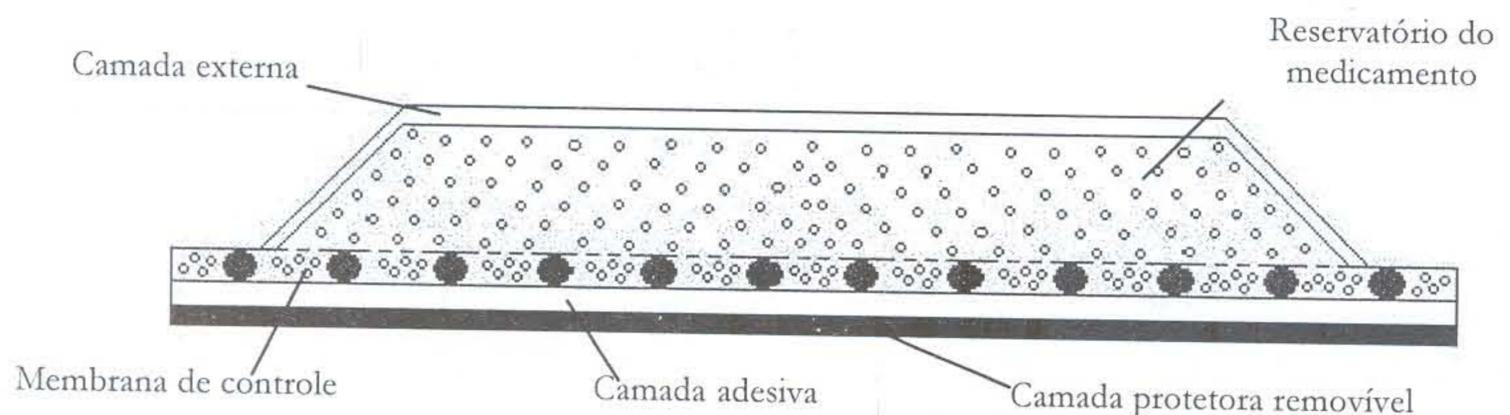


Figura 04. Apresentação esquemática de dispositivo transdérmico tipo reservatório (Esquema desenhado por Raoni Franco Martins)

Características dos sistemas terapêuticos transdérmicos

O sistema deve possuir as características físico-químicas adequadas para permitir a pronta liberação do fármaco e facilitar a passagem do sistema de liberação para o estrato córneo;

- O dispositivo transdérmico deve ocluir a pele para garantir o fluxo unidirecional do fármaco;
- O adesivo, o veículo e o princípio ativo do sistema devem ser não-irritantes e não-sensibilizantes para a

pele do paciente;

- O adesivo deve aderir bem à pele do paciente e o seu tamanho, aparência e localização no corpo não devem ser obstáculos ao uso;
- O sistema não deve permitir a proliferação de bactérias na pele ocluída;
- O dispositivo transdérmico deve ser aplicado em áreas de pele com espessura constante (áreas supridas por um fluxo sanguíneo constante), como atrás da orelha, na parte superior do braço ou no tórax (GOOD, 1986).

Classificação dos transdérmicos

Os elementos que constituem os sistemas terapêuticos transdérmicos são combinados de diferentes formas resultando em três tipos básicos de dispositivos (TUCKER, 1992): (1) Sistemas contendo o fármaco no adesivo, onde o princípio ativo é diretamente disperso nos polímeros do adesivo. Assim, a camada adesiva promove várias funções além de adesão à pele, como armazenamento do fármaco e, ainda, o controle da partição deste no estrato córneo; (2) Sistemas de reservatório: nestes dispositivos, o fármaco se encontra na forma líquida em um reservatório localizado entre a camada externa e a membrana controladora (TAN & PFISTER, 1997); (3) Sistemas matriciais, que são semelhantes aos de reservatório, mas que ao invés de uma camada adesiva contínua, um anel periférico de adesivo é colocado ao redor das bordas do dispositivo transdérmico (PFISTER, 1997).

Vantagens e desvantagens dos sistemas transdérmicos

Entre as *vantagens* dos sistemas terapêuticos transdérmicos estão as seguintes (ANSEL, 2000):

- evita as dificuldades da absorção gastrointestinal do fármaco provocadas por pH gastrointestinal, atividade enzimática, interações medicamentosas e com alimentos, bebidas e medicamentos administrados por via oral;
- substitui a administração oral quando essa via é inadequada, como nos casos de vômitos e/ou diarreia;
- evita o *efeito da primeira passagem*, ou seja, a passagem inicial do fármaco pelas circulações portal e sistêmica após a absorção gastrointestinal (evitando assim sua possível inativação pelas enzimas hepáticas e digestivas);
- evita os riscos e a inconveniência da administração parenteral, o metabolismo e a absorção variáveis associados à administração oral;
- proporciona várias doses diárias com uma única aplicação, aumentando assim a cooperação do paciente com relação a outras formas farmacêuticas de

administração freqüente;

- amplia a atividade de fármacos com meia-vida curta, devido ao reservatório do sistema e às características de liberação controlada;
- permite a rápida interrupção do efeito do fármaco (se desejável) com sua remoção;
- permite administração rápida e fácil da medicação em emergências (pacientes inconscientes, que não respondem ou que estejam em coma).

Desvantagens dos sistemas transdérmicos de liberação de fármacos (ANSEL, 2000):

- a via transdérmica é inadequada para fármacos que irritam ou sensibilizam a pele;
- apenas fármacos relativamente potentes são bons candidatos para a liberação transdérmica, devido aos limites naturais de entrada do fármaco, impostos pela impermeabilidade cutânea;
- dificuldades técnicas associadas à adesão dos sistemas a diferentes tipos de pele e em várias condições ambientais, bem como o desenvolvimento de sistemas com controle de velocidade de liberação do fármaco que sejam economicamente viáveis e terapêuticamente vantajosos para a maioria dos fármacos.

O que há no mercado

Um fato considerável a respeito dos sistemas terapêuticos transdérmicos reside na pequena fração de drogas que possuem os requisitos físico-químicos e os altos potenciais terapêuticos para se tornarem candidatos a sistemas terapêuticos transdérmicos. Assim, no momento atual existem menos de dez drogas que têm obtido sucesso quando administradas por essa rota. Entre essas drogas temos fentanil, clonidina, nicotina, nitroglicerina, escopolamina, lidocaína, prilocaína, testosterona e 17-β estradiol (Quadro 01). Dessas, a lidocaína e prilocaína não alcançam realmente uma ação sistêmica (FLYNN & WEINER, 1993).

Quadro 01. Sistemas transdérmicos disponíveis no mercado

Fármaco	Promotor/Permeador	Produto Comercial	Laboratório	Tipo
17β-estradiol	Monoleato de sorbitano	Alora®	P&G Pharm	Matriz adesiva
17β-estradiol	Ésteres de ácidos graxos	Climara®	Berlex Labs	Matriz adesiva
17β-estradiol	Monolaurato propilenoglicol	Fem Patch®	Parke Davis	Matriz adesiva
17β-estradiol	Ácido oléico, propilenoglicol	Menorest®, Vivelle®	Ciba	Matriz adesiva
17β-estradiol	Etanol	Estraderm®	Ciba Geneva	Membrana controladora
Clonidina	-	Catapres TTS®	Boehringer	Membrana controladora
Escopolamina	-	Transderm Scop®	Ciba SelfMed	Membrana controladora
Fentanil	Etanol	Duragelslc®	Janssen	Membrana controladora

Nicotina	-	Habitrol®	Ciba	Matriz
Nicotina	-	Nicotrol®	McNeil	Matriz adesiva
Nicotina	-	Prostep®	Elan	Matriz
Nicotina	-	Nicoderm®	Smith Kline	Membrana controladora
Nitroglicerina	Propilenoglicol	Deponit®	Pharma Schwarz	Matriz adesiva
Nitroglicerina	Ésteres de ácidos graxos	Minitran®	3M Pharm	Matriz adesiva
Nitroglicerina	-	Nitrodur®	Key	Matriz adesiva
Nitroglicerina	Polietilenoglicol	Nitrodisc®	Searle	Matriz
Nitroglicerina	-	Transderm-Nitro®	Ciba Geneva	Membrana controladora
Testosterona	-	Testoderm®	ALZA	Matriz
Testosterona	Etanol, glicerol	Androderm®	Smith Kline	Adesivo periférico

Fonte: VENKATRAMAN & GALE, 1998.

Considerações gerais sobre o uso de sistemas terapêuticos transdérmicos

Todo sistema de liberação transdérmica deve ser acompanhado por uma bula específica para o produto, que dê instruções para o paciente quanto ao uso adequado. Essas instruções devem ser explicativas e reforçadas pelo farmacêutico ao aviar a receita:

- o local selecionado para a aplicação deve ser limpo, seco e sem pêlos (mas não barbeado, pois ao barbear a pele diminui-se a espessura do estrato córneo e dessa forma pode ocorrer alteração da permeação). Os sistemas transdérmicos de nitroglicerina geralmente são aplicados no peito, os de escopolamina atrás da orelha e os de nicotina na parte superior do tronco ou na parte superior lateral do braço. Devido à possibilidade de ocorrência de irritação cutânea, o local da aplicação deve ser variado para os adesivos seguintes.
- o sistema transdérmico não deve ser aplicado sobre pele oleosa, irritada, cortada ou arranhada. Isso é feito para garantir a quantidade prevista e as velocidades de liberação e absorção transdérmica do fármaco;
- o dispositivo transdérmico deve ser retirado de sua embalagem protetora com cuidado para não rasgá-lo ou cortá-lo. Sua camada protetora externa deve ser removida para expor a camada adesiva, que deve ser firmemente aplicada com a palma da mão ou com a ponta dos dedos, até que se fixe bem (cerca de 10 segundos);
- os sistemas transdérmicos geralmente podem descolar ao tomar banho ou nadar. Se o adesivo se soltar prematuramente, pode-se fazer uma tentativa de reaplicá-lo ou substituí-lo por um novo – sendo que este último deverá ser usado pelo período integral antes de ser substituído;
- como no caso de qualquer medicação, se o paciente

apresentar sensibilidade ou intolerância ao fármaco ou se ocorrer irritação da pele, deverá ser reavaliado (ANSEL, 2000).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ANSEL, H.C. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas & sistemas de liberação de fármacos*. 6.ed. São Paulo: Editorial Premier, 2000. p.397-414.
- BANGA, A.K. Transdermal and topical delivery of therapeutic peptides and proteins. *Therapeutic Peptides and Proteins*, 2:245-275, 1995.
- BARRY, B.W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 14:101-114, 2001.
- BENDAS, B.; NEUBERT, R.; WOHLRAB, W. *Propylene glycol*. Boca Raton: CRC Press, 1995. p.61-78.
- BEYSSAC, E.; BREGNI, C. Evaluation biofarmaceutica de la via cutanea. Julho 2000. Disponível: <http://www.ffyb.uba.ar/Farmacotecnica%201/via%20dermica.htm>. Acesso em: 23/12/2001.
- BLANK, I.H. Cutaneous barriers. *J. Invest. Dermatol*, 4:249-256, 1965.
- CAMEL, E.; SMITH, E.W.; MAIBACH, H.I. *Percutaneous penetration enhancers*. Florida: CRC Press, 1995. p.369-382.
- EL-KATTAN, A.; ASBILL, C.S.; HAIDAR, S. Transdermal testing: practical aspects and methods. *PSST*, 3(12):426-430, 2000.
- FLYNN, G.L.; WEINER, N.D. Topical and transdermal delivery – Provinces of realism. *Dermal and Transdermal Drug Delivery*, 5:33-65, 1993.
- GOOD, W.R. Transdermal drug delivery systems. *Medical Device & Diagnostic Ind.*, 8:37-42, 1986.
- GUY, R.H. Iontophoresis – recent developments. *J. Pharm. Pharmacol.*, 50:371-374, 1998.
- HAM, A.W.; CORMACK, D.H. *Histologia*. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1983. p.577.
- JUNQUEIRA L.A.; CARNEIRO, J. *Histologia básica*. 9.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p.303-314.
- KALIA, Y.N.; GUY, R.H. Modeling transdermal drug release. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 48:159-172, 2001.

- KANIKKANAN, N.; KANDIMALLA, K.; LAMBA, S.S.; SINGH, M. Structure – activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Curr. Med. Chem.*, 7:593-608, 2000.
- KOST, J. *Phonoresis*. Boca Raton: Press, 1995. p.2115-2128.
- LIU, J.; LEWIS, T.N.; PRAUNITZ, M.R. Non-invasive assessment and control of ultrasound-mediated membrane permeabilisation. *Pharm. Res.*, 15:918-924, 1998.
- LOPES, P.S. Substâncias naturais auxiliam na absorção de fármacos. Agosto 2000. Disponível: <http://www.usp.br/agen/rede503.htm>. Acesso em: 23/12/2001.
- LUCINDA, R.M.; EVANGELISTA, R.C. Sistemas transdérmicos para veiculação de fármacos. *Infarma*, 10(1/6):54-57, 1999.
- MAGNUSSON, B.M.; RUNN Effect of penetration enhancers on the permeation of the thyrotropin releasing hormone analogue pGlu-3-methyl-His-Pro amide through human epidermis. *Int. J. Pharm.*, 178:149-159, 1999.
- MELENDRES, J.L. In vivo percutaneous absorption of hydrocortisone: multiple applications dosing in man. *Pharm. Res.*, 9:1164, 1992.
- MITRAGORI, S.; KOST, J. Low frequency sonophoresis: a noninvasive method of a drug delivery and diagnostics. *Biotech. Prog.*, 16:488-492, 2000.
- NOTHEN, M.R. Adesivos transdérmicos. Disponível: <http://www.studioxera.hpg.ig.com.br/adhesivostransdermicos.htm>. Outubro 2001. Acesso em: 27/01/02.
- PFISTER, W.R. *Transdermal and topical drug delivery systems*. Buffalo Grove: Interpharm Press, 1997. p.33-112.
- STEVENS, A.; LOWE, J. *Histologia humana*. 2.ed. São Paulo: Manole, 1997. p.335-370.
- TAN, H.S.; PFISTER, W.R. Pressure-sensitive adhesives for transdermal drug delivery systems. *PSSST*, 2(2):60-69, 1999.
- TUCKER, I.G. Transdermal Drug Delivery. *Australian Pharmacist*, 337-340, 1992.
- VAN BUSKIRK, G.A. et al. Scale-up of adhesive transdermal drug delivery systems. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 44:327-331, 1997.
- VENKATRAMAN, S.; GALE, R. Skin adhesives and skin adhesion 1. Transdermal drug delivery systems. *Biomaterials*, 19:1119-1136, 1998.