

Aplicação da Iontoforese na Permeação Cutânea de Anti-inflamatórios Não Esteroides: estado da arte

Application of Iontophoresis in Skin Permeation of non-steroidal anti-inflammatory drug: state of art

Sávia Francisca Lopes Dias^{1,2}; Adélia Cristina Alves Fernandes da Costa²; Durcilene Alves da Silva²; Lívio César Cunha Nunes^{1,3};

¹ Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portella, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - RENORBIO, Teresina, Piauí, Brasil.

² Universidade Federal do Piauí, Campus Parnaíba, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia - PPGBIOTEC, Teresina, Piauí, Brasil.

³ Universidade Federal do Piauí, Campus Ministro Petrônio Portella, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas - PPGCF, Teresina, Piauí, Brasil.

* Correspondência: E-mail: saviafld@hotmail.com

RESUMO

Esse estudo tem por objetivo analisar as aplicações da Iontoforese na permeação cutânea de anti-inflamatórios não esteroides. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura médica e farmacológica sobre o tema no período de 2002 a 2014. A busca se fez no banco de dados da PubMed e BVS, na língua inglesa. Apenas 9 artigos preencheram os critérios estabelecidos acerca do tema. Em todos os estudos a Iontoforese aprimorou a liberação do fármaco e a dosagem de corrente se manteve na faixa ideal para uma aplicação com efetividade terapêutica, mas ainda se revelou bastante variável ao se comparar os diferentes autores. Com a pesquisa foi possível ratificar que a utilização de anti-inflamatórios não esferoidais através da Iontoforese é benéfica, pois otimiza a aplicação, aprimorando a liberação do fármaco e destacando-se como uma técnica promissora para permeação transdérmica de medicamentos com segurança e alta eficiência.

Palavras-chave: iontoforese; permeação cutânea; anti-inflamatório

ABSTRACT

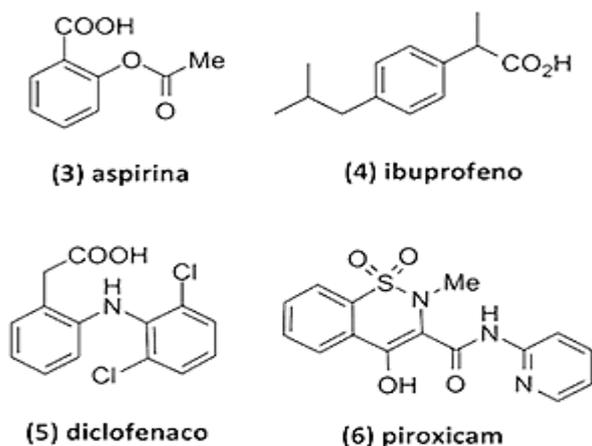
This study aims to examine the applications of Iontophoresis in skin permeation of non-steroidal anti-inflammatory drug. This is a systematic review of the medical and pharmacological literature on the subject from 2002 to 2014. The search was done on the PubMed and BVS database, in English. Only 9 articles met the criteria established on the subject. In all studies the Iontophoresis enhanced the release of the drug and the dosage of current is maintained in the optimal range for an application with therapeutic effectiveness, but still proved quite variable when comparing different authors. Through research it was possible to confirm that the use of anti-inflammatory non-spheroidal through Iontophoresis is beneficial because it optimizes the application, improving drug release and distinguished as a promising technique for transdermal permeation of medicaments with safety and high efficiency.

Keywords: iontophoresis; transdermal delivery; anti-inflammatory

INTRODUÇÃO

Os medicamentos anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) são um grupo de medicamentos de composição química diversa (Fig 1) e potenciais terapêuticos diferentes com algumas características comuns: propriedades farmacológicas básicas idênticas, o mecanismo básico de ação semelhante, bem como efeitos adversos semelhantes (GOUDA et al., 2013).

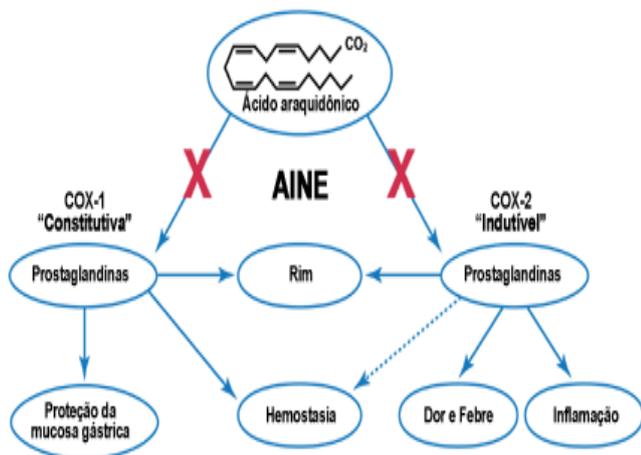
Figura 1: Estrutura química dos AINEs mais utilizados



Fonte: Gouda et al., 2013

São fármacos amplamente prescritos e agem como inibidores da enzima ciclooxigenase (COX) que está presente em processos inflamatórios e é responsável pela síntese de prostaglandinas envolvidas nos processos fisiológicos (BATEMAN, 2007). Através do bloqueio da síntese dessas prostaglandinas (Fig 2), os AINEs interferem na migração celular minimizando a formação de vários fatores quimiotáticos no exsudato plasmático (CARVALHO, 1998).

Figura 2: Mecanismo de ação dos AINEs



Fonte: Carvalho, 1998.

O estudo da aplicação cutânea dessa classe de fármacos tem se destacado principalmente porque sua ingestão oral causa vários efeitos como náuseas, dispepsia, diarreia, ulceração e sangramento na mucosa, o que não ocorre pela via transdérmica (BORTOLON et al., 2008). Esse tipo de aplicação impede o metabolismo de primeira passagem hepática, comum para fármacos administrados pela via oral, aumentando a biodisponibilidade e reduzindo a degradação dessas drogas. Ela ainda se sobrepõe em relação às vias intravenosa e intramuscular por ser indolor e não invasiva, aumentando a adesão do paciente à terapia (OZGÜNEY et al., 2006).

Entretanto, a administração cutânea é um processo extremamente complexo. As camadas da pele, principalmente o estrato córneo, agem como o principal obstáculo à permeação dos fármacos através da pele (GILL et al., 2009). Nesse sentido vários métodos têm se desenvolvido no intuito de aperfeiçoar a distribuição cutânea, seja através de potenciadores de penetração química e/ou por estratégias mais complexas de realce físico, como por exemplo, a iontoforese, sonoforese, e eletroporação, que envolvem uma alteração direta da pele para promover a permeação dos fármacos (MOSER et al., 2001).

A iontoforese é uma técnica simples, não invasiva, baseada na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade para facilitar a liberação de uma variedade de fármacos, através de membranas biológicas, rumo à corrente sanguínea (SINGH et al., 2001). O fármaco é aplicado com a ajuda de um eletrodo com a mesma carga da droga. A penetração é proporcional à corrente e a duração da sua aplicação (SEMALTY et al., 2007). Se utilizada corretamente pode elevar em até 90% a biodisponibilidade da droga permeada (VARGHESE; KHAR, 1996).

Esse trabalho tem por objetivo através de uma revisão de literatura analisar as aplicações da iontoforese na permeação cutânea de anti-inflamatórios não esteroides.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão Sistemática da literatura médica e farmacológica sobre o tema no período de 2002 a 2014. A busca se fez no banco de dados da PubMed e BVS, na língua inglesa utilizando os seguintes descritores "iontophoresis" and "transdermal delivery" and "anti-inflammatory". Foram excluídos aqueles artigos que falavam a respeito de outra classe de medicamentos e

revisões de literatura. Foram incluídos estudos *in vitro* e *in vivo* sendo mapeados 9 artigos que atendiam de forma específica ao tema.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta um resumo dos trabalhos publicados na literatura entre 2002 e 2014 sobre os AINEs mais comumente utilizados administrados por via transdérmica com aplicação otimizada pela iontoforese. Em todos os estudos a iontoforese aprimorou a liberação do fármaco.

A permeação através da pele pode seguir por três rotas: a via intercelular (paracelular) entre os corneócitos, a rota transcelular atravessando os corneócitos e a matriz lipídica e uma via colateral através de apêndices por meio dos folículos pilosos e glândulas secretoras (DHOTE et al., 2012). Além disso, a pele é geralmente hidrofóbica o que facilita a passagem de fármacos mais lipofílicos.

Os AINEs são a classe de fármacos mais frequentemente usado na medicina humana e veterinária, uma vez que são vendidos sem prescrição médica principalmente para o tratamento da febre e dor (GOUDA et al., 2013). Os AINEs orais principalmente podem levar a graves efeitos colaterais do trato gastrointestinal, sendo a entrega transdérmica uma alternativa para esses efeitos.

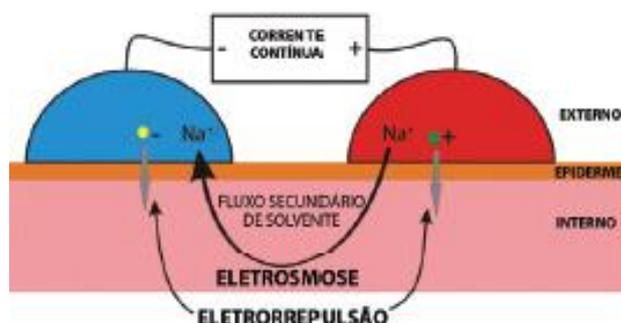
Entretanto, ainda assim a absorção farmacológica por via cutânea é bastante inferior a nível de biodisponibilidade comparada a outras vias. Acredita-se que a iontoforese pode ajudar a aprimorar essa permeação promovendo alterações na pele o que pode resultar na formação de poros e otimizar a permeabilidade da membrana epidérmica (INADA et al., 1994).

Os principais benefícios da técnica incluem a redução dos riscos e inconvenientes da infusão intravenosa contínua; o aumento da eficácia terapêutica pela eliminação do metabolismo de primeira passagem pelo fígado e a redução da possibilidade de superdosagem ou subdosagem (KALIA et al., 2004). Além disso, promove a penetração de moléculas polares e de grande massa molecular, aumenta a liberação de substâncias de meia-vida curta diretamente nos tecidos e ainda permite um melhor controle no transporte de fármacos, garantindo dosagem adequada e boa aceitação pelo paciente (GRATIERI; GELFUSO; LOPEZ, 2008).

Os mecanismos envolvidos na permeação cutânea por iontoforese são (1) a eletrorrepulsão, que direciona íons de polaridade semelhante a do eletrodo sob o qual são colocados; (2) a eletrosmose, que é o movimento de parte do

solvente juntamente com os componentes neutros e iônicos nele diluídos; e (3) o aumento da permeabilidade intrínseca da pele pela aplicação do fluxo elétrico (BARRY, 2002) (Fig 3).

Figura 3: Mecanismos de Transporte da Iontofose



Fonte: Barry, 2002.

Através desses mecanismos, a literatura pesquisada afirmou que a iontoforese é comprovadamente um sistema promissor no aprimoramento da permeação de AINEs como indometacina (KANEBAKO et al., 2002; TOMODA et al., 2011; TOMODA et al., 2012), diclofenaco (MOTTA et al., 2003; KIGASAWA et al., 2009;), piroxicam (CURDY et al., 2001) e ceterolac (GRATIERI et al., 2013); ibuprofeno e aspirina (ZUO et al., 2014).

Além disso, a iontoforese já é comprovadamente um sistema promissor com outras classes de fármacos como no tratamento da hiperidrose (SHEN; LI, 1990) e na permeação de antifúngicos como o fluconazol (GRATIERI, 2010); anestésicos como a lidocaína (SCHMITT; MIOT, 2009) e até mesmo quimioterápicos (TAVEIRA, 2009).

Kanebako, Inagi, Takayama (2002) utilizando Indometacina em solução comprovaram que a eficiência de administração do fármaco foi mais elevada devido ao aumento da difusão passiva, corroborando com a literatura que diz que o fluxo passivo também é otimizado pela iontoforese, facilitando o transporte via anexos cutâneos, como folículos pilosos e glândulas sudoríparas, como também diminuindo a resistência do estrato córneo devido à formação de poros aquosos (BARRY, 2002) e possivelmente ao enfraquecimento dos desmossomos (FATOUROS et al., 2006).

Em um estudo mais recente, Zuo et al. (2014), comprovaram ainda que as formulações a base de hidrogéis carregadas com fármaco em combinação com iontoforese melhora o tratamento da síndrome da resposta inflamatória, pois promove a penetração do princípio ativo na

hipoderme, derme e epiderme, mais profundamente do que a aplicação do medicamento sozinho.

Com relação a corrente, observou-se que a dosagem se manteve na faixa ideal para humanos, mas ainda é bastante variável. Segundo Oliveira; Guaratini; Castro (2005), para aplicação de uma corrente contínua, a máxima amplitude pode ser determinada pela densidade de corrente. A relação de amplitude ao longo do tempo de acordo com a Food and Drugs Administration (FDA) é de 80 mA x minuto (mAmin). Assim, são previstas doses de 0,1 a 1 mA por área do eletrodo em centímetros quadrados (cm²), sendo que a relação de 0,3 a 0,5 mA/cm² é a mais descrita em estudos clínicos de Iontoforese em humanos.

Outros sistemas associados à Iontoforese também têm sido estudados, as nanopartículas (NPs) se destacam devido às suas potencialidades terapêuticas e à maior estabilidade. Tomoda et al. (2011), comprovaram que combinação do sistema de NPs carregadas com a Iontoforese é útil para administração transdérmica eficaz de agentes terapêuticos e permite uma permeação importante através da pele, músculo e plasma. Dohnert et al. (2012), utilizando NPs de ouro e diclofenaco dietilamônio evidenciaram a eficácia da administração do fármaco utilizando corrente direta para o tratamento de tendinite traumática e redução de citocinas inflamatórias.

CONCLUSÃO:

Com base na revisão de estudos de outros autores foi possível ratificar que a utilização de anti-inflamatórios não esferoidais (AINES) através da Iontoforese é benéfica, pois otimiza a aplicação, aprimorando a liberação do fármaco e como consequência promove a penetração mais profunda nas camadas da pele em comparação com o fármaco sem utilização da corrente. Entretanto, ainda se faz necessário definir parâmetros mais específicos para cada classe de fármacos e discutir de forma mais aprofundada seus efeitos bioquímicos e fisiológicos. Contudo, a Iontoforese destaca-se por ser uma técnica promissora para permeação transdérmica de fármacos com segurança e alta eficiência.

Nesse sentido, é interessante sugerir mais estudos com a associação entre os sistemas nanoparticulados e a Iontoforese, para promover a permeação dos fármacos de forma cada vez mais eficaz.

AGRADECIMENTOS:

À Universidade Federal do Piauí

REFERÊNCIAS:

BARRY, B.W. Drug delivery routes in skin: a novel approach. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.54, n.1, p.S31-S40, 2002;

BATEMAN, D. N. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. **Medicine**, v.35, n.12, p.639, 2007;

BORTOLON, F. F.; SATO, M. E.; ANDREAZZA, R. C. da S.; BRESOLIN, T. M. B. Effect of enhancers on the in vitro percutaneous absorption of piroxicam from compounding formulations. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n.3, p. 433-440, 2008;

CARVALHO, W. A. **Analgésico, antipiréticos e anti-inflamatórios**. In SILVA, P. Farmacologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p.386-410;

DHOTHE, V.; BHATNAGAR, P.; MISHRA, P. K.; MAHAJAN, S.C.; MISHRA, D. K. Iontophoresis: A Potential Emergence of a Transdermal Drug Delivery System. **Scientia Pharmaceutica**, v. 80(1): p.1–28, 2012;

FATOUROS, D. G.; GROENINK, H. W. M.; GRAAFF, A. M.; VAN AELST, A. C.; KOERTEN, H. K.; BOUWSTRA, J. A.; Visualization studies of human skin in vitro/in vivo under the influence of an electrical field. **European Journal Pharmaceutical Sciences**, v.29, n.2, p. 160-170, 2006;

GILL, H.S.; ANDREWS, S.N.; SAKTHIVEL, S.K.; FEDANOV, A.; WILLIAMS, I.R.; GARBER, D.A.; PRIDDY, F.H.; YELLIN, S.; FEINBERG, M.B.; STAPRANS, S.I.; PRAUSNITZ, M.R. Selective removal of stratum corneum by microdermabrasion to increase skin permeability. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 38 (2), p.95-103, 2009;

GRATIERI, T.; GELFUSO, G. M.; LOPEZ, R.

- F. V. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos. **Química Nova**, v.31, n.6, p.1490-1498, 2008;
- GOUDA, A. A.; EL-SAYED, M. I.; KOTB, A.A. S.; SHEIKH R. E. Spectrophotometric and spectrofluorometric methods for the determination of non-steroidal anti-inflammatory drugs: A review. **Arabian Journal of Chemistry**, vol.6, n. 2, p. 145–163, 2013;
- INADA, H., GHANEM, A.H., HIGUCHI, W.I., Studies on the effects of applied voltage and duration on human epidermal membrane alteration/recovery and the resultant effects upon iontophoresis. **Pharmaceutical Research** v.11, p.687–697, 1994;
- KALIA, Y.K.; NAIK, A.; GARRISON, J.; GUY, R.G. Iontophoretic drug delivery. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.56, n.5, p.619-658, 2004;
- KANEBAKO, M.; INAGI, T.; TAKAYAMA, K. Transdermal Delivery of Indomethacin by Iontophoresis. **Biological Pharmaceutical Bulletin**. v.25, n.6, p.779—782, 2002;
- KIGASAWA, K.; KAZUAKI, K.; KAJIMOTO; WATANABE, M.; KANAMURA, K.; SAITO, A.; KOGURE, K. In Vivo Transdermal Delivery of Diclofenac by Ion-Exchange Iontophoresis with Geraniol. **Biological Pharmaceutical Bulletin**, v.32, n.4, p. 684—687, 2009;
- MOTTA, A. F.; BORGES JUNIOR, N. G.; FONSECA, J. C. P. DA; TONUSSI, C. R. The antinociceptive effect of iontophoretic direct application of diclofenac to arthritic knee-joints of rats. **Life Sciences**, n.73, p.1995–2004, 2003;
- MOSER, K.; KRIWET, K.; FROEHLICH, C.; NAIK, A.; KALIA, Y.N.; GUY, R.H. Permeation enhancement of a highly lipophilic drug supersaturated systems. **Journal Pharmaceutical Sciences**, v.90, n.5, p.607-616, 2001;
- ÖZGÜNEY, I.S.; KARASULU, H.Y.; KANTARCI, G.; SÖZER, S.; GÜNERI, T.; EERTAN, G. Transdermal delivery of diclofenac sodium through rat skin from various formulations. **Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists**, v.7 (4): p.39-45, 2006;
- SINGH, J.; GROSS, M.; SAGE, B.; DAVIS, H. T.; MAIBACH, H. I. Regional variations in skin barrier function and cutaneous irritation due to iontophoresis in human subjects. **Food and Chemical Toxicology**, v.39, n.11, p.1079-1086, 2001;
- SEMALTY, A.; SEMALTY, M.; SINGH, R.; SARAF S.K.; SARAF, S. Iontophoretic drug delivery system: A review. **Technology and Health Care**, v.15, n.4, p. 237–245, 2007;
- TOMODA, K.; TERASHIMA, H.; SUZUKI, K.; INAGI, T.; TERADA, H.; MAKINO, K. Enhanced transdermal delivery of indomethacin-loaded PLGA nanoparticles by iontophoresis. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v.88, p.706–710, 2011;
- VARGHESE, E.; KHAR R.K.. Enhanced Skin Permeation of Diclofenac By Iontophoresis: In Vitro and In Vivo Studies. **Journal Controlled Release**, v. 38, n.1, p.21-27, 1996;
- ZUO JING, LINA DU, MIAO LI, BOMING LIU, WEINAN ZHU, YIGUANG JIN. Transdermal enhancement effect and mechanism of iontophoresis for non-steroidal anti-inflammatory drugs. **International Journal of Pharmaceutics** v.466, p. 76–82, 2014;

Tabela 1: Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e Iontoforese

Droga	Estudo	Corrente	Conclusão	Referência
Indometacina em solução	Equação modificada para liberação transdérmica de Indometacina por Iontoforese. Em ratos	0,3mA –1mA 0 – 0,25mA/cm ² 15min	O valor experimental do fluxo e eficiência de administração do fármaco foi mais elevada do que a teórica devido ao aumento da difusão passiva.	KANEBAKO;IN AGI; TAKAYAMA, 2002.
NPs de PLGA carregadas com Indometacina em solução	Aprimoramento da liberação transdérmica de Indometacina utilizando a combinação de NPs de PLGA e iontoforese in vivo (ratos)	0,2mA 0,05 mA/cm ² Até 360 min	A combinação do sistema de NPs carregadas com a iontoforese é útil para administração transdérmica eficaz de agentes terapêuticos. (pele, músculo e plasma)	TOMODA et al., 2011
Px em gel comercial	Comparativo da liberação de Px in vivo entre a iontoforese e a difusão passiva. Em humanos	0,3mA/cm ² 30; 60;125 min	A difusão passiva não mostrou diferença significativa com o tempo. A corrente melhorou a absorção da droga (aumento da concentração na camada córnea e em maiores profundidades na membrana)	CURDY et al., 2001
Px em gel com HP-beta-CD	Transporte iontoforético de Px através de formulações em gel complexado com (HP-beta-CD) in vitro. Em suíno	0,4 mA/cm ² Até 7 horas	Complexação de PX com HP-beta-CD permitiu aumentar a concentração de fármaco no gel o que aumentou a quantidade de Px transportada através da pele	DOLIWA, SANTOYO, YGARTUA, 2001.
Diclofenacode Na+ em gel	O efeito antinociceptivo da aplicação iontoforética do diclofenaco de sódio na artrite de Joelho em ratos	0,1; 0,2;0,3mA 4;10;20;30 min	A aplicação iontoforética aumenta o efeito terapêutico que depende da densidade da corrente e reverte a incapacitação	MOTTAA, BORGES, FONSEC, TONUSSI,2003.
Diclofenacode Na+ em gel	O efeito antinociceptivo da aplicação iontoforética do diclofenaco de sódio na artrite de Joelho em ratos	0,1; 0,2;0,3mA 4;10;20;30 min	A iontoforese aumenta o efeito terapêutico que depende da densidade da corrente e reverte a incapacitação	MOTTA et al.,2003.

Diclofenacodietilamônio em gel	Efeitos terapêuticos da iontoforese usando NP de ouro e diclofenaco dietilamônio em ratos com tendinite traumática.	0,5mA inicial Aumento até 4mA 15-30 min	Eficácia da administração do fármaco utilizando corrente direta para o tratamento de tendinite e redução de citonocinas inflamatórias	DOHNERT et al.,2012
Ketoralac	A cinética do transporte iontoforético do ketoralac in vivo e in vitro	0,18 a 0,5 mA/cm ²	A iontoforese foi capaz de aprimorar a liberação do fármaco no sítio de aplicação até o músculo subjacente	GRATIERI et al.,2013
Aspirina Ibuprofeno Indometacina	Efeito da otimização transdérmica e mecanismo de iontoforese para AINES	0,06mA	A iontoforese aumentou significativamente in vitro a entrega transdérmica através das peles de rato.	ZUO et al., 2014

NPs: nanopartículas, PLGA: poli (ácido lático-glicólico); Px: piroxicam; HP-beta-CD: hydroxypropl-beta-ciclodextrina