

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

Giovanna Almeida Lima
Hemerson da Silva Costa

**Plataformas de microagulhas para liberação transdérmica de fármacos:
uma revisão de literatura**

**GOIÂNIA
2023**



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Giovanna Almeida Lima e Hemerson Costa Silva

Título do trabalho: Plataformas de microagulhas para liberação transdérmica de fármacos: uma revisão de literatura

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [x] SIM [] NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 15/02/2023, às 10:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hemerson Da Silva Costa, Discente**, em 15/02/2023, às 16:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Giovanna Almeida Lima, Discente**, em 16/02/2023, às 09:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

[https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0)

[acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **3470224** e o código CRC **755A2BC6**.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
FACULDADE DE FARMÁCIA**

Giovanna Almeida Lima
Hemerson da Silva Costa

**Plataformas de microagulhas para liberação transdérmica de fármacos: uma
revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado
ao curso de Farmácia da Universidade
Federal de Goiás.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas
Silva.

**GOIÂNIA
2023**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Lima, Giovanna Almeida

Plataformas de microagulhas para liberação transdérmica de fármacos: uma revisão de literatura [manuscrito] / Giovanna Almeida Lima, Hemerson da Silva Costa. - 2023.

24 f.

Orientador: Prof. Dr. Luís Antônio Dantas Silva.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2023.

Bibliografia.

1. Microagulhas. 2. Dispositivos de liberação. 3. Administração transdérmica. 4. Tecnologias terapêuticas. I. Costa, Hemerson da Silva. II. Silva, Luís Antônio Dantas , orient. III. Título.

CDU 615.1



ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos **10 (dez)** dias do mês de **Fevereiro** do ano de **dois mil e vinte e três** iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado **“Plataformas de microagulhas para liberação transdérmica de fármacos: uma revisão de literatura”**, de autoria de **Giovanna Almeida Lima e Hemerson Costa Silva**, do curso de Farmácia, da Faculdade de Farmácia da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) **Professor Doutor Luís Antônio Dantas Silva**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Farmacêutico Dr. Gleidson Cardoso (NanoSys/FF)** e **Farmacêutica Me. Bianca Bueno Fontanezi (FarmaTec/FF)**. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de oito vírgula cinco (8,5), tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **GLEIDSON CARDOSO, Usuário Externo**, em 24/05/2023, às 10:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Luís Antônio Dantas Silva, Professor do Magistério Superior**, em 24/05/2023, às 13:54, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Bianca Bueno Fontanezi, Usuário Externo**, em 24/05/2023, às 15:15, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3773946** e o código CRC **A0D2B88F**.

RESUMO

A pele é uma opção atrativa para a entrega de agentes terapêuticos tais como vacinas, biomoléculas e moléculas pequenas. No entanto, a camada superficial da pele, o estrato córneo, pode limitar a biodisponibilidade do ativo farmacêutico. A penetração de fármaco através da pele é limitada a moléculas potentes, com baixo peso molecular e lipossolubilidade moderada. A eficácia de um medicamento depende não apenas das propriedades do componente ativo, mas também do mecanismo subjacente de entrega ao corpo. Nessa perspectiva, é importante considerar o método ideal de administração do fármaco de acordo com as propriedades do mesmo. O uso de microagulhas permite a entrega minimamente invasiva e altamente segura de fármacos para administração cutânea. As microagulhas, um sistema transdérmico de administração de fármacos, estão crescendo rapidamente em razão de suas vantagens em melhorar o acesso do paciente aos medicamentos, substituindo outras vias de administração. Foi objetivo desta revisão bibliográfica apresentar os microdispositivos como meio de administração de fármaco por meio de microagulhas bem como as características técnicas e limitações.

Palavras-chave: Microagulhas; dispositivos de liberação; administração transdérmica; tecnologias terapêuticas.

ABSTRACT

The skin is an attractive option for the delivery of therapeutic agents such as vaccines, biomolecules, and small molecules. However, the superficial layer of the skin, the stratum corneum, can limit the bioavailability of the pharmaceutical active. Drug penetration through the skin is limited to potent molecules with low molecular weight and moderate fat solubility. The efficacy of a drug depends not only on the properties of the active component, but also on the underlying mechanism of delivery to the body. From this perspective, it is important to consider the optimal method of drug delivery according to the drug's properties. The use of micro-needling enables minimally invasive and highly safe delivery. Microneedling, a transdermal drug delivery system, is growing rapidly due to its advantages in improving patient access to drugs, replacing other routes of administration. The purpose of this literature review was to present microdevices as a means of drug administration through microneedles, as well as the technical characteristics and limitations.

Keywords: Microneedles; administration devices; transdermal administration; therapeutic technologies.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	09
2. METODOLOGIA	11
3. REFERENCIAL TEÓRICO	12
3.1 DISPOSITIVOS DE MICROAGULHAS PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS	12
3.2 MÉTODOS PARA A FABRICAÇÃO DE MICROAGULHAS	13
3.3 TIPOS DE MICROAGULHAS	14
3.4 TIPOS DE MATERIAIS DAS MICROAGULHAS	16
3.5 VANTAGENS E LIMITAÇÕES DOS SISTEMAS DE MICROAGULHAS ----	16
3.6 SEGURANÇA NO USO DE MICROAGULHAS	17
3.7 PANORAMA FUTURO DO USO DE SISTEMAS DE MICROAGULHAS ----	18
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	20
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21

1. INTRODUÇÃO

A pele desempenha uma variedade de funções e as suas propriedades de barreira protegem os órgãos subjacentes de influências externas, tais como agentes físicos, químicos e microbianos (HARRIS, 2016). É uma opção atrativa para a entrega de agentes terapêuticos tais como vacinas, biomoléculas e fármacos (TEO, 2017).

A pele é caracterizada como sendo uma importante via para a administração de moléculas por ser facilmente acessível e extensa, além de no geral manifestar uma atividade metabólica significativamente menor do que a administração oral de medicamentos. A administração cutânea, usando sistema de liberação ou dispositivos, é uma alternativa promissora que diminui o risco de infecção e dor local, evita as limitações geralmente observadas na administração via oral, como por exemplo, instabilidade no trato gastrointestinal, irritação gástrica e metabolismo de primeira passagem (YOUNG, 2021).

A camada superficial da pele, o estrato córneo, limita a biodisponibilidade de substâncias ativas aplicadas de forma transdérmica. Entre as estratégias disponíveis para a entrega transdérmica de fármacos, os sistemas de entrega mediados por microagulhas, ou seja, a liberação minimamente invasiva de fármacos através da superfície da pele, têm atraído o interesse na área de tecnologia farmacêutica (ITA, 2015).

Frente a limitações apresentadas pelas agulhas hipodérmicas que variam como sendo uma via altamente invasiva, apresentar alto índice de dor local, possibilidade de reação cutânea, ou contaminação por agentes externos, foi desenvolvido um sistema híbrido de administração de fármaco por microagulhas (CAMIRAND, 2016). Segundo Bystrova (2017), a fim de superar as limitações de abordagens convencionais, as microagulhas têm sido amplamente estudadas para a entrega de fármacos através da via transdérmica. Trata-se de um método de administração de fármaco seguro, rápido, eficaz e conveniente (BYSTROVA, 2017).

Áreas específicas da pele podem ser selecionadas para aplicação de microagulhas objetivando direcionar e controlar a liberação do fármaco para os locais desejados. Esse efeito pode ser obtido com o tipo de material utilizado no preparo da microagulha, ou usando a associação de estratégias (BYSTROVA, 2017).

A ocorrência de erros na administração de medicamentos apresenta alta incidência, se tratando de vias como oral e parenteral, sendo assim, as microagulhas como meio de administração de fármacos, apresentam maior segurança, uma vez que é possível observar a administração correta do medicamento, a dose, horário, forma farmacêutica correta, além do monitoramento da farmacoterapia (DI PRIMA et.al, 2016).

Diante do exposto, foi objetivo desta revisão bibliográfica explorar e descrever o uso de dispositivos de microagulhas para a aplicação transdérmica de fármacos, e apresentar os tipos de dispositivos, os métodos de obtenção, bem como suas vantagens e limitações.

2. METODOLOGIA

Para sistematizar e descrever essa revisão, no presente trabalho foi utilizado o método de pesquisa exploratória com finalidade de analisar como as estratégias tecnológicas podem minimizar as limitações da administração cutânea de fármacos, com enfoque no desenvolvimento de sistemas transdérmicos como as microagulhas. Foram realizadas diversas buscas a respeito da técnica por meio de livros, artigos e bases de dados virtuais, como Google Acadêmico, PubMed e Science Direct, abordando conceitos, desvantagens e vantagens em relação aos dispositivos de microagulhas. As palavras chaves utilizadas nas bases de dados foram: microagulhas, sistema de liberação transdérmica, administração cutânea de fármacos.

Como critério de inclusão, foram considerados artigos, dissertações, e teses publicadas em língua portuguesa e inglesa, no recorte temporal entre os anos de 2008 a 2022, e aqueles que haviam as palavras chaves: microagulhas e transdérmica. As bibliografias foram analisadas e realizadas leituras de produções que atendem aos critérios estabelecidos previamente, e que foram selecionadas para este estudo.

Como critérios de exclusão, foram desconsideradas bibliografias duplicadas no banco de dados estruturado, assim como as que apresentaram divergência do tema, as que não apresentavam resumo no corpo da bibliografia, publicações que não apresentavam informações voltadas a fármacos. Obteve-se um total de 29 publicações relacionadas ao tema, sendo que 09 foram excluídas por não se enquadrar nos critérios e 20 se enquadram nos critérios. Foram considerados os artigos que melhor descrevem acerca dos mecanismos de ação dos promotores de permeação cutânea, as microagulhas, e artigos que apresentam os resultados obtidos por meio desses microdispositivos para administração de fármacos.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 DISPOSITIVOS DE MICROAGULHAS PARA LIBERAÇÃO TRANSDÉRMICA DE FÁRMACOS

Os medicamentos são produtos farmacêuticos tecnicamente fabricados ou preparados para fins profiláticos, curativos, paliativos ou de diagnóstico e devem cumprir as especificações estabelecidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) desde a investigação e desenvolvimento até a fabricação e comercialização (BRASIL, 2007).

A eficácia de um produto farmacêutico depende não apenas das propriedades do componente ativo do medicamento, mas também do mecanismo subjacente de entrega ao sistema biológico. Nessa perspectiva, é importante considerar o método ideal de administração do fármaco de acordo com as propriedades do mesmo (TIBBITT *et al.* 2016).

A pele representa uma importante via para a administração de substâncias, tais como as vias oral e parenteral (BADRAN, 2017). A permeabilidade da pele pode ser influenciada por muitos fatores fisiológicos tais como a integridade da pele, grau de hidratação, localização anatômica, sexo e algumas condições médicas que podem produzir irritação ou sensibilização da pele quando administrada por esta via (TIBBITT *et al.* 2016). Diferentes estratégias tecnológicas têm sido utilizadas para superar tais limitações. Como: nanopartículas e dispositivos de microagulhas (YOUNG, 2021).

Microagulhas são consideradas uma forma minimamente invasiva de administração de fármacos e capaz de evitar a degradação dos mesmos, como é observado frequentemente quanto a administração por via oral, além de oferecer vantagens, quando comparado com outras vias de administração (ALLEVATO, 2016). As microagulhas são caracterizadas como uma plataforma para aplicação transdérmica de fármacos, apresentam vantagens de conduzir a melhoria e eficiência da entrega do fármaco. A autoadministração é fácil, possui boa biodisponibilidade e rápida cicatrização em razão dos pequenos orifícios na camada superficial da pele, evitando assim a ocorrência de infecções (YOUNG, 2021).

Além dos fármacos (pequenas moléculas), as microagulhas podem favorecer a administração cutânea/transdérmica de biomoléculas terapêuticas (TIBBITT *et al.*

2016). São exemplos de biofármacos que podem ser entregues: proteínas que podem ser entregues à insulina, desmopressina, eritropoetina, lisozima, glucagon, oligonucleotídeos, peptídeo-1 semelhante ao glucagon, hormônio da paratireóide e hormônio do crescimento (LUTTON, 2015). A seleção de materiais e formulações para manter a estabilidade de produtos farmacêuticos proteicos continua sendo uma tarefa desafiadora, especialmente quando se planeja armazenamento em larga escala e cadeias de produção para uso clínico (HOANG *et al.* 2019).

Devido ao tamanho reduzido (milionésimos de metro - μm), o diâmetro externo inferior a 300 μm e comprimento que varia de 50 μm a 900 μm , as microagulhas podem fornecer limites de quantidades de fármacos. Portanto, a aplicação é difícil quando se tem grandes doses ou liberação contínua do princípio ativo. No entanto, para ampliar a variedade de aplicações deste tipo de produto é necessário aumentar a dose de fármacos que podem ser inseridos em microagulhas (WAGHULE *et al.* 2019).

A formulação da ponta das microagulhas, contendo o ativo farmacêutico deve ser compatível com o fármaco, ter resistência mecânica e viscosidade suficientemente baixa para preencher bem o espaço do molde em microescala e sem bolhas de ar. O substrato de base, que não contém qualquer substância ativa, pode ter uma viscosidade superior à da ponta da microagulha, pode ser mecanicamente fraco ou pode ser feito de um material insolúvel em água, excluindo as microagulhas sólidas (RAPHAEL *et al.* 2016).

3.2 MÉTODOS PARA A FABRICAÇÃO DE MICROAGULHAS

A tecnologia de fabricação é um dos fatores importantes que podem interferir no desenvolvimento e na aplicação da tecnologia de aplicação transdérmica de medicamentos mediada por microagulhas. Com base no material do substrato e nas características do fármaco carregado (como a estabilidade da sensibilidade à temperatura e à luz), diferentes processos de fabricação precisaram ser desenvolvidos. Em geral, a produção de microagulhas pode ocorrer por meio de um processo baseado em molde ou sem molde. O processo baseado em molde é atualmente o mais simples e popular. Um molde feito copiando as estruturas mestras de metal ou aço inoxidável é necessário primeiro, e o molde geralmente usado é o molde de polidimetilsiloxano (PDMS) (JAMALIEDIN *et. at.*, 2020).

A impressão tridimensional (3D) é um processo de fabricação para a construção de objetos a partir de modelos de design auxiliados por computador (ZHENG *et. al.* 2021) No campo da entrega de medicamentos, a impressão 3D já ganhou visibilidade e foi reconhecida pelos respectivos órgãos reguladores (por exemplo, FDA) (DI PRIMA *et. al.* 2016)

Em comparação com outros métodos de fabricação em microescala, a impressão 3D supera facilmente os desafios na fabricação de microagulhas com formas geométricas complexas e desempenho multifuncional. No entanto, continua sendo um desafio usar tecnologias de impressão 3D para fabricar microagulhas em microescala com detalhes finos que atendam ao grau necessário de precisão e forte desempenho mecânico. Até o momento, os pesquisadores neste campo desenvolveram e otimizaram muitos métodos de fabricação de microagulhas. Na prática, a rota completa do processo para fazer alvo as microagulhas geralmente requer uma combinação de várias técnicas (ECONOMIDOU *et. al.* 2021).

Técnicas de fabricação mediadas por *laser*. O corte a *laser* é utilizado principalmente para produzir microagulhas a partir de metal. O material comumente utilizado é o aço inoxidável. A forma 2D da microagulha é criada pelo corte de uma chapa metálica plana com um laser. Tem por objetivo tratar cicatrizes, estrias, rugas e manchas na pele. (GILL, 2019).

3.3 TIPOS DE MICROAGULHAS

Uma microagulha típica tem uma ponta cônica afiada com um comprimento de 150–1500 μm , uma largura de 50–250 μm e uma espessura de ponta de 1–25 μm , e são de dimensões suficientes para perfurar pequenos orifícios apenas no estrato córneo e nas camadas epidérmicas e dérmicas viáveis da pele. Embora os designs das microagulhas variem de acordo com o método de administração, o tipo de microagulha e a eficácia do ativo administrado, a maioria dos adesivos compartilha algumas características comuns (WAGHULE *et al.* 2019).

Diversas são as microagulhas utilizadas para administração de fármacos tais como as microagulhas sólidas, que são matrizes contendo pontas afiadas e cônicas compostas de um único material, como por exemplo, metais. São inseridos na pele criando poros microscópicos em sua superfície. Quando aplicado na área a tratar, o dispositivo penetra nestes poros e penetra facilmente para os capilares superficiais

da pele, permitindo que o fármaco entre mais rapidamente na corrente sanguínea e assim chegue ao local de ação (HOANG *et al.* 2019). Essas microagulhas são utilizadas para criar microporos no estrato córneo e na epiderme viável, que permitem a liberação subsequente do ingrediente ativo através destes poros. Após a perfuração da pele, é aplicado um adesivo transdérmico contendo o dispositivo de microagulhas na área microporosa. Esta técnica é normalmente utilizada para o fornecimento de medicamentos de alto peso molecular, uma vez que moléculas grandes não conseguem penetrar no estrato córneo intacto, e moléculas de baixo peso molecular, especialmente quando é necessária uma grande quantidade de medicamentos no local (SULLIVAN, 2018).

As microagulhas revestidas consistem em materiais inertes e são revestidas com preparações de vários medicamentos. Após a pressão aplicada ao estrato córneo ao utilizar este micro dispositivo, o material contido nas agulhas é libertado para a pele e são removidos intactos após um certo tempo (BADRAN, 2017).

As microagulhas dissolvíveis são impregnadas com uma formulação contendo um fármaco ou biofármaco. A principal diferença entre as agulhas revestidas são os materiais utilizados, que são dissolvidos por fluidos biodegradáveis, de modo a que, uma vez inseridos, as microagulhas possam permanecer na pele até se desfazerem, sem necessidade de serem removidas (GARLAND, 2018).

As microagulhas ocas são semelhantes às agulhas hipodérmicas. Após a inserção do microdispositivo na pele, o medicamento é administrado por meio das microagulhas e, em seguida, o sistema é retirado da pele. Entretanto, diferente das agulhas hipodérmicas este sistema é indolor e não requer profissional especializado para sua aplicação, além de evitar o risco de inflamações e contaminação microbiológica no local (SULLIVAN, 2018).

Microagulhas expansíveis são um tipo relativamente novo de microagulha e são preparados a partir de um hidrogel reticulado e podem expandir, mas não se dissolver após a absorção do fluido intersticial. Este tipo de microagulha de hidrogel pode ser carregado de duas maneiras: uma é pré-posicionar o fármaco na base da microagulha e, após perfurar a pele, o hidrogel absorve o (FI) para se expandir, formando um canal de gel (DONNELLY *et. at.*, 2012).

3.4 TIPOS DE MATERIAIS DE MICROAGULHAS

Ao projetar uma microagulha, a finalidade é a primeira análise a ser feita. Considera-se o tipo e a dosagem do fármaco, a farmacocinética/farmacodinâmica desejada e o uso pretendido. O processo de fabricação das microagulhas varia de acordo com o *design* e o material. (DODDABALLAPUR, 2009).

Os materiais poliméricos são uma boa opção para a fabricação de microagulhas, devido às propriedades que lhe são conferidas, tais como a biocompatibilidade, e biodegradabilidade, resistência mecânica e tenacidade. Além disso, a fabricação e reprodutibilidade das microagulhas poliméricas são consideravelmente mais acessíveis em termos de custo, quando comparado aos processos de fabricação das microagulhas à base de silício (DONNELLY, 2015).

O silício tem resistência mecânica suficiente para perfurar a pele e é por isso frequentemente utilizado para a produção de microagulhas sólidas e revestidas. Porém, a utilização de silício pode causar problemas de segurança se descolar da pele e os fragmentos permanecerem no tecido (WAGHULE *et al.* 2019).

Os materiais cerâmicos como alumina, fosfato de cálcio e sulfato de cálcio apresentam excelente biocompatibilidade farmacológica, estudos têm explorado seu uso na preparação de microagulhas (WAGHULE *et al.* 2019).

Os polímeros biodegradáveis à base de celulose como a carboximetilcelulose e a metilcelulose são normalmente utilizados. Os sacarídeos estão também incluídos nos microagulhamentos promovendo a desintegração da formulação e estabilizando as biomoléculas. Quando uma microagulha dissolvente é inserida na pele, não é produzido qualquer resíduo agudo, pois dissolve-se ou desintegra-se rapidamente ao contato com o fluido cutâneo (RAPHAEL *et al.* 2016).

Nas microagulhas revestidas a superfície da microagulha sólida é revestida com uma matriz hidrossolúvel de modo que o fármaco seja liberado rapidamente na pele após a inserção das microagulhas. A formulação do revestimento deve formar uma película na superfície da microagulha e permanecer aderente durante o armazenamento e inserção na pele (LI, 2019).

3.5 VANTAGENS E LIMITAÇÕES DOS SISTEMAS DE MICROAGULHAS

As microagulhas contendo peptídeos podem ser aplicados com segurança sem induzir irritação cutânea ou efeitos secundários sistêmicos indesejáveis, apresentando um avanço técnico importante para tratamentos alternativos de dor

neuropática. Esta nova abordagem poderia potencialmente levar a uma redução no uso de analgésicos opioides e abrir oportunidades alternativas para os farmacêuticos utilizarem microagulhas contendo peptídeos para outras aplicações clínicas (SULLIVAN, 2018).

Tem-se as vantagens de que a concentração de medicamento na corrente sanguínea é constante, o que traz maior controle e segurança sobre a dosagem. Pode ser facilmente aplicado pelo paciente e facilita a adesão à terapêutica, uma vez que o adesivo pode permanecer na pele por um longo período (YOUNG, 2021).

Microagulhas podem ser autoadministráveis, indolores, e bem aceitas pelos pacientes, especialmente crianças e idosos, além de ser uma opção para pacientes que tem dificuldade ou impossibilidade de deglutir, evitam os inconvenientes e riscos da via intravenosa, elimina a variável biodisponibilidade, observada após terapia oral, os efeitos colaterais e a frequência posológica são reduzidos, o cumprimento do regime terapêutico por parte do paciente é melhorado se seguido corretamente (LI, 2019).

O uso de microagulhas para administração de fármacos apresenta desvantagem em relação a outras formas de dosagem, como por exemplo, o insumo farmacêutico ativo e os excipientes que podem induzir reações cutâneas adversas, especialmente quando a forma de dosagem tem um contato prolongado com a pele. À reação de contato cutâneo, a dermatite irritante, é o efeito adverso mais comum associado ao uso do adesivo. Para ajudar a aliviar a irritação, recomenda-se o rodízio do local de aplicação (GARG, 2020).

3.6 SEGURANÇA NO USO DE MICROAGULHAS

Tendo em conta os benefícios que estes dispositivos oferecem em comparação com métodos mais convencionais, foi então considerado avaliar a segurança das microagulhas como métodos para administração de fármacos, tornando-se uma alternativa mais viável, em comparação a outras técnicas já utilizadas (GARG, 2020).

A administração de fármacos por microagulhas é alcançada aumentando a permeabilidade da pele através de microporos. Se os microporos não forem fechados após a administração, microrganismos podem penetrar o corpo e causar infecções (XU, 2021). Entretanto, foram realizados diversos estudos que mostraram como resultados um baixo risco de impacto das microagulhas.

Perez (2018) e colaboradores, por exemplo, inseriram duas microagulhas em camundongos sem pelos uma vez por semana durante 5 semanas. Não houve nenhuma alteração significativa na aparência da pele ou na função de barreira da pele, independente da formulação do microdispositivo, densidade da agulha ou quantidade de aplicações. Portanto, não foi obtido nenhuma diferença significativa nos biomarcadores séricos de infecção, inflamação e imunidade entre os grupos experimental e controle.

As microagulhas precisam ser estéreis para evitar efeitos indesejados causados pelo ambiente externo, o que limita o processo de fabricação do dispositivo. Por exemplo, microagulhas de metal sólido podem ser esterilizadas por calor, enquanto microagulhas solúveis requerem esterilização por raios gama (XU, 2021).

A técnica possibilita ausência de perturbações gastrintestinais, que surgem na via oral, impede a ocorrência do efeito de primeira passagem do fármaco ao nível do fígado, possibilita melhor controle e monitorização da janela terapêutica do fármaco, minimizando o risco de surgimento de efeitos adversos ou níveis subterapêuticos além da facilidade em suspender o tratamento quando surgem reações adversas (YOUNG, 2021).

Existem ainda, outros sistemas desenvolvidos baseados na tecnologia de microagulhas. Como exemplo, podemos apontar um estudo do pesquisador Hoyler (2018) que em parceria com pesquisadores da Universidade de Uta, desenvolveu um dispositivo de microagulhamento formado por sensores de carboneto de tungstênio, material resistente que conduz eletricidade. Em seus experimentos, o dispositivo foi conectado ao cérebro de um paciente cuja perna foi amputada. Observou-se que os impulsos nervosos foram enviados para o membro protético, permitindo que o paciente à movimentação do membro protético através dos impulsos nervosos do cérebro. As microagulhas usadas tinham alguns milímetros de comprimento, onde penetrou no cérebro a uma profundidade onde pudessem captar as ondas elétricas. Por fim, os dados clínicos mostraram resultados positivos, incluindo a capacidade de segurar objetos e usá-los (HOYLER 2018).

3.7 PANORAMA FUTURO DO USO DE SISTEMAS DE MICROAGULHAS

Com o desenvolvimento da tecnologia de fabricação, a aplicação das

microagulhas vem crescendo e sendo estendida a muitos campos, como imunobiologia, diagnóstico de doenças e cosmetologia (BADRAN 2017). Esses dispositivos têm atraído grande atenção no campo da medicina. A fabricação e o design das microagulhas são continuamente estudados e inovados, alguns destes dispositivos já se encontram em fases de ensaio clínico (ECONOMIDOU *et. al* 2021).

Algumas doenças como: Osteoartrite, Artrite Reumatóide, Diabetes, Dermatosis Dermatológica e Câncer estão sendo alvo para o tratamento com utilização de medicações de microagulhas (ZHANG, 2022). Além disso, o uso desse dispositivo para a entrega de vacinas e no campo contraceptivo vem aumentando significativamente (ZHENG *et. al*, 2021).

Outra perspectiva é que o processo de aplicação transdérmica de fármacos tenha grande contribuição no tratamento e na prevenção de doenças crônicas. Após a aplicação, as microagulhas se dissolvem e liberam nanopartículas contendo os fármacos. A intenção é tornar ainda mais efetivo o método caracterizado como um adesivo que é colocado na pele, onde as microagulhas penetram a pele e dissolvem o material nos fluidos da própria epiderme, permitindo com que a substância seja alcançada pelas células do sistema imunológico, desencadeando resposta imunológica (GARG, 2020).

Espera-se que o mercado de adesivos transdérmicos registre um crescimento anual composto de cerca de 4,61% durante o período de previsão, com uma receita de aproximadamente US \$ 9.672,34 milhões até 2027. Estima-se que o crescimento seja incrementado pela presença de fatores-chave e infra-estruturas de saúde estabelecidas. Espera-se também que as iniciativas governamentais sejam benéficas e haja um aumento do número de parcerias de investigação para o crescimento do mercado (YOUNG, 2021).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

De acordo com a investigação desenvolvida, pode inferir-se que a ministração transdérmica de fármacos, através do sistema de microagulhas, é uma intervenção simples, segura, promissora e com resultados satisfatórios no que diz respeito à administração de fármacos, permitindo uma melhor penetração e absorção, uma vez que não sofre metabolismo de primeira passagem hepática, além de assegurar que o princípio ativo tenha maior biodisponibilidade para ter melhor ação fisiológica.

Além disso, pode substituir as agulhas e seringas hipodérmicas convencionalmente utilizadas para a administração de medicamentos por via parental. Estes sistemas podem também substituir a administração oral de medicamentos, e reduzir a instabilidade no trato gastrointestinal, irritação gástrica e metabolismo de primeira passagem.

Fatores biológicos podem afetar o sucesso da aplicação desta tecnologia, tais como a espessura do estrato córneo, que varia de pessoa para pessoa e altera a profundidade de penetração, e a influência do ambiente externo, tais como a hidratação da pele ou a produção de suor, na permeação do fármaco.

Por conseguinte, espera-se que sejam realizados novos estudos apresentando os avanços mais conhecidos no campo dos sistemas de absorção de medicamentos cutâneos, e que em breve esses dispositivos estejam no mercado, e com o aumento da sua utilização, o custo será reduzido, uma vez que como mencionado, este sistema de administração de fármacos tende expandir de maneira geral.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEVATO, MA. Sistemas Terapêuticos transdérmicos. **Act Terap Dermatol**, 2016.
- BADRAN, MM. Skin penetration enhancement by a microneedle device (Dermaroller®) in vitro: Dependency on needle size and applied formulation. **Eur J Pharm Sci**. 2009.
- BRASIL. Anvisa. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Vocabulário Controlado de Formas Farmacêuticas, Vias de Administração e Embalagens de Medicamentos, 1ª edição. Brasília: ANVISA, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Resolução nº 67, de 8 de outubro de 2007.
- BYSTROVA S.; LUTTGE, R., Micromolding for ceramic microneedle arrays. **Microelectronic Engineering**, 2017.
- CAMIRAND, A. Needle dermabrasion. **Aesthetic Plastic Surgery**, v.21, 2016.
- DODDABALLAPUR , S. Microneedling with Dermaroller. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, I 2009.
- DONNELLY, RF; SINGT, TR; GARLANT MJ; MIGALSKAa, K; KOLE, PL Microneedle Arrays for Enhanced Transdermal Drug Delivery. Adv. **Função Mate**. 2012
- DONNELLY, R. F. Microneedle Based drug delivery systems: Microfabrication, drug delivery, and safety. **Drug Deliv**, 2015.
- DU, H. Patch de microagulha de dissolução à base de ácido hialurônico carregado com metotrexato para melhorar o tratamento da psoríase. **ACS Appl Mater Interfaces**, 2019.
- ECONOMIDOU SN; UDDIN, MJ; MARQUES, MJ; DOUROUMIS, D.; SEMEAR, WT; LI H.; REID, À Um novo sistema microeletromecânico de microagulhas ocas impressas em 3D para administração transdérmica controlada e personalizada de medicamentos. **Adicionar Manuf**. 2021
- GARG, S. Combination therapy in the management of atrophic acne scars. **Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery**, 2020.
- GARLAND, MJD. Design, optimization and characterisation of polymeric microneedle arrays prepared by a novel laser-based micromoulding technique. **Pharm Res**. 2018.
- GIL, A. C. Como elaborar projetos de pesquisa. São Paulo, SP: Atlas, 2002.
- GILL, HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery. **J Control Release**, 2015.

- HARRIS, M.I.N. **Pele: do nascimento à maturidade**. São Paulo: Editora Senac São Paulo, 2016.
- HOANG, M. T.; ITA, K. B.; BAIR, D. A. Microagulhas sólidas para administração transdérmica de cloridrato de amantadina e dicloridrato de pramipexol. **Farmacêutica**, 2019.
- HOYLER R. **Micro machining brain implant needle arrays**. *Med Device Technol.*19:14-16, 2018.
- ITA, K. Entrega Transdérmica de Medicamentos com Microagulhas - Potencial e Desafios. **Farmacêutica**. 2015.
- JAMALEDIN, R.; DI NATALE, C.; ONESTO, V.; TARAGHDARI, ZB; ZARE, EN; MAKVANDI P. Progresso na Entrega de Proteína Mediada por Microagulhas. **J. Clin. Med.** 2020.
- JUN, H. Separação imediata de pontas de microagulhas da matriz de base durante a inserção na pele para administração instantânea de medicamentos. **RSC Adv** , 2018.
- LI, W. Patch de microagulha rapidamente separável para liberação sustentada de um contraceptivo. **Nat Biomed Eng**, 2019.
- PEREZ, V.P.P.; ECONOMIDOU, S.N.; LALL, G.; ZIRAUUD, C.; BOATENG, J.S.; ALEXANDER, B.D.; LAMPROUP, D.A. 3D printed microneedles for insulin skin delivery. **Int. J. Pharm.** 2018.
- RAPHAEL, A. P.; CRICHTON, M. L. FALCONER, R. J. MELIGA, S.; CHEIN, X.; FERNANDO, G. J.; HUANG, H.; KENDALL, M. A. Formulações para administração de vacinas por microprojeção/microagulhamento: estrutura, força e perfis de liberação. **J Control Release**, 2016.
- SULLIVAN, SP. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. **Nat Med**, 2018.
- TEO, A. L. Transdermal microneedles for drug delivery applications. **Materials Science and Engineering B**, 2017.
- TIBBITT, M. W.; DAHLMAN, J. E.; LANGER, R. Fronteiras emergentes na administração de medicamentos. **J Am Chem Soc**, 2016.
- WAGHULE, T.; SINGHIV, G.; DUBEY, S.; PANDEY, M.; GUPTA, G.; SINGH, M.; DUA, K. Microneedles: uma abordagem inteligente e um potencial crescente para o sistema de ministração transdérmica de medicamentos. **Biomed Pharmacother**, 2019.
- YOUNG, S. Hyaluronic acid microneedle patch for the improvement of crow ' s feet wrinkles; **Dermatologic Therapy**, 2021 .

XU, J.; XU, D.; XUAN, X.; HE, H. Advances of Microneedles in Biomedical Applications. *Molecules*; **International Journal of Molecular Sciences**, 2021.

ZHANG W, LC, Zhang LI, QIN L, LAI Y. Recent Advances of Microneedles and Their Application in Disease Treatment. **International Journal of Molecular Sciences**. 2022.

ZHENG, Z.; EGLIN, D.; ALINI, M.; RICHARD,S GR; QUIN, L.; LAI, Y. Tecnologias de bioimpressão 3D induzidas por luz visível e materiais de biotinta correspondentes para engenharia de tecidos: uma revisão. **Engenharia** 2021.