

## Artigo original | Original article

## A utilização da forma farmacêutica transdérmica como possibilidade terapêutica na medicina antroposófica

*The use of transdermal route as a therapeutic possibility in anthroposophic medicine*

Maria Cecília Serafim,<sup>1</sup> Cláudia M. S. Gobbi,<sup>2</sup> Flávio E. Milanese,<sup>1</sup> Lúcia H. Barbosa,<sup>1</sup> Marilda E. B. Milanese<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Engenheira química, mestre em físico-química de biomateriais

<sup>2</sup>Farmacêuticos antroposóficos

Endereço para correspondência: Maria Cecília Serafim mceciliaserafim@gmail.com

**Palavras-chave:** Medicamento transdérmico; medicamento antroposófico; permeação cutânea; pele; vias de administração medicamentosa.

**Key words:** Transdermal formulation; anthroposophic medication; cutaneous permeation; skin; route of drug administration.

### RESUMO

**Introdução:** Este trabalho tem por objetivo apresentar os medicamentos transdérmicos como uma opção de via de administração capaz de atuar a partir do sistema rítmico humano. **Material e métodos:** Foram estudadas formulações transdérmicas na forma de adesivo contendo medicamento antroposófico dinamizado até a oitava decimal (D8). O método utilizado foi o de permeação cutânea *in vitro*. E as amostras coletadas foram analisadas por índice de refração e cromatografia gasosa. **Resultados:** O fluxo estimado a partir das análises de permeação da glicerina foi de  $4,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}^{-1}$ , o que mostra que este sistema transdérmico é eficaz na promoção da passagem do medicamento através do estrato córneo, camada limitante da permeação cutânea. **Conclusão:** A forma transdérmica proposta é eficaz em promover a passagem do medicamento através do estrato córneo. Com base no mecanismo de permeação desta forma de apresentação, através da qual o medicamento passa pelas várias camadas constituintes da pele, é possível inferir sobre sua atuação partindo do ponto de vista antroposófico.

### ABSTRACT

**Introduction:** This article has three main purposes; the first one is to present the transdermal medications as a possible administration route which is able to act from the human rhythmic system. Another purpose is to evaluate the effectiveness of a proposed transdermal formulation. The third purpose of this article is an attempt to evaluate the action mechanisms of this administration route based on the anthroposophic point of view. **Materials and methods:** A transdermal adhesive formulation was developed specifically for anthroposophic medicines potentized up to D8 using *in vitro* cutaneous permeation tests. The samples were analyzed by refractive index and gas chromatograph. **Results:** The estimated flow rate of glycerol was  $4,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}^{-1}$ . This value indicates that this system is efficient in deliver the medicine beyond the stratum corneum. **Conclusions:** The proposed formulation is efficient in deliver the medication beyond the stratum corneum. Considering the way transdermal formulations work delivering the medication through all the layers of skin it is possible to evaluate its action based on an anthroposophic point of view.

## INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas transdérmicas são aquelas elaboradas de modo que, quando aplicadas sobre a pele íntegra, são capazes de atravessar a barreira epidérmica liberando substâncias ativas até a circulação sistêmica.<sup>1</sup>

A ideia de promover a permeação de um determinado medicamento através da pele é antiga. O manuscrito egípcio papiro de Ebers, elaborado em torno de 1550 a.C., já menciona o uso do extrato da mamona, *Ricinus communis* L., sobre a pele para tratar dores de cabeça.<sup>2</sup> Com o advento do materialismo, a ideia de que a pele seria permeável se perdeu, de forma que em 1877, Fleischer chegou a publicar um estudo científico que comprovava a partir de experimentos e avaliação crítica a total impermeabilidade deste órgão.<sup>3</sup> Essa teoria foi invalidada em 1905 quando Malkinson e Fergunson executaram o primeiro experimento comprovando a absorção percutânea em seres humanos.<sup>4</sup> Em 1975, Idson demonstrou que a epiderme seria o fator limitante à permeação, e que uma vez que a substância atravessasse o estrato córneo, a absorção sistêmica estaria garantida.<sup>5</sup>

O primeiro sistema transdérmico foi oficialmente aprovado em 1979 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) e tem o nome *Transderm Scop*. Este medicamento tem como função prevenir náusea e vômito associados a viagens, em especial as marítimas.<sup>6</sup> Desde então, esta forma de administração tem se consolidado na indústria farmacêutica, e em 2007 estimou-se a produção de um bilhão de medicamentos transdérmicos no mundo.<sup>7</sup>

Atualmente, os transdérmicos são um sistema bem aceito como uma forma de conseguir a liberação de medicamentos para o sistema circulatório através da pele, sendo utilizados na medicina convencional para tratar hipertensão, *angina pectoris*, síndrome do climatério, distúrbios de movimento, dores crônicas, dependência a nicotina, entre outros.<sup>8</sup>

Existem várias formas de elaborar medicamentos transdérmicos, estes podem se apresentar como adesivos, lipossomas,<sup>9</sup> microemulsões<sup>10</sup> e até sistemas de microagulhas.<sup>11</sup> Cada uma destas formas tem características e funções específicas que são levadas em conta no desenvolvimento da formulação.

A Tabela 1 apresenta algumas vantagens e desvantagens do uso de transdérmicos, a partir do ponto de vista da medicina convencional.<sup>12</sup>

Para que um medicamento seja considerado transdérmico é necessário que sejam feitos testes descritos nas farmacopeias vigentes.<sup>13</sup> Entre os testes solicitados, destaca-se o teste que avalia permeação cutânea *in vitro*. Esta análise permite avaliar se a formulação testada de fato é capaz de conduzir o medicamento através da epiderme até a derme de forma viável.<sup>14</sup>

A partir do que foi apresentado até agora sobre a forma de atuação dos medicamentos transdérmicos, podemos concluir em um primeiro momento que estes medicamentos têm uma atuação similar a dos injetáveis, uma vez que promovem o contato direto do medicamento com o sistema circulatório.

Na medicina antroposófica há a indicação de que o uso de injetáveis promove a atuação dos medicamentos através do sistema rítmico.<sup>15,16</sup> Existem relatos abordando a eficácia do uso de medicamentos antroposóficos na forma injetável em uma série de patologias, sendo esta uma forma de apresentação muito utilizada na terapêutica antroposófica.<sup>17</sup>

Desta forma, é válido avaliar a forma de administração transdérmica como uma alternativa possível de tratamento através do sistema rítmico, de modo ampliar as opções e a acessibilidade aos medicamentos antroposóficos.

Este artigo tem como objetivo apresentar uma formulação transdérmica elaborada para medicamentos antroposóficos dinamizados acima da oitava decimal (D8), os testes de permeação desta fórmula e ainda a estimativa de quantificação do veículo utilizado: a glicerina. Outro objetivo deste artigo é propor mecanismos de atuação dos medicamentos transdérmicos a partir do ponto de vista da medicina antroposófica.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Desenvolvimento da formulação

Existe uma série de fatores que devem ser levados em conta da formulação de um medicamento transdérmico, são eles: coeficiente de partição óleo/água do medicamento, condição de saturação termodinâmica da matriz transdérmica, solubilidade do medicamento na matriz transdérmica, utilização de promotores permeação, entre outros.<sup>18,19</sup> Neste caso específico foi desenvolvida uma formulação capaz de conter a maior quantidade possível do medicamento dinamizado de modo a maximizar a quantidade permeada. No desenvolvimento

**Tabela 1.** Vantagens e desvantagens relacionadas ao uso de medicamentos transdérmicos.

Vantagens	
Rota controlada e não invasiva de administração de medicamentos, propiciando concentração plasmática mais constante.	Pode ser aplicado pelo próprio paciente, e ainda sem dores durante a aplicação, evitando traumas associados à terapia parenteral.
Possibilidade de interromper a liberação do medicamento em casos de superdosagem, isto para adesivos e microagulhas.	Aumenta a tolerabilidade e eficácia de alguns medicamentos que ao serem administrados por via oral sofrem excessiva degradação na primeira passagem no metabolismo.
Pode aumentar a adesão do paciente em função da reduzida frequência de administração.	Rota alternativa para medicamentos que podem causar irritação gastrointestinal, ou sangramentos ao serem consumidos via oral.
Desvantagens	
Nem todas as substâncias são passíveis de administração pela via transdérmica.	A aplicação a médio e longo prazo pode causar irritação cutânea.
Em alguns casos a metabolização pelas enzimas da pele evita que o medicamento alcance a região vascularizada.	As doses de medicamentos liberadas são quantitativamente menores quando comparadas com injetáveis.

da fórmula foram priorizadas substâncias de origem natural, que compreendem 90% da composição da formulação.

A forma escolhida para esta formulação foi a de adesivo transdérmico. A Figura 1 apresenta as camadas que o compõe. A composição final foi elaborada de modo a apresentar alta concentração do medicamento, estabilidade físico-química, boa aderência à pele, alta taxa de liberação do medicamento quando em contato com a pele.

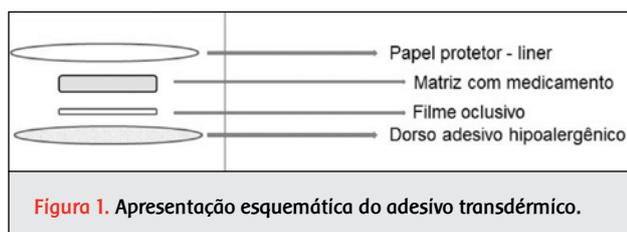


Figura 1. Apresentação esquemática do adesivo transdérmico.

Por se tratarem de medicamentos cuja dinamização já não permite que se possa quantificar os princípios ativos por métodos analíticos convencionais (cromatografia líquida ou gasosa, espectrometria de massa etc.) optou-se por fazer o teste de permeação avaliando a glicerina permeada, uma vez que esta se encontra como veículo no medicamento.

Para o teste de permeação foram preparadas seis amostras da formulação escolhida e estas foram denominadas ASD8. O medicamento utilizado nas preparações foi o *Articulatio Stannum*, do Laboratório Sirimim – Aprimoramento da Arte Farmacêutica (São Paulo), na oitava dinamização decimal. Convém ressaltar que apesar do teste ter sido efetuado com este medicamento, os resultados podem se ampliar para todos os medicamentos que estejam em dinamizações a partir de D8 uma vez que a substância avaliada foi o veículo, ou seja, a glicerina.

Foram preparadas também seis amostras da mesma formulação, porém sem a presença do medicamento e de seu veículo, glicerina. Estas foram denominadas placebo. Procedeu-se o teste de permeação cutânea *in vitro* para as 12 amostras.

O teste e permeação cutânea *in vitro* e o tratamento estatístico dos dados foi executado pela empresa Dosage Pesquisas Laboratoriais Ltda. (Campinas - SP), especializada neste tipo de análise.

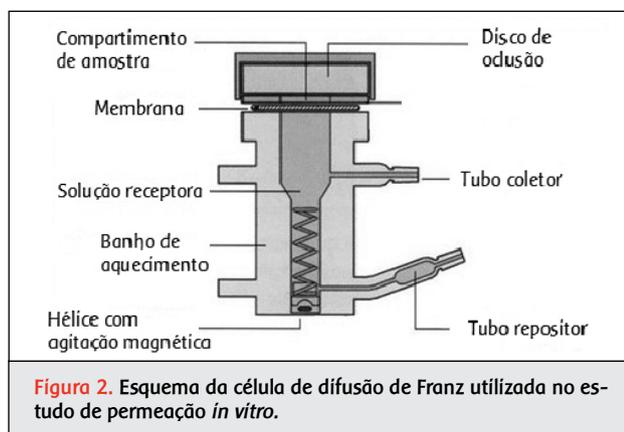


Figura 2. Esquema da célula de difusão de Franz utilizada no estudo de permeação *in vitro*.

### Teste de permeação *in vitro*

O teste de permeação foi realizado em células de difusão do tipo Franz seguindo o protocolo regulamentado.<sup>20,21</sup> A Figura 2 traz uma representação esquemática destas células.<sup>22</sup>

### Montagem da célula de Franz e condições da permeação

No dia do experimento, as peles, obtidas a partir de orelhas de porco, provenientes de matadouro devidamente fiscalizado pelo Ministério da Agricultura, foram retiradas do freezer e mantidas em temperatura ambiente por meia hora antes de dar início ao experimento. Estas peles foram devidamente preparadas seguindo as normas previamente mencionadas.<sup>20,21</sup> O banho termostático foi ligado e esperou-se que a temperatura da jaqueta de água das células atingisse 32° C. As câmaras receptoras foram preenchidas com tampão fosfato-salino com pH 7,4 contendo cloreto de potássio e fosfato de potássio solubilizados em água.

Uma vez que a glicerina se mostra altamente solúvel em soluções aquosas, estas condições experimentais garantem que todo o conteúdo da glicerina permeada seja solubilizado no volume de líquido receptor usado no estudo, caso permeie a pele.

A pele foi colocada na célula de Franz com a face dérmica voltada para a câmara receptora e deixada em contato com o líquido receptor por trinta minutos para garantir a hidratação necessária. Depois disso a formulação estudada foi posicionada sobre a pele, de modo que a área de contato fosse 1,77 cm<sup>2</sup>. Tanto as formulações placebo quanto as formulações teste (ASD8) foram aplicadas nas células de difusão de forma aleatorizada, totalizando 12 células para teste e coleta.

Após aplicação da formulação, o sistema foi fechado e foram retiradas todas as bolhas da câmara receptora. As câmaras doadoras foram vedadas de forma a fornecer uma condição oclusiva de permeação percutânea. Ao término da montagem das células, iniciou-se a contagem do tempo da permeação. O volume de líquido receptor em cada célula é de 7 ml.

### Determinação da permeação percutânea

O estudo foi conduzido durante 24 horas, sendo realizadas duas coletas de líquido receptor, nos tempos de dez e 24 horas, durante o estudo. Em cada coleta, foi retirado 1 ml do líquido receptor. O material coletado foi então submetido à análise por índice de refração. Esta foi a técnica escolhida, pois existe uma relação bastante linear entre o índice de refração e a concentração de glicerina em uma solução aquosa.<sup>23</sup>

### Análise estatística

Para cada amostra coletada foram feitas três medidas de índice de refração. Foi realizada a análise exploratória dos dados através de estatísticas descritivas. O teste t de Student para amostras independentes foi usado para comparar amostra e placebo em cada tempo. O nível de confiança considerado nas análises foi de 95%. Software usado foi o Minitab14.

### Método cromatografia gasosa

As amostras coletadas no teste de permeação cutânea *in vitro* foram encaminhadas para análise cromatográfica para que os valores de permeação pudessem ser estimados de forma mais precisa. Este método é melhor para quantificar os teores de glicerina, pois não se trata de uma medida indireta como é o caso do índice de refração, onde se estima indiretamente a concentração de glicerina a partir da medida direta do índice de refração.

As determinações foram realizadas por cromatografia a gás com detector de ionização em chama (GC-FID), GC-2010 Shimadzu, após derivatização com N-metil-N(trimetilsilil)-fluoroacetamida. Os cálculos foram realizados por padronização interna com butanotriol adicionado às amostras e aos padrões dos glicéris.

### RESULTADOS

As Tabelas 2 e 3 apresentam as médias das medidas de índice de refração feitas nas amostras ASD8 e nos placebos, respectivamente. A partir dos dados obtidos foi possível fazer a análise de variância pelo teste t de Student, para avaliar se havia diferença significativa entre os valores de glicerina permeada na amostra ASD8 e no placebo. A Tabela 4 apresenta os resultados do tratamento estatístico acima citado.

**Tabela 2.** Índice de refração indicativo da quantidade cumulativa de glicerina permeada no estudo realizado para a amostra medicamento ASD8.

Descrição	Índice de Refração					
	Tempo (h)					
	10			24		
Réplicas	1	2	3	1	2	3
Célula 1	1,3345	1,3344	1,3344	1,3349	1,3350	1,3350
Célula 4	1,3346	1,3345	1,3341	1,3350	1,3350	1,3349
Célula 5	1,3349	1,3349	1,3349	1,3350	1,3350	1,3349
Célula 8	1,3346	1,3345	1,3345	1,3348	1,3349	1,3348
Célula 10	1,3346	1,3344	1,3345	1,3345	1,3345	1,3345
Célula 11	1,3345	1,3344	1,3345	1,3350	1,3348	1,3349

**Tabela 3.** Índice de refração indicativo da quantidade cumulativa de glicerina permeada no estudo realizado para a amostra placebo.

Descrição	Índice de refração					
	Tempo (h)					
	10			24		
Réplicas	1	2	3	1	2	3
Célula 2	1,3346	1,3346	1,3346	1,3345	1,3343	1,3345
Célula 3	1,3346	1,3345	1,3345	1,3346	1,3346	1,3346
Célula 6	1,3343	1,3342	1,3342	1,3344	1,3344	1,3345
Célula 7	1,3344	1,3345	1,3345	1,3345	1,3345	1,3345
Célula 9	1,3345	1,3346	1,3344	1,3345	1,3345	1,3344
Célula 12	1,3344	1,3345	1,3344	1,3345	1,3344	1,3345

A Figura 3 apresenta o gráfico mostrando a variação do índice de refração que representa a permeação cutânea *in vitro* em função do tempo transcorrido em cada coleta. As barras mostram os valores das médias e respectivos desvios padrão, tanto para o medicamento quanto para os placebos nos diferentes tempos de coleta.

A partir dos dados obtidos foi observada diferença significativa de permeação (valor de  $P=0,003$ ) quando comparado placebo e amostras ASD8 após 24 horas de contato do produto com a pele. Esta tendência já pode ser observada nas amostras coletadas em dez horas de aplicação, embora não seja possível afirmar diferenças significativas entre placebo e amostra no tempo de dez horas. Desse modo, pode-se concluir que houve permeação cutânea da glicerina em 24 horas de estudo.

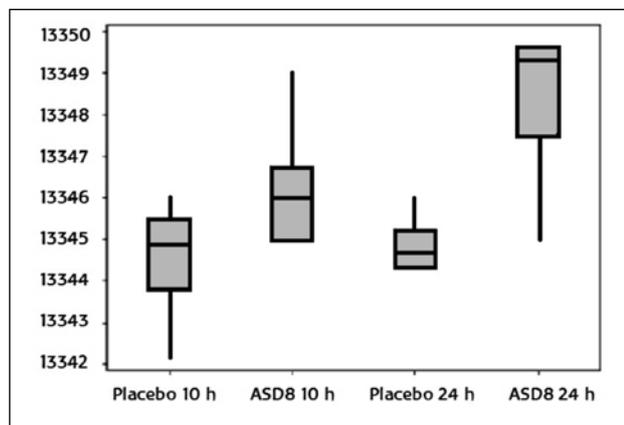
Apesar de ser uma medida bastante confiável na detecção da presença de glicerina e na sua quantificação em soluções aquosas, optou-se por uma técnica analítica que pudessem determinar mais precisamente a quantidade de glicerina permeada. A cromatografia gasosa foi o método escolhido, e os dados de concentração obtidos nas diferentes amostras ASD8 coletadas após 24 horas de testes de permeação estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 4.** Resultados obtidos a partir do tratamento estatístico dos dados.

	N	Média	Erro padrão da média	Desvio Padrão	Coefficiente de variação	Mínimo	Mediana	Máximo
Placebo 10 h	6	1,3345	0,0000512	0,000125	0,01	1,3342	1,3345	1,3346
ASD8 10 h	6	1,3346	0,0000601	0,000147	0,01	1,3345	1,3346	1,3349
Placebo 24 h	6	1,3345	0,0000255	0,0000624	0	1,3344	1,3345	1,3346
ASD8 24 h	6	1,3349	0,0000744	0,000182	0,01	1,3345	1,3349	1,335

**Tabela 5.** Resultados do teste de cromatografia.

Tempo (h)	Permeação cutânea de glicerina (mg/L)						Média (mg/L)
	Célula 1	Célula 4	Célula 5	Célula 8	Célula 10	Célula 11	
24	10,2	42,5	7,2	55,6	39,7	7,0	27,0 + 19,6

**Figura 3.** Gráfico com resultados do índice de refração para placebo e ADS8 em diferentes tempos de coleta.

A grande variação entre as medidas estão relacionadas com fatores como a variação da espessura da membrana utilizada no teste de permeação, apesar disso é possível observar na Tabela 5 acima que houve permeação da glicerina em todas as amostras avaliadas.

A partir destes dados é possível estimar a quantidade de glicerina permeada no adesivo transdérmico levando em conta a área de teste ( $1,77 \text{ cm}^2$ ) e o volume do líquido receptor (7 ml). O valor estimado de glicerol permeado em 24 horas de teste foi de  $189 \mu\text{g}$ , e o fluxo de liberação médio estimado é de  $4,45 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}^{-1}$ . É importante ressaltar que este valor se trata de uma estimativa tendo como base a média dos valores obtidos a partir da tabela acima.

Considerando um adesivo transdérmico cuja área de contato é de  $9 \text{ cm}^2$ , calcula-se que são liberados  $962 \mu\text{g}$  de glicerina em 24 horas de aplicação, valor bastante expressivo em se tratando de formulações transdérmicas. A Tabela 6 apresenta um comparativo entre algumas formas de apresentação estudadas na literatura.<sup>24</sup> Estes dados devem ser vistos com cautela uma vez que as substâncias cuja permeação foi estudada são diferentes nos estudos citados.

## DISCUSSÃO

**A atuação do medicamento transdérmico a partir do ponto de vista da medicina antroposófica – A pele do ponto de vista antroposófico**

Segundo Goethe, “para se encantar com o todo, é preciso percebê-lo na menor parte”. Ao estudarmos a pele do ponto de vista abordado na antroposofia percebemos o quanto esta afirmação se justifica.

**Tabela 6.** Comparativo entre fluxos de permeação do adesivo testado e outras formas disponíveis na literatura.

Formas transdérmicas/substância estudada	Fluxo ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}^{-1}$ )
Adesivo/glicerol	4,45
Microemulsão/cetoprofeno	1,4
PLO organogel/cetoprofeno	0,3

Segundo Magersäst e Gräflin, é possível contemplar a triplíc dinâmica da pele tanto na sua função, quanto na sua estrutura anatômica e microscópica. Na pele é possível distinguir três camadas essenciais: epiderme, derme e subcutâneo.<sup>25</sup> Jachens aprofunda esta observação e a partir destes trabalhos podemos sintetizar o seguinte: na microscopia da epiderme é possível observar duas regiões principais: o estrato córneo e a camada basal. Na camada basal predominam células epiteliais em contínua divisão e reprodução e, à medida que amadurecem perdem vitalidade e migram em um movimento do centro para a periferia, até alcançar o estrato córneo, esta região cumpre o papel de barreira protetora, neste ponto as células se encontram já completamente desvitalizadas, queratinizadas e amalgamadas por uma estrutura lipídica. Neste processo migratório contínuo observa-se na região intermediária da epiderme que as células adquirem formato hexagonal similar ao quartzo indicando uma relação entre a epiderme e os processos *Silicea*, de luz e calor. A epiderme contém numerosas terminações nervosas, que se estendem até a camada basal e são responsáveis pela percepção sensorial, além disso, sua origem embriológica é ectodérmica, assim como o sistema nervoso.<sup>26</sup>

A baixa vitalidade, característica desta camada, somada à presença de inúmeras terminações nervosas livres sugerem que a epiderme é a região da pele onde predomina a atividade neurosensorial.

Procurando por regiões na pele onde o metabolismo é mais intenso chegamos ao subcutâneo e às camadas mais profundas da derme. Glândulas sebáceas, sudoríparas, raiz dos pelos e seus folículos, é ainda a região responsável pelo crescimento das unhas, indicando uma região de intenso anabolismo. Além disso, o subcutâneo constitui uma região composta por células adiposas indiferenciadas morfológicamente e extremamente ativas no sentido de produção de calor para todo o organismo. Assim podemos observar nesta região o predomínio da atividade metabólica.

Observando a histologia da pele é possível encontrar com certa facilidade o local onde predomina a atividade rítmica. O limite superior da derme tem formato ondular, ritmado, alter-

nando côncavo e convexo, e apresenta um suprimento sanguíneo bastante efetivo, pois as papilas dérmicas aí presentes são repletas de vasos sanguíneos que vêm com sangue arterial a partir do coração e partem dali com sangue venoso. Estes vasos capilares proveem a nutrição e as substâncias para a epiderme.

Jachens menciona ainda que em um estudo mais aprofundado seria possível estudar a pele considerando aspectos como os processos planetários, os princípios sal, mercúrio e enxofre e os aspectos zodiacais.<sup>27</sup>

Além do aspecto trimembrado, Steiner observa a pele sob outro importante ponto de vista em suas conferências denominadas de *A fisiologia oculta*:

Podemos dizer, portanto, que em relação ao processo vital do homem ocorre o fato interessante de termos, na forma que delimita o exterior, por assim dizer uma expressão metafórica da atividade integral do sistema de forças atuantes no organismo. Se, todavia, a própria pele deve representar essa expressão do organismo, é de pressupor que devemos encontrar dentro dela, de certa forma, o homem como um todo.

E ele segue dizendo:

Visto que, tal como se apresenta, o homem deve ser formado de modo que a pele externa, como limite de sua forma, expresse o que ele é, então devemos encontrar na pele tudo o que pertence à organização total do homem.<sup>28</sup>

Nesta conferência, Steiner relaciona a pele com os quatro membros constituintes do ser humano. Ele menciona o fato da pele se estender por toda a superfície do corpo permeada por pequenos vasos sanguíneos, que são a expressão do eu. Por estes pequenos vasos o eu pode enviar suas forças e criar para si uma expressão da entidade humana. Além disso, ele menciona o modo como o sistema nervoso também se prolonga por toda a extensão cutânea, lado a lado com os vasos sanguíneos e que este é a expressão do corpo anímico neste caso. Por fim, ele relaciona o sistema glandular existente na pele com o corpo etérico ou vital, e ainda o processo de nutrição, o realmente substancial, com o corpo físico.

Observando a pele a partir destes pontos de vista, é possível inferir o quão interessante pode ser uma forma de apresentação que promove a interação simultânea do medicamento com todas estas instâncias do ser humano de modo prolongado e rítmico, mesmo que em escala pequena.

#### **Medicamentos transdérmicos – mecanismos de atuação**

Uma das ideias centrais em torno do conceito de transdérmicos é a de alcançar o sistema circulatório a partir de uma aplicação externa. Neste processo de permeação, o medicamento entra em contato inicialmente com a epiderme, e mais especialmente com o estrato córneo que, por ser altamente queratinizado, representa a barreira mais ativa à permeação.<sup>29</sup>

Então, se por um lado esta forma de apresentação está em direto contraste com outras formas de uso tópico como pomadas, cremes e géis (formulados para que o medicamento permaneça acumulado nas camadas mais externas da pele),<sup>6</sup> por outro lado vemos que o medicamento só alcança o seu objetivo depois de ter permeado completamente a epiderme e assim atuar de forma similar às aplicações de uso tópico convencionais.

Por exemplo, testes *in vitro* realizados para avaliar a permeação transdérmica de glicerol mostraram que, para cada 20% de substância permeada, 80% permaneceram retidas nas camadas mais externas da pele.<sup>30</sup> Estas porcentagens podem variar de medicamento a medicamento, mas esta tendência é geral para esta forma de apresentação. Observando este fato podemos concluir que, para atuar através do sistema rítmico, é necessário que ocorra inicialmente uma saturação do medicamento no âmbito neurosensorial da pele.

Ao atravessar a epiderme o medicamento entra em contato com a derme viável, estas duas camadas da pele são altamente interconectadas através de uma série de reentrâncias do tipo côncavo/convexo que formam a camada basal. Segundo Jachens, em um centímetro quadrado de pele estes vasos capilares têm um comprimento linear combinado de cerca de um metro, o que nos dá a ideia da intensa vascularização deste órgão.<sup>26</sup> Sendo assim, mesmo que aplicado em áreas relativamente pequenas, o medicamento transdérmico pode atuar intensamente junto ao sistema rítmico.

Além disso, testes *in vitro* de permeação indicam que um metabolismo significativo do medicamento pode ocorrer durante a absorção percutânea do mesmo. Estudos realizados com o ácido benzoico mostraram que 7% da substância absorvida reagiu com glicinas formando ácido hipúrico.<sup>31</sup> No estudo da permeação de benzocaína, cerca de 34% da substância absorvida foi metabolizada através da acetilação das aminas primárias.<sup>32</sup> Esses fatos indicam também uma terceira atuação do medicamento quando ministrado por via transdérmica no âmbito metabólico da pele.

Com base nestas informações, e ainda considerando a pele do ponto de vista antroposófico podemos supor que a atuação do medicamento, quando ministrado na forma transdérmica, se dá através não só do âmbito rítmico, como também dos demais polos constituintes do ser humano, o neurosensorial e o metabólico, também presentes na pele.

Outra ideia central que diz respeito ao conceito geral de transdérmicos é a liberação lenta, gradual e contínua do medicamento ao longo de um intervalo de tempo relativamente longo, quando comparado com outras formas de apresentação. Assim que é aplicado o medicamento inicia a permeação e este processo ocorre em períodos que podem ser de 12 a 48 horas ou mais, dependendo da aplicação transdérmica escolhida.<sup>33</sup> Este contato contínuo com a substância por um tempo relativamente longo é benéfico, pois mantém a concentração plasmática constante durante a aplicação. E enquanto este processo de liberação ocorre podemos imaginar que naquela

região tudo que constitui a pele, e é expressão do ser humano em sua totalidade, terá contato com o medicamento.

## CONCLUSÃO

No desenvolvimento de formulações transdérmicas muitos fatores devem ser levados em conta, de modo que o produto obtido seja eficaz em sua atuação.

Neste trabalho apresentamos um adesivo transdérmico elaborado para medicamentos dinamizados acima da oitava decimal. Foram apresentados também os testes em relação a sua eficácia de permeação com resultados satisfatórios.

Em função do aqui apresentado, observa-se que a forma de apresentação transdérmica representa uma possibilidade interessante para a administração dos medicamentos antroposóficos.

## Declaração de conflito de interesses

Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European pharmacopoeia. 7. ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Health Care; 2011.
2. Finnin B, Morgan T. Transdermal penetration enhancers: Applications, limitations, and potential. *J Pharm Sci.* 1999; 88(10): 955-8.
3. Carpentieri-Rodrigues LN, Zanluchi JM, Gregobi IH. Percutaneous absorption enhancers: mechanisms and potential. *Braz Arch Biol Technol.* 2007; 50(6): 949-61. ([www.scielo.br/pdf/babt/v50n6/06.pdf](http://www.scielo.br/pdf/babt/v50n6/06.pdf))
4. Barr M. Percutaneous absorption. *J Pharm Sci.* 1962; 51(5): 395-409.
5. Idson B. Percutaneous absorption. *J Pharm Sci.* 1975; 64(6): 901-23.
6. Ansel HC, Allen Jr LV, Popovich NG. *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems.* 7. ed. Maryland: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
7. Rockville MD. *Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations.* 27. ed. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research; 2007. ([www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf](http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf))
8. Prausnitz MR, Mitragotri S, Lange R. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nat Rev Drug Discov.* 2004; 3(2): 115-24.
9. Prausnitz MR, Lange R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol.* 2008; 26(11): 1261-8.
10. Kogan A, Garti N. Microemulsions as transdermal drug delivery vehicles. *Adv Colloid Interface Sci.* 2006; 123(126): 369-85.
11. Garland MJ, Migalska K, Mahmood TM, Singh TR, Woolfson AD, Donnelly RF. Microneedle arrays as medical devices for enhanced transdermal drug delivery. *Expert Rev Med Devices.* 2011; 8(4): 459-82.
12. Roberts MS, Cross SE, Pellett MA. Skin transport. In: Walters K. *Dermatological and transdermal formulations.* New York: Marcel Dekker; 2002. (<http://die-serie.com/Books/Dermatologic.pdf>)
13. Brain KR, Walters KA, Watkinson AC. Methods for studying percutaneous absorption. In: Walters K. *Dermatological and transdermal formulations.* New York: Marcel Dekker; 2002. (<http://die-serie.com/Books/Dermatologic.pdf>)
14. Wilkinson SC, Williams FM. The relationship between in vivo dermal penetration studies in humans and in vitro predictions using human skin. In: Bronaugh R, Maibach HI. *Percutaneous absorption.* 3. ed. New York: Marcel Dekker; 1999.
15. Steiner R. Lecture three. In: Steiner R. *The Healing Process.* New York: Anthroposophic Press; 2000.
16. Steiner R. Sexta palestra. In: Steiner R. *Curso de pedagogia curativa.* São Paulo: Federação das Escolas Waldorf no Brasil; 2005.
17. Lukyanova EM. Viscum wirksam bei immunsupprimierten Tschernobyl-Kindern. *Der Merkurstab.* 1994; 47(5): 509-10.
18. Michniak BB, El-Kattan AF. Transdermal delivery of drugs. In: Dumitriu S. *Polymeric biomaterials.* 2. ed. New York: Marcel Dekker; 2002.
19. Davis AF, Gyurik RJ, Hadgraft J, Pellett MA, Walters KA. Formulation strategies for modulating skin permeation. In: Walters K. *Dermatological and transdermal formulations.* New York: Marcel Dekker; 2002. (<http://die-serie.com/Books/Dermatologic.pdf>)
20. OECD. Guideline for the testing of chemicals. Draft guideline 117: Partition Coefficient (n-octanol/water); 1989.
21. OECD. Guideline for the testing of chemicals, Section 4. Draft guideline 428: Skin absorption: in vitro method; 2004. ([www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-428-skin-absorption-in-vitro-method\\_9789264071087-en](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/test-no-428-skin-absorption-in-vitro-method_9789264071087-en))
22. Barry BW. *Dermatological formulations, percutaneous absorption.* New York: Marcel Dekker; 1983.
23. Umlas J, O' Neill TP. Use of the refractive index to measure the adequacy of glycerol removal from previously frozen erythrocytes. *Transfusion.* 1980; 20(6): 720-4.
24. Lehman P, Raney S. In vitro percutaneous absorption of ketoprofen and testosterone: comparison of pluronic lecithin organogel vs. pentravan cream. *Int J Pharm Compd.* 2012; 16(3): 248-52.
25. Magerstädt K, Gräflin G. A pele e suas doenças. In: Husemann F, Wolff O. *A imagem do homem como base da arte médica.* São Paulo: Associação Beneficente Tobias & Associação Brasileira de Medicina Antroposófica; 1986.
26. Jachens L. *Healing the skin. Holistic approaches to treating skin conditions. A practical guide based on anthroposophic medicine.* Forest Row: Temple Lodge; 2008.
27. Jachens L. Das Wesensbild des Hautorgans aus anthroposophischer Sicht. *Der Merkurstab.* 2005(5); 58: 352-7.
28. Steiner R. Sexta conferência. In: Steiner R. *Fisiologia Oculta.* São Paulo: Antroposófica; 2003.
29. Rougier A. In vivo percutaneous absorption: A key role for stratum corneum/vehicle partitioning. In: Bronaugh RL, Maibach HI. *Percutaneous absorption.* 3. ed. New York: Marcel Dekker; 1999.
30. Taylor LJ, Lee RS, Long M, Rawlings AV, Tubek J, Whitehead L, Moss GP. Effect of occlusion on the percutaneous penetration of linoleic acid and glycerol. *Int J Pharm.* 2002; 249(1-2): 157-64.
31. Kraelig ME, Lipicky RJ, Bronaugh RL. Metabolism of benzocaine during percutaneous absorption in the hairless guinea pig: acetylbenzocaine formation and activity. *Skin Pharmacol.* 1996; 9(3): 221-30.
32. Boehnlein J, Sakr A, Lichtin JL, Bronaugh RL. Characterization of esterase and alcohol dehydrogenase activity in skin. Metabolism of retinyl palmitate to retinol (vitamin A) during percutaneous absorption. *Pharm Res.* 1994; 11(8): 1155-9.
33. Carvalho AL. Cinética de difusão in vitro e atividade in vivo de preparações magistrais de cetoprofeno [dissertação]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2007.

Avaliação: Editor e dois revisores do conselho editorial  
Recebido em 12/04/2013  
Aceito em 29/11/2013