

Microagulhas: estado da arte e aplicações médicas

Thaiene Avila Reis, Lívia Cristina Lira de Sá Barreto, Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho, Taís Gratieri e Guilherme Martins Gelfuso

DOI - 10.14242/2236-5117.2015v51n2a262p159

RESUMO

A administração transdérmica de fármacos acarreta numerosas vantagens em comparação com as vias oral e parenteral. Além de ser via não invasiva, observa-se baixa variabilidade de absorção de fármacos entre pacientes quando da aplicação transdérmica uma vez que o metabolismo cutâneo é significativamente menor que o gastrointestinal. A via transdérmica é também de interesse especial para a administração de vacinas, devido às particularidades do sistema imunitário na pele. Apesar do grande potencial terapêutico, a utilização dessa via está limitada pela baixa permeação de moléculas através do estrato córneo, camada mais externa da pele, que funciona como uma barreira, bloqueando o transporte de fármacos através do tecido subcutâneo. Como alternativa para suplantear essa dificuldade, agulhas em escala micrométrica – as microagulhas – vêm sendo desenvolvidas para transpor o estrato córneo e viabilizar o uso da via transdérmica em diferentes terapias. Esta revisão bibliográfica tem como objetivo fornecer uma visão atualizada do estado que envolve microagulhas e mostra seu uso no campo da medicina e da cosmiaatria. Exploram-se os quatro principais tipos de microagulhas (sólidas, sólidas revestidas, dissolvíveis ou ocas), com abordagem em suas diferenças técnicas e aplicações específicas

Palavras-chave. Microagulhas; sistema de liberação transdérmica; estrato córneo; método não-invasivo.

ABSTRACT

Microneedles: state of the art and medical applications

Transdermal drug delivery has many advantages over the oral and parenteral routes. It is a non-invasive route,

Thaiene Avila Reis - química, doutoranda. Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF

Lívia Cristina Lira de Sá Barreto - farmacêutica, doutora, professora adjunta. Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília. Ceilândia, DF

Marcílio Sérgio Soares da Cunha-Filho - farmacêutico, doutor, professor adjunto. Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF

Taís Gratieri - farmacêutica, doutora, professora adjunta. Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF

Guilherme Martins Gelfuso - farmacêutico, doutor, professor adjunto. Laboratório de Tecnologia de Medicamentos, Alimentos e Cosméticos (LTMAC), Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Brasília, DF



Correspondência: Prof. Dr. Guilherme Martins Gelfuso. Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, s/n. CEP 70910-900. Brasília, DF, Brasil. Telefone: +55 61 31071842

Internet: gmelfuso@unb.br

Conflitos de interesse: Não há potenciais conflitos a declarar

in which the skin's metabolism is significantly lower and there is low variability among patients. The transdermal route is also of special interest with regard to the administration of vaccines due to the particularities of the immune system in the skin. Despite its great therapeutic potential, this route is used with limitations because of the low diffusion of molecules across the stratum corneum, the outermost layer of the epidermis responsible for the barrier function. Micrometer-scale needles, also known as microneedles, have been developed to rupture the stratum corneum and facilitate the use of the transdermal route in different therapies. This literature review aims at updating the state of the art of microneedle technology, showing how they are used in medicine and cosmiaatria. The four main types of microneedles (solid, solid coated, dissolving or hollow, their specific

applications, and different techniques to use them are described.

Key words. *Microneedle; transdermal delivery systems; stratum corneum; non-invasive method.*

INTRODUÇÃO

A pele representa importante via para administração de medicamentos, uma vez que é de fácil acesso e é dotada de grande extensão. Ela apresenta atividade metabólica significativamente menor que a observada após a administração oral de fármacos, o que reduz a variabilidade de absorção entre pacientes.¹ A administração não invasiva através da pele minimiza os riscos de infecções e as dores locais. Possibilita ainda a autoaplicação de medicamentos, o que dispensa a necessidade de profissional capacitado para esse fim.²

Apesar do grande potencial, a permeação de fármacos através da pele (figura 1)³ é limitada a fármacos potentes, com baixo peso molecular e lipossolubilidade intermediária, que são capazes de atravessar a camada mais externa da epiderme – o estrato córneo. Essa camada, formada por células mortas queratinizadas, envoltas por uma matriz lipídica e com espessura que pode variar de 5 µm a 15 µm, funciona como uma barreira ao transporte de fármacos. Em condições fisiológicas normais, o estrato córneo

é responsável não apenas por impedir a permeação de moléculas e micro-organismos, como também por evitar a perda de água pelo organismo.⁴

A fim de transpor o estrato córneo e viabilizar a aplicação transdérmica de medicamentos, várias estratégias vêm sendo empregadas, como laser ou termoablação,⁵ eletroporação,⁶ radiofrequência,⁷ ultrassom (sonoforese),⁸ gás de alta pressão ou microporação líquida,⁵ corrente elétrica fraca e constante (iontoforese)⁹ e microagulhas (MA).¹⁰

MICROAGULHAS PARA APLICAÇÃO TRANSDÉRMICA DE MEDICAMENTOS

As microagulhas têm diâmetro externo inferior a 300 µm e comprimento que varia de 50 µm a 900 µm, dimensões suficientes para que sejam capazes de penetrar e abrir pequenos orifícios somente nas camadas que compreendem o estrato córneo e a epiderme viável da pele,¹¹ sem atingir as terminações nervosas que estão localizadas na derme. A perfuração do estrato córneo possibilita a liberação, na epiderme viável, das moléculas ativas que atingem a derme e os capilares sanguíneos por difusão. Com exceção de tratamentos estéticos, em que microagulhas maiores que 1.000 µm são utilizadas, o sistema é completamente indolor ao paciente.

A aplicação de microagulhas permite a administração de moléculas de elevado peso molecular de maneira minimamente invasiva e muito segura.¹² A cicatrização dos orifícios diminutos feitos nas camadas superficiais da pele é mais rápida do que quando utilizadas agulhas hipodérmicas e, dessa forma, evitam-se infecções microbianas.¹³ Áreas específicas da pele podem ser selecionadas para a aplicação das microagulhas, direcionando e controlando a liberação do fármaco para o sítio de ação desejado por longos períodos. Esse efeito é conseguido, por exemplo, pelo uso de formulações que contêm nanopartículas.¹⁴ Outra vantagem da utilização das microagulhas é o manuseio dos dispositivos sem o auxílio de terceiros¹⁵ que, aliado ao fato de a técnica ser indolor, propicia grande aceitação por parte dos pacientes, especialmente crianças.¹⁶

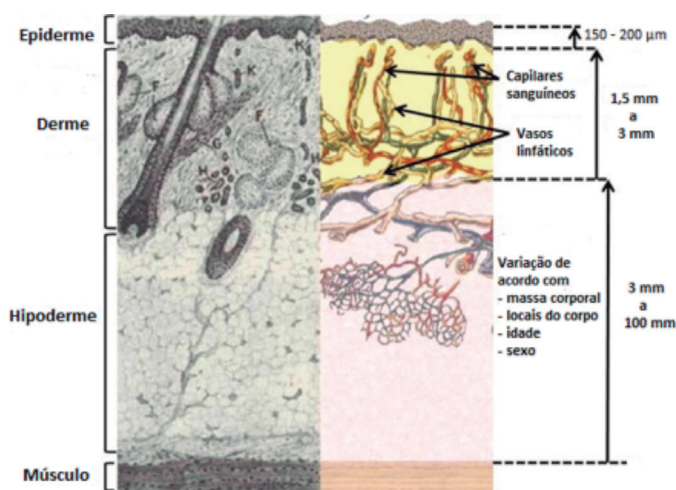


Figura 1. Anatomia da pele. A espessura da pele foi medida em 20 MHz com ultrassom em locais do corpo usuais para aplicação de vacina. Adaptado de Lambert e cols.3 com permissão da Elsevier.

A utilização de microagulhas, no entanto, apresenta desvantagens, como a relativa imprecisão da dose, comparando-se com as agulhas hipodérmicas, e a necessidade de manuseio cuidadoso, devendo a aplicação das microagulhas sobre a pele ser feita respeitando-se a angulação correta. Fatores biológicos também podem interferir no sucesso de uso dessa tecnologia, como a variação da espessura do estrato córneo entre indivíduos, que altera a profundidade de penetração das microagulhas, e a influência do meio externo, como hidratação da pele ou produção de suor, na permeação de fármacos.⁷

As microagulhas podem ser produzidas com uso de metais,¹⁷ silicões,¹⁸ açúcares solúveis,¹⁹ polímeros biodegradáveis,¹¹ assim como vidro e cerâmicas.²⁰ Entre as técnicas utilizadas em sua fabricação, destacam-se a micromodelagem,²¹ o corte a laser,²² a litografia²³ e a corrosão úmida e seca.²⁴ Existem diversos dispositivos no mercado acoplados às microagulhas que possibilitam sua utilização na

forma de adesivos (*patches*), canetas ou rolos.²⁵

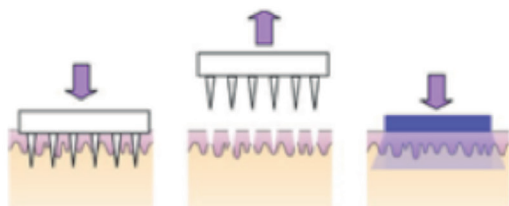
De acordo com suas características funcionais, as microagulhas podem ser classificadas em quatro grandes grupos: (i) microagulhas sólidas, (ii) microagulhas revestidas, (iii) microagulhas dissolvíveis e (iv) microagulhas ocas. O princípio de aplicação de cada uma delas encontra-se esquematizado na figura 2.4

Tipos de microagulhas e suas principais aplicações médicas

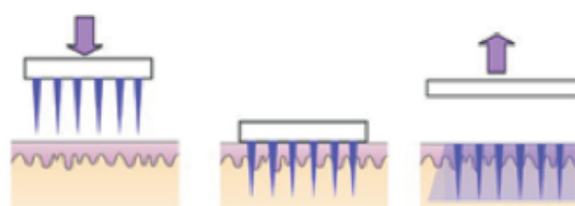
a) Microagulhas sólidas

As microagulhas sólidas são utilizadas para criar microporos no estrato córneo e na epiderme viável, o que possibilita a posterior liberação de fármacos através desses poros²⁶ (figura 2i). Assim, após a perfuração da pele com tais agulhas, é aplicado um adesivo transdérmico ou uma formulação,

(i) Microagulhas Sólidas



(iii) Microagulhas Dissolvíveis



(ii) Microagulhas Revestidas



(iv) Microagulhas Ocas

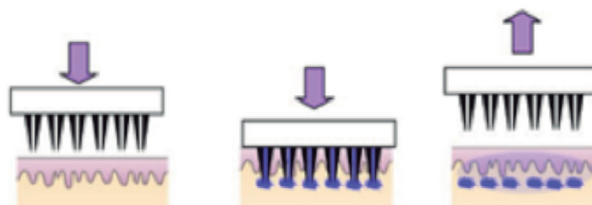


Figura 2. Esquematização do funcionamento de microagulhas: (i) microagulhas sólidas – são removidas intactas após perfurar a epiderme e, posteriormente, o fármaco é aplicado; (ii) microagulhas revestidas – o revestimento contendo o fármaco fica retido na epiderme após remoção do dispositivo; (iii) microagulhas dissolvíveis – as agulhas são formadas pela solução que sustenta o fármaco, perfuram a epiderme e se dissolvem no local de aplicação; (iv) microagulhas ocas – penetram a epiderme, a solução com fármaco é injetada e elas são retiradas. Adaptado de Arora e cols. 5 com permissão da Elsevier.



Figura 3. Produtos contendo microagulhas já patenteados e disponíveis comercialmente: (A) rolo com microagulhas sólidas para o pré-tratamento clínico, (B) aplicador reutilizável com microagulhas inseridas em adesivo, (C) adesivo contendo microagulhas dissolvíveis e (D) microagulhas ocas para liberação intradérmica de sais e proteínas.

que pode ser líquida ou semissólida, sobre o local microporado. Essa técnica de pré-tratamento com microagulhas sólidas é habitualmente utilizada, tanto para a administração de fármacos com alto peso molecular²⁷ já que moléculas muito grandes não conseguem atravessar o estrato córneo intacto – quanto para moléculas de baixo peso molecular,²⁶ principalmente quando se necessita de grande quantidade de fármaco no local, como é o caso de fármacos de baixa potência.

Vários dispositivos que dispõem de microagulhas sólidas estão disponíveis comercialmente. O modelo mais comum é composto de um rolo com tambor rotativo, que contém as microagulhas fixadas à sua superfície. Esse rolo é formado por vários discos, conectados pelas superfícies laterais a um cabo.^{28,29}

A empresa M.T.O. Importadora e Distribuidora Ltda. fez o registro, em 2011, de oito tipos de rolos comercializados com o nome de Microagulhas Dr. Roller (figura 3A). Todos os rolos e cabos são feitos de polietileno, e as agulhas são de aço inoxidável,

esterilizadas por raios gama. A diferença entre esses oito diferentes dispositivos na forma de rolos está na densidade de microagulhas por rolo, variando de 72 a 192, e no comprimento das agulhas, que varia de 0,25 mm a 2,5 mm.³⁰

Existe também no mercado rolos de microagulhas substituíveis, o que favorece mais economia e higiene a cada aplicação. Nesse caso, os rolos acompanham folhas com as microagulhas sólidas inseridas nelas, e essas folhas devem ser acopladas ao tambor principal antes de cada aplicação do dispositivo sobre a pele.³¹

b) Microagulhas revestidas

As microagulhas revestidas são compostas de materiais inertes e são revestidas com preparações de diferentes fármacos. Depois da pressão exercida sobre o estrato córneo para aplicação desse dispositivo, o material incorporado às agulhas é liberado na pele e elas são retiradas intactas após determinado período (figura 2ii).

A técnica de revestimento das microagulhas vem sendo amplamente estudada para liberação de macromoléculas,³² muitas delas empregadas para vacinação.^{33,34} Além disso, vários estudos mostram a utilidade das microagulhas revestidas com fármacos de baixo peso molecular.³⁵

Zhang e colaboradores³⁵ realizaram estudos in vivo com os adesivos medicamentosos contendo microagulhas revestidas, desenvolvidos pela 3M Drug Delivery Systems (St. Paul, MN). Os adesivos, com área de 5 cm², foram compostos de microagulhas produzidas com polímero cristalino clínico de grau médio, revestidas com formulações de lidocaína e prilocaína, clonidina, guanfacina e aplaconidina. Demonstrou-se que as formulações contendo 0,3 % de clonidina associadas à lidocaína mantiveram as concentrações de lidocaína na pele acima do nível terapêutico estimado (100 ng/mg), com prolongamento do efeito anestésico esperado, sem provocar nenhum tipo de irritação à pele.

Recentemente, Chong e colaboradores³² analisaram os efeitos do uso de microagulhas de aço inoxidável de 700 µm de comprimento, revestidas com uma formulação líquida, com ácidos nucleicos sintéticos de pequena interferência (siRNA) para liberação na pele de camundongos. A funcionalidade dos siRNA para o tratamento de doenças genéticas degenerativas, hiperproliferativas ou malignas, causadas pela expressão de um gene aberrante, foi demonstrada anteriormente,³⁶ mas até então o desafio foi encontrar uma eficiente maneira de administrá-los de modo não invasiva. Por meio de marcação por fluorescência, imagens comparativas entre a pele tratada com as microagulhas e a não tratada comprovaram a capacidade desse sistema em liberar siRNA para as camadas mais profundas da pele, inibindo a proteína transgênica utilizada nos ensaios. Estudos em seres humanos estão em fase de planejamento.³²

O dispositivo de liberação transdérmica ZP-PTH (figura 3B), criado por Glencross e Foley³⁷ – pesquisadores da empresa privada biofarmacêutica Zosano Pharma Inc. – é composto de microagulhas de titânio, inseridas em um adesivo acompanhado de aplicador reutilizável, para a liberação de

peptídeos, proteínas, vacinas e moléculas de baixo peso molecular. Atualmente, esse dispositivo está em estudos clínicos de fase 3, para o tratamento da osteoporose.³⁸

c) Microagulhas dissolvíveis

As microagulhas dissolvíveis ou biodegradáveis (figura 2 iii), assim como as revestidas, descritas anteriormente, são impregnadas com uma formulação contendo um fármaco ou biofármaco. A principal diferença está nos materiais utilizados, que são dissolvíveis ou biodegradáveis pelos fluidos intersticiais, o que permite as microagulhas, após sua inserção, permanecerem na pele até se desfazerem, não sendo necessária sua retirada. Assim, há semelhança muito grande entre esses dispositivos e os adesivos transdérmicos convencionais, quanto ao modo de uso. Por eliminar o risco de infecções e irritações locais em casos de quebras e retiradas incompletas das microagulhas, muitos estudos recentes estão sendo realizados com esse tipo de microagulhas.

Garland e colaboradores (2012) avaliaram a influência do comprimento e da densidade das microagulhas elaboradas com copolímero de metilviniléter e anidrido maleico para administração de moléculas de baixo peso molecular através da pele. O estudo mostrou que a utilização de microagulhas com comprimento de 600 µm, presentes em um adesivo contendo 361 microagulhas/cm², resultou em maior distribuição transdérmica de insulina bovina e da proteína albumina, do soro do leite bovino.³⁹

Os adesivos com microagulhas poliméricas dissolúveis estão sendo muito estudados para vacinação contra gripe,^{40,41} originando resultados mais eficazes do que as injeções intramusculares.⁴² No entanto, estudos de estabilidade mostraram que o processo de cristalização e separação de fases utilizado para a confecção de microagulhas pode provocar danos ao material antigênico, tornando-o não imunogênico, o que mostra ser ainda necessários mais estudos para o desenvolvimento de vacinas estáveis por longo prazo, utilizando-se as microagulhas revestidas.⁴³

A empresa CosMED Transdermal Durg Delivery lançou no mercado um adesivo chamado MicroHyal (figura 3C)⁴⁴, desenvolvido por Hiraishi e colaboradores.⁴⁵ O dispositivo consiste em um adesivo de microagulhas dissolvíveis, compostas de hialuronato de sódio como material base, que é uma substância presente no tecido cutâneo, o que torna as microagulhas biocompatíveis. Essas microagulhas foram avaliadas de acordo com sua força mecânica, características de dissolução, e liberação do ácido transretinoico, um metabólito ativo da vitamina A, incorporado à matriz de hialuronato. Com a inserção do adesivo sobre o estrato córneo, quase todas as microagulhas se dissolvem após uma hora e, após duas horas, quase todo ácido transretinoico é liberado na pele, com taxa de liberação superior a 90%. Os pesquisadores acreditam que esse sistema poderá facilitar o desenvolvimento de novas aplicações terapêuticas dermatológicas, além de servir como modelo para liberação cutânea de vacinas.

d) Microagulhas ocas

As microagulhas ocas são muito similares às agulhas hipodérmicas tradicionalmente utilizadas. O medicamento é injetado por meio das microagulhas e, em seguida, o sistema é retirado da pele^{46,47} (figura 2iv). A grande vantagem diferencial do uso dessas agulhas em escala micrométrica está no fato de ser um sistema indolor, que não requer profissional especializado para sua aplicação, nem condições assépticas para tal, além de evitar o risco de inflamações e contaminação microbiológica no local. Contudo, o risco de quebra e retirada incompleta desse tipo de microagulhas é maior, o que torna sua produção e seu desenvolvimento mais delicados, caso que pode encarecer o produto final.

As microagulhas ocas produzidas com diferentes materiais estão sendo pesquisadas. Por exemplo, microagulhas ocas de vidro com 860 μm de diâmetro interno já foram analisadas para liberação de pequenos volumes (de 10 μL a 35 μL) de uma formulação com nanopartículas e micropartículas diretamente na esclera ocular de cadáveres humanos, porém sem atravessá-la. O estudo mostrou que a técnica utilizada é minimamente invasiva e eficiente para a liberação de medicamentos em

solução na esclera ocular.¹⁴ De maneira semelhante, em 2011, pesquisadores obtiveram sucesso ao injetar, com o auxílio de microagulhas de silicato de boro de 800 μm de comprimento, volumes de 15 μL a 35 μL no espaço supracoroidal, utilizando-se, para estudo ex vivo, olhos de coelhos, porcos e seres humanos.⁴⁸ A utilização desse tipo de sistema em uma área tão delicada como a região ocular reduz as possibilidades de complicações posteriores ao procedimento.

Outra abordagem para as microagulhas ocas está em sua utilização na colheita de sangue para exames laboratoriais de maneira segura, o que minimiza as possíveis dores no paciente.⁹ Li e colaboradores, em 2013, produziram, por meio de técnicas litográficas e de corte a laser, microagulhas de níquel com 1.800 mm de comprimento, diâmetro interno de 60 μm , diâmetro externo de 120 μm e ângulo de bisel de 15°, dimensões suficientes para que elas alcançassem os vasos sanguíneos e suficientemente nítidas para evitar o contato com terminações nervosas. Essas microagulhas ocas mostraram-se capazes de penetrar a pele de camundongos vivos com facilidade e de extrair da artéria da cauda deles 20 μL de sangue.⁵⁰

As microagulhas ocas também têm sido estudadas com sucesso na aplicação de insulina em pacientes diabéticos.⁵¹ Em 2005, Davis e colaboradores produziram uma matriz polimérica de polietileno, contendo microagulhas com 500 μm de comprimento e 75 μm de diâmetro de ponta. A administração de insulina em ratos por meio dessas microagulhas ocas resultou em níveis satisfatórios de insulina no plasma sanguíneo (pico de concentração de 0,43 ng/mL).⁵² Em 2009, Gupta e colaboradores realizaram testes clínicos em dois enfermos com diabetes do tipo 1. Os resultados mostraram que a inserção de microagulhas ocas na pele à profundidade de 1 mm levou à rápida absorção da insulina e à redução dos níveis de glicose. Além disso, a liberação de insulina, seguida do consumo de uma refeição padronizada, revelou que as microagulhas foram eficazes na redução das concentrações de glicose pós-refeição. Os autores do estudo relataram que os pacientes não se referiram às sensações de dor, nem foram relatados casos de eventos adversos

durante o período experimental, o que mostrou se tratar de uma técnica segura e indolor.⁵³

A empresa 3M Drug Delivery Systems comercializa um dispositivo denominado 3M Hollow Microstructured Transdermal System (hMTS) (figura 3D),⁵⁴ composto de dezoito microagulhas ocas/cm² com 950 µm de comprimento. O dispositivo é capaz de promover liberação intradérmica de pequenas moléculas de sais e proteínas à taxa de 300 µL/minuto, à profundidade de 250 µm a 600 µm abaixo da superfície do estrato córneo. Após a retirada do dispositivo da pele, observou-se que pequenas manchas vermelhas surgiram, mas desapareceram até dez minutos seguintes à realização do teste.

Por fim, as microagulhas ocas têm sido muito usadas para vacinação. Tornam-se mais eficazes por deixarem os poros expostos por menos tempo – o que evita invasão por micro-organismos –, com baixo custo de produção, e proveem imunidade mais eficaz.⁵⁵

APLICAÇÃO DAS MICROAGULHAS EM PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Avanços na cosmiaatria e na dermatologia têm sido logrados com o uso de novas técnicas e ou combinações de técnicas existentes, impulsionados pela crescente preocupação com a aparência e a estética, principalmente no Brasil, um dos países líderes na realização de cirurgias plásticas e tratamentos estéticos.

A toxina botulínica A, conhecida popularmente como botox, uma potente neurotoxina indicada dermatologicamente para a diminuição de rugas e marcas de expressão e usada para tratamento de hiperidrose,⁵⁶ tem sido utilizada em clínicas estéticas, substituindo-se o uso das agulhas hipodérmicas habituais (comumente de calibre 31) por microagulhas. Esses dispositivos conseguem fazer a solução da toxina ser difundida mais homogeneamente pela pele e possibilitam reduzir o número total de injeções, além de ser procedimento indolor. Esse ganho em eficácia e conforto com o uso das microagulhas aumentam a satisfação dos

pacientes que se submetem ao procedimento.⁵⁷

Em 2008, os pesquisadores Lee e Hong desenvolveram um sistema terapêutico com microagulhas, que estimula a produção de colágeno no tratamento de sinais de envelhecimento da pele. Verificaram que apenas 0,3% de nutrientes como vitamina C e peptídeos, essenciais para a formação do colágeno, atravessam a barreira do estrato córneo quando são espalhados sobre a pele. A aplicação do rolo (figura 2) com microagulhas produzem microcanais e estimulam a pele a se reestruturar, produzindo colágeno naturalmente. O rolo com microagulhas desenvolvido foi testado pelo Laboratório Clínico de Resolução (Los Angeles, Estados Unidos) e já é utilizado para uso pessoal, médico e clínico.⁵⁸ As vantagens dessa terapia são a diminuição da dor, quando comparada a outros tratamentos, a ausência de cicatrizes após a utilização, o estímulo feito na pele de maneira uniforme e a durabilidade do produto com opção de troca das microagulhas, utilizando-se o mesmo rolo.⁵⁹

OUTROS SISTEMAS AVANÇADOS DESENVOLVIDOS A PARTIR DAS MICROAGULHAS

Baseados na tecnologia de microagulhas, novos dispositivos para usos mais específicos vêm sendo desenvolvidos e patenteados. Em 2011, por exemplo, Mousolis e colaboradores desenvolveram um protótipo com dimensões de 14 mm por 14 mm por 8 mm para aplicação de fármacos. O protótipo consiste em camadas sobrepostas de polidimetilsiloxano sobre um substrato de silício, contendo uma plataforma de microagulhas em uma das faces. Ao tocar o dispositivo com o dedo, pressionando-se a face que contém as microagulhas contra a pele, um líquido com baixo ponto de ebulição evapora, com produção de pressão suficiente para forçar a saída do medicamento, que se encontra acondicionado entre as camadas de polidimetilsiloxano. Esse medicamento, então, penetra as agulhas ocas contidas no sistema em direção à pele, por meio dos canais criados por elas no estrato córneo. O objetivo inicial no desenvolvimento desse protótipo foi promover a administração transdérmica de macromoléculas que não atravessariam o estrato córneo intacto, como é o caso da insulina. Os inventores

afirmam que o dispositivo é vantajoso, pois além de eficaz, tem baixo custo de fabricação, é seguro, descartável e opera sem baterias, com uso apenas do calor do corpo humano como força motriz para aplicação do medicamento.⁶⁰

Hoyle, pesquisador da Micro Bridge Services da Universidade de Cardiff, em parceria com pesquisadores da Universidade de Utah, desenvolveu, em 2008, microagulhas formadas por sensores de carboneto de tungstênio, material extremamente resistente que conduz eletricidade. Esse dispositivo foi aplicado ao cérebro de pacientes que tiveram pernas ou braços amputados, para enviarem impulsos nervosos a membros artificiais, de forma que esses doentes conseguissem mover os membros artificiais por meio de impulsos nervosos originados do cérebro. As microagulhas utilizadas tinham alguns milímetros de comprimento, dimensão suficiente para penetrar o cérebro em profundidade adequada à captação de ondas elétricas vindas desse órgão. Esses sinais elétricos, após serem detectados, foram ampliados, transmitidos e interpretados para produzir movimentos nos membros. Os pacientes precisam aprender como produzir a atividade mental correta para obter a resposta adequada do sistema, mas alguns dados clínicos mostram resultados positivos e eficazes, como capacidade de segurar objetos e operar um mouse de computador. Em longo prazo, pretende-se desenvolver sensores semelhantes que produzam estímulos para a coluna vertebral, auxiliando pacientes paraplégicos ou tetraplégicos na recuperação dos seus movimentos.⁶¹

CONCLUSÃO

As microagulhas apresentam-se como uma técnica inovadora e segura, que possibilita a administração transdérmica de fármacos de forma eficaz e podem substituir as agulhas e seringas hipodérmicas convencionalmente usadas para administração de medicamentos por via parenteral. Esses sistemas podem também substituir a veiculação oral de fármacos e reduzir doses e efeitos colaterais indesejados. A técnica apresenta ainda as vantagens de ser autoadministrável, indolor e ter boa aceitação pelos pacientes, especialmente crianças.

As microagulhas sólidas são utilizadas em clínicas de dermatologia e para fins estéticos, visando a facilitar penetração de ativos cosméticos na pele. A aplicação médica das microagulhas encontra ainda interfaces com outras áreas, contribuindo, por exemplo, para o desenvolvimento de sistemas que permitam a reabilitação dos movimentos de doentes paraplégicos e tetraplégicos.

Espera-se, portanto, que em poucos anos novos dispositivos com microagulhas estejam presentes no mercado e que, com a popularização do uso, seus custos sejam reduzidos.

REFERÊNCIAS

1. Gill HS, Prausnitz MR. Coated microneedles for transdermal delivery. *J Control Release*. 2007;117(2):227-37.
2. Gratieri T, Alberti I, Lapteva M, Kalia YN. Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: Using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin. *Eur J Pharm Sci*. 2013;50(5):609-22.
3. Lambert PH, Laurent PE. Intradermal vaccine delivery: will new delivery systems transform vaccine administration? *Vaccine*. 2008;26(26):3197-208.
4. Bommannan D, Potts RO, Guy RH. Examination of stratum corneum barrier function in vivo by infrared spectroscopy. *J Invest Dermatol*. 1990;95(4):403-08.
5. Arora A, Prausnitz MR, Mitragotri S. Micro-scale devices for transdermal drug delivery. *Int J Pharm*. 2008;364(2):227-36.
6. Prausnitz MR, Bose VG, Langer R, Weaver JC. Electroporation of mammalian skin: a mechanism to enhance transdermal drug delivery. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993;90(22):10504-08.
7. Birchall J, Coulman S, Anstey A, Gateley C, Sweetland H, Gershonowitz A et al. Cutaneous gene expression of plasmid DNA in excised human skin following delivery via microchannels created by radio frequency ablation. *Int J Pharm*. 2006;312(1-2):15-23.
8. Mitragotri S, Blankschtein D, Langer R. Ultrasound-mediated transdermal protein delivery. *Science*. 1995;269(5225):850-53.
9. Gratieri T, Gelfuso GM, Lopez RFV. Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos. *Quim Nova*. 2008;31(6):1490-98.
10. Prausnitz MR, Langer R. Transdermal drug delivery. *Nat Biotechnol*. 2008;26(11):1261-68.
11. Donnelly RF, Majithiya R, Singh TR, Morrow DI, Garland MJD, Demir YK et al. Design, optimization and characterisation of polymeric microneedle arrays prepared by a novel laser-based micromoulding technique. *Pharm Res*. 2011;28(1):41-57.
12. Bal SM, Caussin J, Pavel S, Bouwstra JA. In vivo assessment of safety of microneedle arrays in human skin. *Eur J Pharm Sci*. 2008;35(3):193-202.

13. Gupta J, Gill HS, Andrews SN, Prausnitz MR. Kinetics of skin resealing after insertion of microneedles in human subjects. *J Control Release*. 2011;154(2):148-55.
14. Jiang J, Moore JS, Edelhofer HF, Prausnitz MR. Intrasceral drug delivery to the eye using hollow microneedles. *Pharm Res*. 2009;26(2):395-403.
15. Gill HS, Denson DD, Burris BA, Prausnitz MR. Effect of microneedle design on pain in human volunteers. *Clin J Pain*. 2008;24(7):585-94.
16. Delgado-Charro MB, Guy RH. Effective use of transdermal drug delivery in children. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;73:63-82.
17. Doddaballapur S. Microneedling with dermaroller. *J Cutan Aesthet Surg*. 2009;2(2):110-11.
18. Li WZ, Huo MR, Zhou JP, Zhou YQ, Hao BH, Liu T et al. Super-short solid silicon microneedles for transdermal drug delivery applications. *Int J Pharm*. 2010;389(1-2):122-29.
19. Li G, Badkar A, Nema S, Kolli CS, Banga AK. In vitro transdermal delivery of therapeutic antibodies using maltose microneedles. *Int J Pharm*. 2009;368(1-2):109-15.
20. Bystrova S, Luttge R. Micromolding for ceramic microneedle arrays. *Microelectronic Engineering*. 2011;88(8):1681-84.
21. Park JH, Choi SO, Kamath R, Yoon YK, Allen MG, Prausnitz MR. Polymer particle-based micromolding to fabricate novel microstructures. *Biomed Microdevices*. 2007;9(2):223-34.
22. Aoyagi S, Izumi H, Isono Y, Fukuda M, Ogawa H. Laser fabrication of high aspect ratio thin holes on biodegradable polymer and its application to a microneedle. *Sensors and Actuators A: Physical*. 2007;139(1):293-302.
23. Perennes F, Marmiroli B, Matteucci M, Tormen M, Vaccari L, Di Fabrizio E. Sharp beveled tip hollow microneedle arrays fabricated by LIGA and 3D soft lithography with polyvinyl alcohol. *J Micromech Microeng*. 2006;16(3):473.
24. Jung P, Lee TW, Oh DJ, et al. Nickel Microneedles Fabricated by Sequential Copper and Nickel Electroless Plating and Copper Chemical Wet Etching (S&M0704). *Sensor Mater*. 2008;20(1):45.
25. Singh TR, Dunne NJ, Cunningham E, Donnelly RF. Review of patents on microneedle applicators. *Recent Pat Drug Deliv Formul*. 2011;5(1):11-23.
26. Banks SL, Pinninti RR, Gill HS, Crooks PA, Prausnitz MR, Stinchcomb AL. Flux across [corrected] microneedle-treated skin is increased by increasing charge of naltrexone and naltrexol in vitro. *Pharm Res*. 2008;25(7):1677-85.
27. Zhou CP, Liu YL, Wang HL, Zhang PX, Zhang JL. Transdermal delivery of insulin using microneedle rollers in vivo. *Int J Pharm*. 2010;392(1-2):127-33.
28. Lee MI. Disk needle roller. WO Patent 2009072711; 2009.
29. Isaacs E, Cobbleddick T. A microneedle roller. EP Patent 2286760; 2011.
30. LTDA MTOIeD. Microagulhas Dr. Roller. 2011; 05 mai 2014; Disponível em: http://www7.anvisa.gov.br/datavisa/Consulta_Produto_correlato/rconsulta_produto_detalhe.asp
31. Lee SS, Sul BJ, Han MH. Microneedle roller and stamp with replaceable microneedles. WO Patent 2010016645; 2010.
32. Chong RHE, Gonzalez-Gonzalez E, Lara MF, Speaker TJ, Contag CH, Kaspar RL et al. Gene silencing following siRNA delivery to skin via coated steel microneedles: In vitro and in vivo proof-of-concept. *J Control Release*. 2013;166(3):211-19.
33. Suh H, Shin J, Kim YC. Microneedle patches for vaccine delivery. *Clin Exp Vaccine Res*. 2014;3(1):42-49.
34. Ma Y, Tao W, Krebs SJ, Sutton WF, Haigwood NL, Gill HS. Vaccine delivery to the oral cavity using coated microneedles induces systemic and mucosal immunity. *Pharm Res*. 2014:1-11.
35. Zhang Y, Brown K, Siebenaler K, Determan A, Dohmeier D, Hansen K. Development of lidocaine-coated microneedle product for rapid, safe, and prolonged local analgesic action. *Pharm Res*. 2012;29(1):170-77.
36. Elbashir SM, Harborth J, Lendeckel W, Yalcin A, Weber K, Tuschl T. Duplexes of 21-nucleotide RNAs mediate RNA interference in cultured mammalian cells. *Nature*. 2001;411(6836):494-98.
37. Foley N, Glencross J, Inventors. Drug delivery device. 2013.
38. Pharm Z. 2010; 23 mai 2014; Disponível em: <http://www.zosanopharma.com/index.php/20091103117/Research/Research-General/Technology-Platform.html>
39. Garland MJ, Caffarel-Salvador E, Migalska K, Woolfson AD, Donnelly RF. Dissolving polymeric microneedle arrays for electrically assisted transdermal drug delivery. *J Control Release*. 2012;159(1):52-59.
40. Weldon WC, Martin MP, Zarnitsyn V, Wang B, Kautsonanos D, Skontzou I et al. Microneedle vaccination with stabilized recombinant influenza virus hemagglutinin induces improved protective immunity. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(4):647-54.
41. Kommareddy S, Baudner BC, Oh S, Kwon SY, Singh M, O'Hagan DT. Dissolvable microneedle patches for the delivery of cell-culture-derived influenza vaccine antigens. *J Pharm Sci*. 2012;101(3):1021-27.
42. Sullivan SP, Koutsonanos DG, Martin MDP, Lee JW, Zarnitsyn V, Choi SO et al. Dissolving polymer microneedle patches for influenza vaccination. *Nat Med*. 2010;16(8):915-20.
43. Choi HJ, Yoo DG, Bondy BJ, Quan FS, Compans RW, Kang SM et al. Stability of influenza vaccine coated onto microneedles. *Biomaterials*. 2012;33(14):3756-69.
44. Delivery CTD. 2008; 23 mai 2014; Disponível em: <http://www.cmocro.com/index.php>
45. Hiraishi Y, Nakagawa T, Quan Y-S, Kamiyama F, Hirobe S, Okada N et al. Performance and characteristics evaluation of a sodium hyaluronate-based microneedle patch for a transcutaneous drug delivery system. *Intl J Pharm*. 2013;441(1-2):570-79.
46. Wang PC, Wester BA, Rajaraman S, Paik SJ, Kim SH, Allen MG. Hollow polymer microneedle array fabricated by photolithography process combined with micromolding technique. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:7026-29.
47. Roxhed N, Griss P, Stemme G. Membrane-sealed hollow microneedles and related administration schemes for transdermal drug delivery. *Biomed Microdevices*. 2008;10(2):271-79.
48. Patel SR, Lin AS, Edelhofer HF, Prausnitz MR. Suprachoroidal drug delivery to the back of the eye using hollow microneedles. *Pharm Res*. 2011;28(1):166-76.
49. Mooney K, McElnay JC, Donnelly RF. Children's views on microneedle use as an alternative to blood sampling for

- patient monitoring. *Int J Pharm Pract.* 2013.
50. Li CG, Lee CY, Lee K, Jung H. An optimized hollow microneedle for minimally invasive blood extraction. *Biomed Microdevices.* 2013;15(1):17-25.
 51. Ling MH, Chen MC. Dissolving polymer microneedle patches for rapid and efficient transdermal delivery of insulin to diabetic rats. *Acta Biomater.* 2013;9(11):8952-61.
 52. Davis SP, Martanto W, Allen MG, Prausnitz MR. Hollow metal microneedles for insulin delivery to diabetic rats. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2005;52(5):909-15.
 53. Gupta J, Felner EI, Prausnitz MR. Minimally invasive insulin delivery in subjects with type 1 diabetes using hollow microneedles. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(6):329-37.
 54. Systems MDD. 3M Hollow Microstructured Transdermal System 2011.
 55. Prausnitz MR, Mikszta JA, Cormier M, Andrianov AK. Microneedle-based vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2009;333:369-93.
 56. Torrisi BM, Zarnitsyn V, Prausnitz MR, Anstey A, Gateley C, Birchall JC et al. Pocketed microneedles for rapid delivery of a liquid-state botulinum toxin A formulation into human skin. *J Control Release.* 2013;165(2):146-52.
 57. Fukamizu H, Fujiwara M, Kim T, Matsushita Y, Tokura Y. Development of a three-microneedle device for hypodermic drug delivery and clinical application. *Plast Reconstr Surg.* 2012;130(2):451-5.
 58. Donnelly RF, Singh TRR, Morrow DIJ, Woolfson AD. Microneedle-mediated transdermal and intradermal drug delivery. Wiley-Blackwell 2012.
 59. Lee J, Hong SI, Inventors. Microneedle roller. 2008.
 60. Mousoulis C, Ochoa M, Papageorgiou D, Ziaie B. A skin-contact-actuated micropump for transdermal drug delivery. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2011;58(5):1492-98.
 61. Hoyle R. Micro machining brain implant needle arrays. *Med Device Technol.* 2008;19(7):14-16, 18.