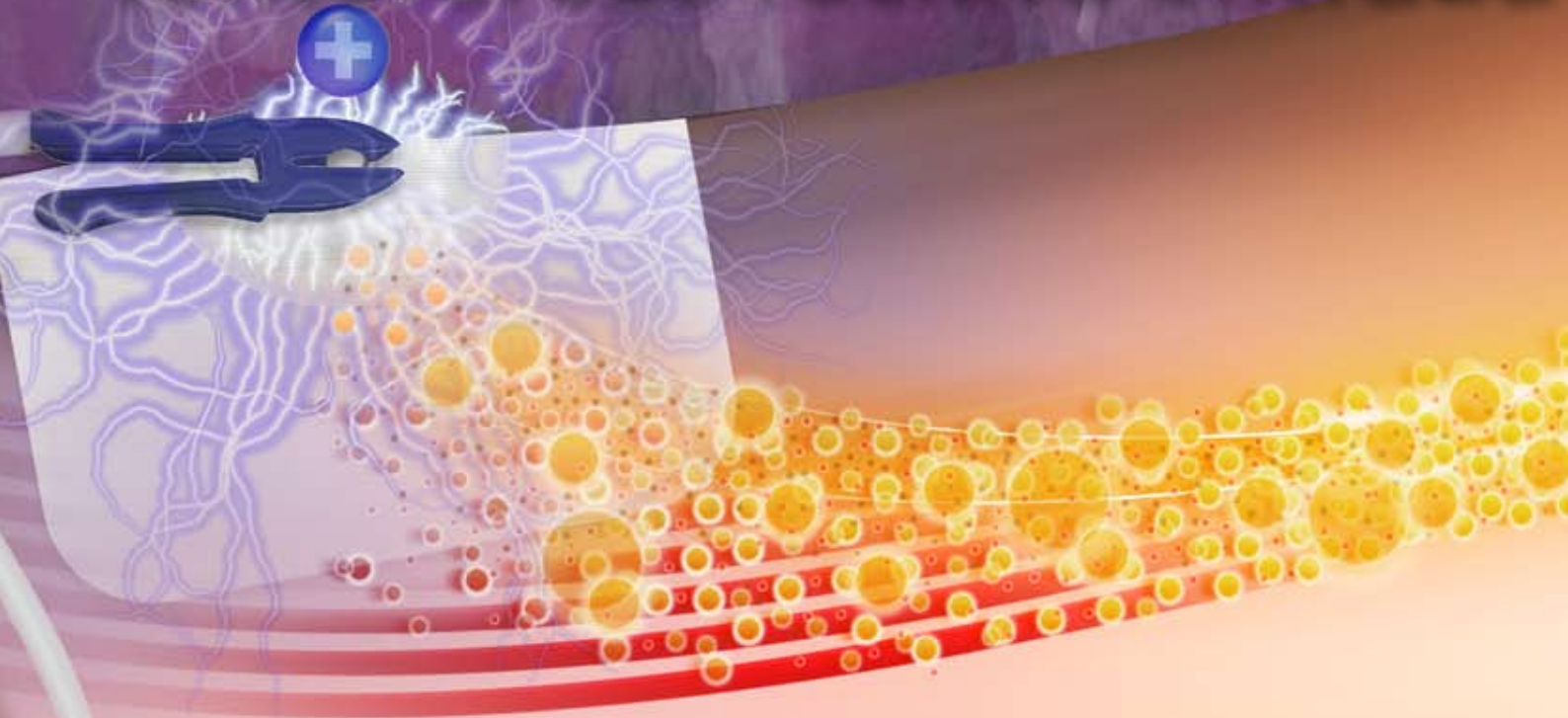


# MEDICAÇÃO DO

## Iontoforese facilita entrada



*O uso da eletricidade no tratamento de doenças é bastante antigo, mas só recentemente tem sido explorado de forma mais eficaz. Graças ao desenvolvimento da técnica conhecida como iontoforese, diferentes tipos de fármacos têm atingido alvos cada vez mais específicos no organismo, sem causar os efeitos colaterais produzidos por medicamentos administrados por via oral, entre outras vantagens. Indolor e não invasiva, a técnica baseia-se na aplicação de uma corrente elétrica de baixa intensidade para facilitar que substâncias químicas permeiem membranas biológicas e alcancem a corrente sanguínea.*

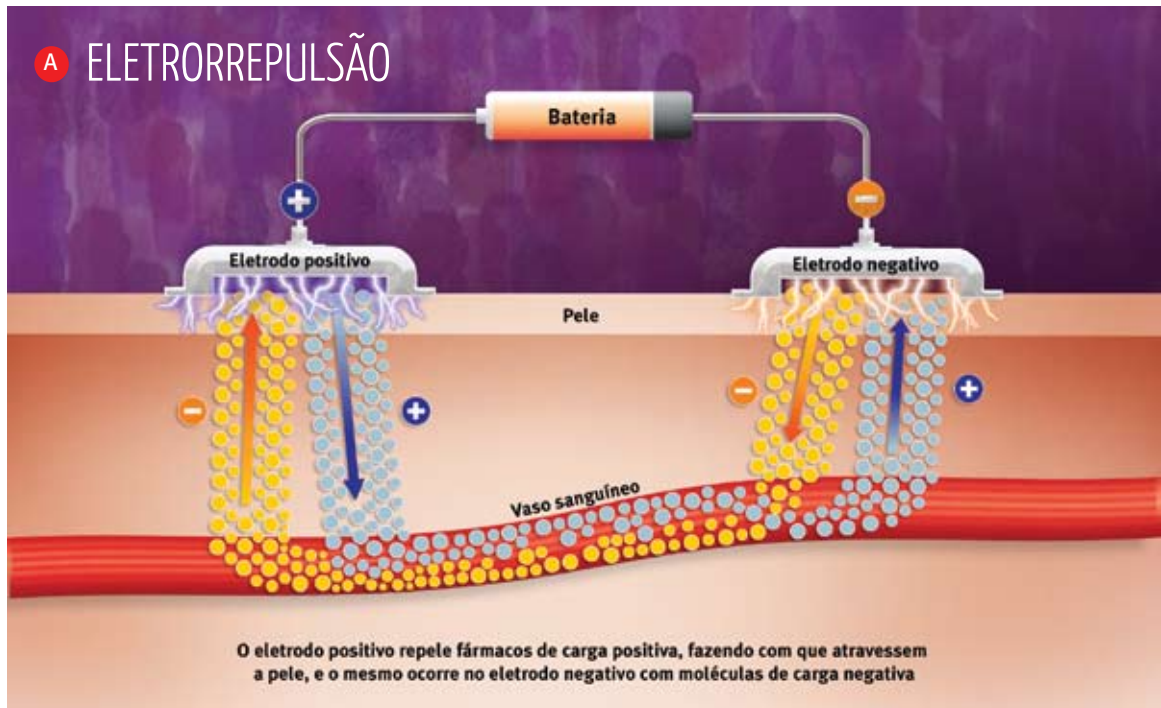
**Taís Gratieri** (doutoranda),  
**Guilherme Martins Gelfuso** (doutorando) e  
**Renata Fonseca Vianna Lopez**  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas,  
Universidade de São Paulo (campus Ribeirão Preto)

# FUTURO

## de fármaco no organismo



**É muito provável que o leitor** já tenha lido a bula de algum medicamento e se assustado com a grande quantidade de efeitos colaterais descritos: náusea, vômitos, irritação gástrica, dor de cabeça... Por que a maioria dos medicamentos pode apresentar tantos efeitos colaterais? Normalmente o medicamento é ingerido e absorvido pelo organismo, atingindo a corrente sanguínea. As moléculas do fármaco espalham-se pelo organismo, mas, como elas 'não sabem' onde é que está o problema, podem exercer sua ação em diversos locais. Por exemplo, o paciente toma um analgésico, como o conhecido ácido acetilsalicílico, para aliviar uma dor nas costas. De forma simplificada, esse medicamento age inibindo uma enzima, a ciclo-oxigenase, responsável pela produção de prostaglandinas, entre outros compostos. As prostaglandinas intervêm em vários processos, como inibição da secreção gástrica, inibição e estimulação da agregação plaquetária, regulação da transmissão nervosa, sensibilização à dor e mediação da resposta inflamatória. Assim, se por um lado se deseja reduzir as prostaglandinas para eliminar a dor nas costas, por outro elas são necessárias para impedir a secreção gástrica exagerada. A diminuição da substância pode levar ao aumento da liberação de ácido no estômago e conseqüentemente a um efeito colateral, a irritação gástrica. Não seria perfeito se as moléculas do fármaco soubessem exatamente onde está o problema no nosso corpo e fossem só até aquele local exercer sua ação? ▶



Em várias áreas da ciência vêm sendo feitas pesquisas com esse objetivo. Por exemplo, novos fármacos, que atuam em locais mais específicos, reduzindo efeitos colaterais, vêm sendo desenvolvidos a partir de modificações químicas. No entanto, o desenvolvimento de uma nova molécula, desde a sua proposta até a liberação para uso clínico, exige uma série de testes. Além de demorado, o processo é também muito caro para a indústria farmacêutica.

Muitas vezes o efeito colateral é causado não pela molécula do fármaco em si, mas por algum derivado dela produzido pelo fígado na tentativa de eliminar a molécula estranha após sua absorção. Esse mecanismo de eliminação de moléculas estranhas após absorção pelo trato gastrointestinal é denominado metabolismo de primeira passagem, que pode ser evitado com o uso de vias alternativas para ad-

ministração dos fármacos. Tomemos como exemplo o caso do paciente com dor nas costas. Para evitar a dor de estômago, ele poderia optar por passar uma pomada nas costas.

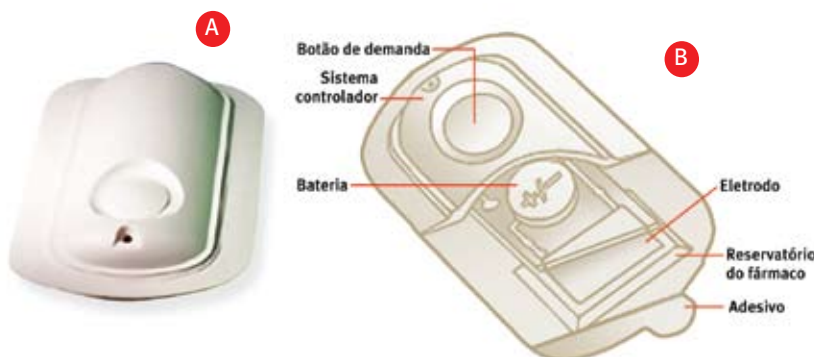
No entanto, para que um medicamento de uso tópico faça efeito, como a pomada do exemplo anterior aplicada sobre a pele, as moléculas do fármaco precisam penetrar a pele e exercer sua ação local. Vale lembrar que uma das funções da pele é proteger nosso organismo de ‘invasores’ externos, e sua camada mais externa (o estrato córneo) atua como uma barreira à penetração de fármacos.

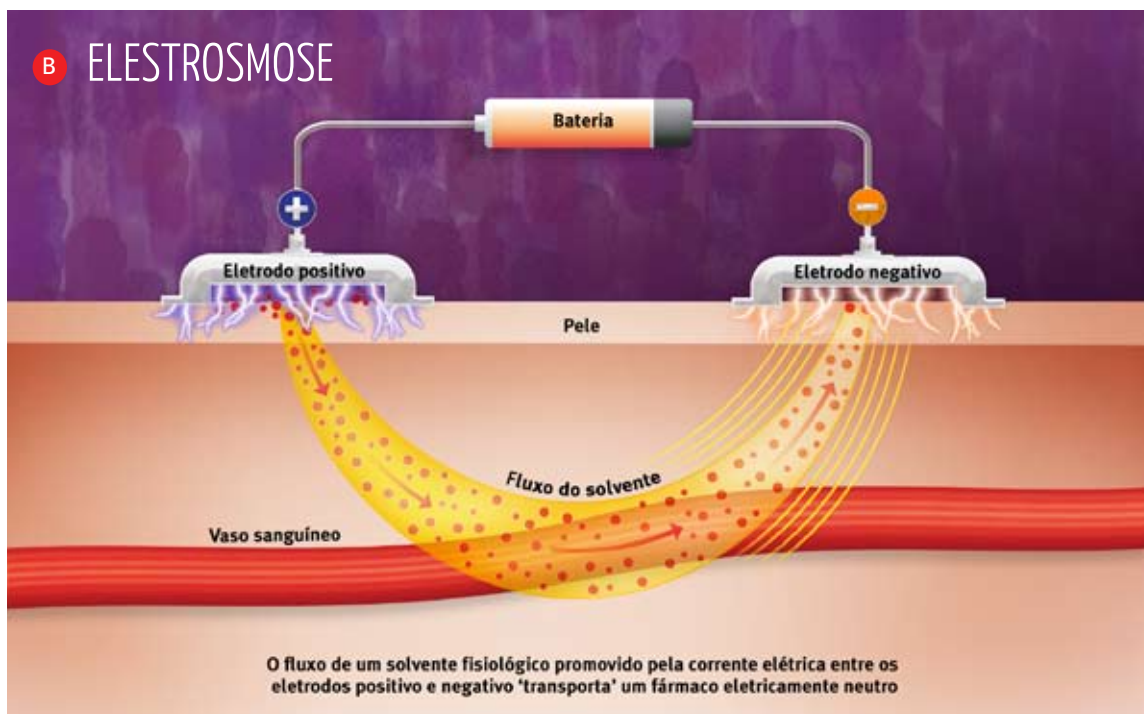
A iontoforese pode ser usada quando as moléculas de um fármaco não conseguem penetrar a pele em quantidade adequada. A técnica é indolor. Muitos pacientes relatam apenas um ‘formigamento’ no local de aplicação. O objetivo da corrente elétrica é romper o estrato córneo, de modo a formar ‘poros’ suficientemente grandes para a passagem do fármaco de interesse. Acredita-se que o tamanho desses ‘poros’ seja da ordem de nanômetros (cerca de um centésimo da espessura de um fio de cabelo).

A corrente elétrica, fornecida por uma fonte de energia ou bateria, é distribuída com o auxílio de um eletrodo positivo (ânodo) e de um eletrodo negativo (cátodo) através de uma solução eletrolítica aplicada sobre a pele. Portanto, se a molécula de um fármaco tiver carga positiva, ela entra em contato com o eletrodo positivo e, com a aplicação da corrente elétrica, é repelida pelo eletrodo e ‘forçada’ a penetrar a pele. Esse mecanismo é denominado eletrorrepulsão. Mas esse não é o único mecanismo

FONTE: ADAPTADO DE SERPOSCHI JR.

Dispositivo iontoforético miniaturizado, fechado (A) e aberto (B)





Mecanismos iontoforéticos: eletrorreulsão (A), repulsão de moléculas de cargas elétricas opostas; e eletrosmose (B), fluxo de solvente do eletrodo positivo (ânodo) para o eletrodo negativo (cátodo), em condições fisiológicas

de que se dispõe. Mesmo que uma molécula não tenha carga elétrica, sua penetração na pele pode ser facilitada pela corrente elétrica, devido ao fluxo de líquidos que é promovido do eletrodo positivo em direção ao eletrodo negativo, em condições fisiológicas. Tal mecanismo é conhecido como eletrosmose. Com o emprego da iontoforese, pode-se obter a ação local ou a ação transdérmica, ou seja, pode-se fazer com que o fármaco chegue à corrente sanguínea.

## OUTROS BENEFÍCIOS

O interesse em utilizar a pele para administração de fármacos deve-se não só à diminuição de efeitos colaterais. Há inúmeras outras vantagens. O uso da pele para esse fim evita a metabolização gástrica e de primeira passagem, tornando possível administrar doses menores do fármaco; diminui a frequência de dosagem, aumentando a adesão do paciente ao tratamento; permite o uso de fármacos de meia-vida curta (meia-vida é o tempo necessário para que o organismo elimine 50% da dose do fármaco administrada) ou de baixo índice terapêutico (cuja dose exigida pela terapia é muito próxima da dose tóxica); possibilita a remoção imediata do medicamento em caso de toxicidade.

Atualmente há dispositivos iontoforéticos miniaturizados, que são colocados na pele do mesmo modo que os tradicionais sistemas transdérmicos passivos. Eles possuem três compartimentos: reser-

vatório de fármaco, reservatório de retorno e controlador eletrônico. Quando o dispositivo é aplicado na pele, o controlador eletrônico, que contém uma bateria e um microcomputador programável, inicia a passagem de uma corrente elétrica entre os eletrodos. O fármaco é então repelido do reservatório diretamente para a pele e, em seguida, para a corrente circulatória. O reservatório de retorno contém uma solução salina para fechar o circuito elétrico.

Um leitor desavisado pode estar se perguntando: mas tudo isso só para se livrar de uma dorzinha de estômago? A resposta é não. O grande desafio nesse campo de pesquisa hoje é desenvolver sistemas de liberação efetivos para moléculas grandes ou que apresentem baixa permeação devido à reduzida capacidade de se solubilizar na pele (moléculas carregadas eletricamente, por exemplo, são muito solúveis em água e não conseguem atravessar o estrato córneo lipofílico). Muitos agentes quimioterápicos, por exemplo, utilizados em altas doses no tratamento de diversos tipos de câncer, são moléculas grandes e com cargas elétricas. Por isso, no caso de um câncer de pele, não seria suficiente passar uma pomada com o fármaco.

Os pesquisadores do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da USP de Ribeirão Preto vêm estudando o uso da iontoforese para aumentar a permeação de diversos quimioterápicos, como a doxorubicina e algumas porfirinas, na tentativa de tratar topicamente alguns tipos de câncer de pele. Os resultados obtidos são promissores.



Aplicação da técnica de iontoforese para aumentar a permeabilidade de um composto quimioterápico em um camundongo anestesiado. No Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da USP de Ribeirão Preto são feitos experimentos com o objetivo de tratar topicamente alguns tipos de câncer de pele

Mas não é só na pele que a iontoforese pode ser aplicada. Recentemente os pesquisadores daquele laboratório, do qual os autores deste artigo fazem parte, começaram a avaliar o emprego da iontoforese na córnea para tratar a ceratite fúngica, uma infecção causada por fungos que atinge principalmente a população de países quentes, como o Brasil. Os resultados obtidos *in vitro* mostram que a iontoforese aumenta em até quatro vezes a permeação do fluconazol, um antifúngico normalmente usado no tratamento dessas infecções.

A princípio pode parecer estranha a aplicação de corrente elétrica no olho. Mas estudos realizados em outros países, em humanos, indicam que, aplicando-se uma corrente elétrica de baixa intensidade, a iontoforese ocular é bem tolerada pelos pacientes. Além do mais, é usada como alternativa a métodos mais desconfortáveis, como injeções no globo ocular.

## HISTÓRIA

A aplicação da eletricidade em diferentes terapias remonta aos gregos, tendo sido explorada antes mesmo de seu descobrimento. Há relatos do médico grego Aetius (527-565) sobre a indicação de choques, utilizando-se peixe-elétrico, para o tratamento de

gota e hemorroida. O físico e médico inglês William Gilbert (1544-1603), autor da obra *De Magnete*, publicada em 1600, também se interessou pelo uso da eletricidade em tratamentos. Mas foi em 1800 que o físico italiano Alessandro Volta (1745-1827) provou que o fluxo de corrente elétrica ocorre entre dois metais semelhantes postos em contato, atribuindo a esse fenômeno a contração dos músculos da perna do sapo, observada em 1780 pelo médico italiano Luigi Galvani (1737-1798).

A aplicação de uma corrente elétrica fraca para transferir substâncias carregadas através de membranas biológicas – a iontoforese – não é uma técnica nova. Ela foi primeiramente descrita pelo médico e físico italiano Giuseppe Veratti (1707-1793) em 1748 e vem sendo modificada ao longo do tempo de acordo com a capacidade tecnológica. No final do século 19, o neurologista norte-americano William James Morton (1846-1920) escreveu um livro sobre a cataforese de íons nos tecidos, isto é, a migração de cátions de um eletrodo positivo em direção a um eletrodo de polaridade negativa. No livro ele descreve um experimento feito em seu próprio braço. Nesse experimento, grafite em pó foi colocada em contato com um eletrodo positivo, e a aplicação de uma corrente elétrica provocou o aparecimento de pequenas manchas pretas no local, que persistiram por várias semanas.

No início do século 20, o médico francês Stéphane Leduc (1853-1939) usou dois coelhos para mostrar que a iontoforese poderia ser usada para levar princípios ativos através da pele. Soluções de estricnina e de cianeto foram postas em contato com a pele dos animais, aplicando-se em seguida uma corrente elétrica. Antes da aplicação da corrente nada aconteceu aos coelhos. No entanto, após sua aplicação, o coelho que recebeu estricnina apresentou convulsões tetânicas e o outro morreu envenenado pelo cianeto.

Um grande avanço nas possibilidades de utilização da iontoforese foi possível após o desenvolvimento de microprocessadores, introduzidos no mercado em 1971 pela Intel Corporation. O avanço na tecnologia e na indústria de microeletrônicos tornou possível miniaturizar os componentes eletrônicos programáveis do dispositivo iontoforético a um custo mais baixo. Vários estudos demonstram que, por meio de microcontroladores eletrônicos programáveis, é possível obter dispositivos com complexos esquemas de administração de medicamentos. Dispositivos iontoforéticos bem desenvolvidos são capazes, por exemplo, de mimetizar a secreção fisiológica natural de um hormônio como se fossem glândulas endócrinas artificiais, liberando o fármaco de maneira pulsátil ou contínua enquanto o paciente dorme.

O hormônio luteinizante (que estimula a ovulação na mulher e a produção de testosterona no homem), por exemplo, pode ser liberado de maneira contínua para o tratamento do câncer de próstata e de maneira pulsátil para tratar a infertilidade masculina. Além disso, o controlador eletrônico pode ser acionado quando necessário. Como o fármaco só é liberado na presença de corrente elétrica, o simples desligamento do controlador levará à redução do nível plasmático da substância. Essa característica permite

que se lance mão da iontoforese na administração de analgésicos. Quando o paciente sente dor, ele ativa o dispositivo, que libera imediatamente uma grande quantidade do fármaco na corrente sanguínea.

Recentemente um dispositivo controlado pelo paciente para liberação iontoforética de fentanil (fármaco do grupo dos opioides usado no tratamento da dor) foi aprovado nos Estados Unidos e na Europa para tratamento de dor pós-operatória aguda e moderada em adultos hospitalizados. Vários estudos clínicos comprovam a equivalência terapêutica entre o uso desse dispositivo e a administração intravenosa de morfina. Essa grande versatilidade e facilidade de aplicação fazem com que o paciente siga corretamente a terapia que lhe foi prescrita, com baixo índice de desistência.

A iontoforese, técnica cada vez mais promissora, tem-se mostrado capaz de promover a entrada de moléculas polares e de grande massa molecular no organismo, aumentar a liberação de substâncias de meia-vida curta diretamente nos tecidos e permitir melhor controle no transporte de fármacos, garantindo dosagem adequada. A técnica tem sido bem aceita pelos pacientes. A incorporação de microprocessadores foi um importante avanço para garantir a administração segura e eficaz de fármacos potentes. É possível prever, para um futuro próximo, sua larga utilização tanto na liberação transdérmica quanto tópica de diferentes fármacos. ■



Uso da iontoforese para aumentar a permeabilidade de um anestésico em humanos. O eletrodo positivo é embebido em uma solução aquosa que contém o fármaco (eletrodo vermelho); o outro eletrodo, de retorno, pode ser colocado em qualquer região do corpo

#### Sugestões para leitura

- GRATIERI, T.; GELFUSO, G.M.; LOPEZ, R.F.V. 'Princípios básicos e aplicação da iontoforese na penetração cutânea de fármacos'. *Química Nova*, v. 31, p. 1.490, 2008.
- GELFUSO, G.M.; FIGUEIREDO, F.; GRATIERI, T.; LOPEZ, R.F.V. 'The effects of pH and ionic strength on topical delivery of a negatively charged porphyrin (TPPS<sub>4</sub>)'. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 97, n.10, p. 4249-4257, 2008.
- LOPEZ, R.F.; BENTLEY, M.B.; DELGADO-CHARRO, M.B.; GUY, R.H. 'Optimization of aminolevulinic acid delivery by iontophoresis'. *Journal of Controlled Release*, v. 88, n. 1, p. 65-70, 2003.