

Como citar esse artigo:

Rabelo AS, Mota LA, Pinheiro GJ. O USO DE ANTICONCEPCIONAIS EM PATCH TRANSDÉRMICOS. Anais do 24º Simpósio de TCC do Centro Universitário ICESP. 2022(24); 552- 559.

Alessandra da Silva Rabelo
Lais Alves da Mota
Guilherme Júnior Pinheiro

Resumo

Introdução: Diante da crescente busca das mulheres por métodos contraceptivos e uma tendência pelo planejamento familiar no Brasil, vê-se a necessidade de aperfeiçoar as tecnologias anticoncepcionais. Por isso, esse trabalho busca expandir e ressaltar a relevância dos adesivos transdérmicos na veiculação de medicamentos anticoncepcionais, tendo como principal objetivo incentivar pesquisadores a voltarem-se para o tema, bem como, fomentar a produção desses medicamentos na indústria. Para isso, foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativa, para permitir a formulação do pensamento crítico e entender os processos que envolvem esse processo. Foram utilizadas fontes de pesquisa de repositórios físicos e digitais gratuitos, escolhidos por ordem de relevância e atualização com o assunto. Como resultados, têm-se um compilado de informações das últimas publicações sobre o tema.

Palavras-Chave: 1. anticoncepcionais; 2.transdérmicos; 3.adesivo anticoncepcional.

Abstract

Introduction: Faced with the growing search of women for contraceptive methods and a trend towards family planning in Brazil, there is a need to improve contraceptive technologies. Therefore, this work seeks to expand and emphasize the relevance of transdermal patches in the delivery of contraceptive drugs, with the main objective of encouraging researchers to turn to the subject, as well as promoting the production of these drugs in the industry. For this, a qualitative-quantitative bibliographic review was carried out, to allow the formulation of critical thinking and to understand the processes that involve this process. Search sources from free physical and digital repositories were used, chosen in order of relevance and update with the subject. As a result, there is a compilation of information from the latest publications on the subject.

Keywords: 1. contraceptives; 2.transdermals; 3.patch; 4.contraceptive patch.

Contato: alessandra.rabelo@souicesp.com.br; lais.mota@souicesp.com.br; guilherme.pinheiro@icesp.edu.br

Introdução

A pele é um órgão que tem uma importância destacada se comparada a outros órgãos humanos. O referido órgão é o maior do corpo humano e recebe, em média, um terço da circulação sanguínea humana, com a sua extensão média de 2m² em um adulto. Por isso, os adesivos transdérmicos, que veiculam medicamentos por meio cutâneo, são uma opção que vem ganhando espaço no tratamento de inúmeras doenças, especialmente as crônicas que exigem o uso contínuo de medicação (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019).

É válido destacar que, desde o princípio da humanidade, já eram utilizadas plantas medicinais com cunho curativo diretamente na pele, sendo por meio de bandagem, aplicação, enfaixamento, entre outros métodos. Ao longo do tempo, as diversas civilizações utilizavam substâncias por meio da pele, como os egípcios, que mantinham muitos cuidados com a beleza. Identificam-se estudos mais efetivos sobre o assunto a partir de 1900, a exemplo do uso da nitroglicerina como pomada para o tratamento de angina e a ministração de nicotina via cutânea para tratamento dos adictos em cigarros (PASTORE et al., 2015).

Os adesivos transdérmicos são também conhecidos pelo termo em inglês *patch*, que significa “remendo” ou “emplastro”, e remete-se aos dispositivos colocados sobre a pele e que

permitem a entrada do medicamento na corrente sanguínea sem a necessidade da introdução por meios invasivos, como agulhas, ou ingestão, por meio de uma ação sistêmica (SAWAMURA; FRANCO, 2004).

O estudo de Wurster e Kramer (1961, apud PASTORE et al., 2015,) mediu os índices de absorção sistêmica de ésteres de salicilato aplicados por meio de uma célula de difusão primitiva e este pode ser considerado o primeiro “patch”, o precursor dos produtos comercializados atualmente. Após esse estudo, os adesivos foram vistos como uma maneira de manter constantes os níveis de medicamento na corrente sanguínea após a aplicação tópica.

Os adesivos são fabricados em material polimérico, flexível, porém disposto na forma firme e impermeável, para proteger o conteúdo que abrigam. Podem conter ativos suficientes para horas ou dias e liberam tais ativos de maneira controlada na via cutânea. A preparação contém insumos ativos, além de ser acrescida de excipientes, a exemplo dos estabilizantes, solubilizantes ou outras substâncias. Tais produtos servem para aumentar ou diminuir a taxa de absorção transdérmica, permitindo que o produto entre na corrente sanguínea com mais facilidade, além de auxiliar na quantidade e horário que a medicação entrará em contato com o corpo (SAWAMURA; FRANCO, 2004).

Os medicamentos transdérmicos são ativos manipulados em um veículo de permeação

transdérmica. Esse veículo, por sua vez, é aplicado na pele, que, por sua porosidade, permite que a substância entre em contato com a corrente sanguínea. A manipulação desses ativos permite o alcance sistêmico variado, possibilitando que o composto esteja no corpo humano por horas ou dias, a variar da permeabilidade cutânea e do alcance sistêmico do fármaco (FURLANI; SILVA; NETZ, 2012).

De acordo Dias (2013), a pele exerce a função de barreira protetora do corpo humano e, por essa razão, a administração de fármacos pelo meio cutâneo necessita de muitos estudos e avanços tecnológicos para driblar dificuldades, como a administração de substâncias que tenham um peso molecular baixo, por exemplo.

Sendo assim, no processo de manipulação desses fármacos, deve-se destacar que, além da pele e suas características, a absorção das substâncias depende das suas propriedades físico-químicas e do seu comportamento individual quando colocados no sistema farmacêutico (SILVA, 2010).

Dessa forma,

cada fármaco deve ser considerado individualmente e exige um processo de avaliação preciso na etapa de pré-formulação e estudos precisos sobre a penetração cutânea (SILVA, 2010, p. 128).

O desenvolvimento de sistemas que permitam a passagem de uma quantidade suficiente de fármaco através da pele para a corrente sanguínea em um tempo hábil é um desafio para os farmacêuticos. Nesse sentido, novos métodos de distribuição de fármacos em escala nanométrica têm sido extensivamente pesquisados. A produção de tais formulações envolve não apenas o sistema de liberação, mas também uma forma de administração adequada que permita a liberação do princípio ativo do sistema em que está inserido (SILVA, 2010, p. 124).

Por sua vez, os contraceptivos começaram a ser utilizados em grande escala nos anos 90 e, atualmente, no Brasil, estima-se que 79% das mulheres utilizam algum método contraceptivo. Isso revela uma realidade brasileira e mostra que a indústria farmacêutica deve acompanhar as demandas sociais, proporcionando sempre a qualidade de vida aos usuários (ONU, 2016).

Em 2001, a Agência Federal do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos aprovou o primeiro adesivo contraceptivo transdérmico, composto de

etinilestradiol e norelgestromina. Em 2002, o adesivo começou a ser comercializado no Brasil com o nome "EVRA". Ao estudar os produtos disponíveis no mercado, Moreira e Gerson (2021) lembra que, atualmente, outras empresas já disponibilizam os adesivos com composições distintas, mas ainda assim, a principal fórmula continua sendo a do medicamento americano.

A principal vantagem dos contraceptivos administrados via cutânea é a invariabilidade na absorção dos hormônios durante o processo de absorção, mantendo os índices na corrente sanguínea, o que não ocorre quando administrado via oral, já que a simples variação no horário da ingestão do medicamento altera a sua quantidade no corpo (LIAN; HO, 2016)

Dessa maneira, este trabalho busca revisar a bibliografia disponível sobre o tema e identificar os avanços tecnológicos que permitem o uso dos sistemas subcutâneos no mercado contraceptivo e quais as vantagens, como os sistemas de micro agulhas, desse tipo de produto para suas consumidoras.

Metodologia

O trabalho realizado foi uma revisão bibliográfica e teve como objetivo destacar os pontos importantes da literatura sobre o tema. A pesquisa usou de uma abordagem qualitativa. Foi realizada uma busca pelos principais repositórios físicos e digitais como Scielo (Scientific Eletronic Library Online), Google Acadêmico, PUBMED, entre outros, com as palavras-chave: "transdérmico", "patch", "adesivos", "medicamentos", entre outras.

A leitura realizou-se de forma interpretativa, buscando sempre destacar os principais pontos: os benefícios e malefícios do uso dos anticoncepcionais transdérmicos e as suas vantagens para o mercado farmacêutico. Após a leitura, foram discutidos os pontos relevantes de registro e o texto científico foi redigido de maneira a favorecer a compreensão do leitor, fomentando o pensamento crítico.

Referencial teórico

PATCH

Os sistemas terapêuticos transdérmicos (PATCHs) são sistemas que permitem a liberação de medicamentos pela via cutânea que conseguem manter uma liberação prolongada do fármaco, mantendo as concentrações plasmáticas constantes por um determinado período, que podem ser horas, dias ou semanas (DIAS, 2013). Para chegar no modelo atual de patches houve

um aperfeiçoamento que acompanhou o desenvolvimento da humanidade.

O trabalho de Graziottin (2006) mostra o uso de remédios tópicos em forma de enfaixamento, enfaixados, esfregados ou aplicados na pele, desde os primeiros registros escritos da humanidade, nas civilizações egípcias. O *Papiro Ebers*, um documento médico de 110 páginas de 1552 a.C., continha 800 prescrições e aproximadamente 700 medicamentos que eram utilizados também de forma dérmica (DINIZ et al., 2022). Já entre 129 e 199 d.C., o médico grego Galeno, conhecido como o Pai da Farmácia, tinha em seus livros emplastos com medicamentos fitoterápicos que, no geral, eram aplicados sobre a pele, para tratar dores ou patologias locais. Tais emplastos foram os precursores dos adesivos transdérmicos de hoje, segundo Cabral e Pita (2015). Graziottin (2006) revela que o fim do século 19 foi o mais promissor para o desenvolvimento dos emplastos, chamados de *emplastra*. Esses eram utilizados para produzir efeitos sistêmicos, como a redução de movimentos peristálticos, por exemplo.

Al Hanbali (2019) e Ramadon (2021) evidenciaram em seus estudos sobre os patches, que no século 20 houve grandes avanços no desenvolvimento do assunto. Houve a percepção de que a pele era permeável a substâncias lipossolúveis, mas, não a água. Essa descoberta se deu por conta de diversos casos de envenenamento de crianças por nitrobenzeno ou anilina, devido às roupas e sapatos tingidos. Como resultado desse desenvolvimento, em 1950 foi lançado o primeiro produto transdérmico em forma de pomada para tratamento de angina *pectoris*, chamado Nitrol® (pomada de nitroglicerina a 2%), que, por exigir uma frequência de aplicação muito intensa e se tratar de um composto extremamente gorduroso, deixou de ser utilizado, mas deu início a inúmeros estudos e novas tecnologias.

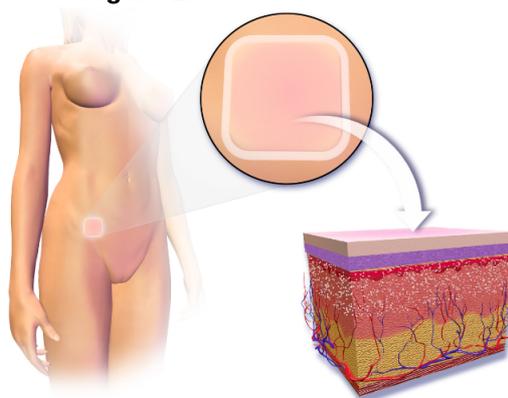
Foi a partir de 1991 que os produtos transdérmicos comercializados foram dominados por contraceptivos contendo hormônios, como estradiol, testosterona, etinilestradiol, norelgestromina e levonorgestrel (RAMADON, 2021). Ao longo do dia, essas substâncias são liberadas na corrente sanguínea, sendo formulados para terem duração semanal, sendo substituídos a cada semana e, após utilização de 3 adesivos, totalizando 21 dias, faz-se um intervalo de 1 semana sem o adesivo. Destaca-se que a paciente tem a opção de suspender essa pausa de acordo com sua preferência, já que a interrupção permitirá a ocorrência de sangramento de escape (POLI, 2009).

Para manipular um medicamento por meio de adesivo é necessário analisar as propriedades físico-químicas das referidas substâncias, como a

hidrofobicidade: que é a propriedade exibida pelos sólidos de repelir água, e o estado de ionização: fenômeno que ocorre quando a substância tem contato com a água, reagindo e formando íons. Tais fatores, assim como o ponto de fusão, solubilidade aquosa, tamanho molecular e peso molecular, influenciam a penetração das matérias manipuladas na pele, já que determinam a solubilidade e difusividade do fármaco através da camada do estrato córneo na pele (LIAN; HO, 2001)

Além disso, Prausnitz (2016) destaca que há inúmeras formas de encapsular matérias ativas, sendo que esses métodos se modificam de acordo com o material, sua aplicação e o propósito para o qual está sendo manipulado.

Figura 1: Patch transdérmico



Fonte: BRANDT; OLIVEIRA, 2018.

PELE

A pele é a primeira linha de proteção do corpo contra distúrbios externos, agressões físicas, químicas e mecânicas, além de proteger contra a radiação ultravioleta (UV) solar, compreendendo uma área de aproximadamente 2m², em que 15% é de massa corporal de uma pessoa adulta (RAMADON, 2021).

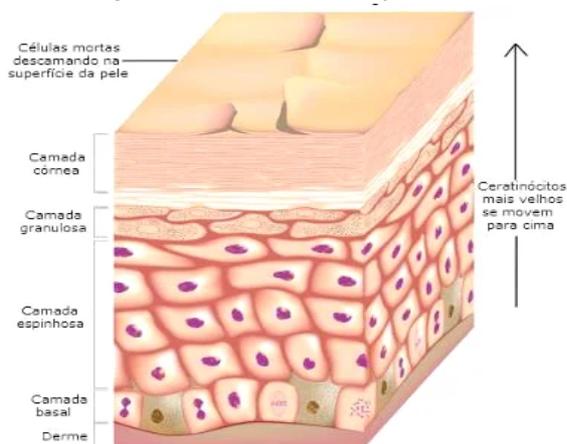
Toda extensão é composta por glândulas sudoríparas e folículos pilosos, que formam vias de impulso através da epiderme intacta, representando 0,1% de toda a pele (YU et al., 2021, p. 112, TRADUÇÃO NOSSA)

Por isso, permite a passagem de substâncias para o interior do organismo, por meio da corrente sanguínea. (YU et al., 2021).

A epiderme, primeira camada da pele, é dividida em 5 partes responsáveis pela regeneração da pele, em que a primeira parte é o estrato córneo, a camada superior da epiderme, composta por células epidérmicas achatadas e

queratinizadas e, por isso, torna as células estanques. Tais células, impermeáveis à água, com uma membrana flexível forte, impedem a transferência química, tornando esta via de administração insuficiente para aplicação terapêutica (BERNARDO; SANTOS; SILVA, 2019). Além disso, Bernardo, Santos e Silva (2019) explana que há o estrato lúcido, uma camada de pele clara e fina, encontrada apenas nos dedos. O estrato granuloso consiste em células mais espessas em comparação com as apresentadas anteriormente. Por fim, o estrato espinhoso, localizado sob o estrato granuloso, com 10 camadas de queratinócitos.

Figura 2: Camadas da Epiderme



Fonte: MAGALHÃES, 2016.

Riviere (2005) salienta que todas essas camadas constituem a proteção da pele e, por essa razão, o tecido córneo tem características bem definidas: baixa permeabilidade e alta resistência ao movimento de moléculas estranhas. É importante destacar que além da função de proteção, a pele também recebe os estímulos externos, realiza funções metabólicas e de defesa imunitária. Em especial, a função metabólica tem importância ímpar para a relação de medicações transdérmicas, pois transporta determinadas substâncias.

Segundo Soares et al. (2015), a permeabilidade da pele sofre influência de fatores diversos como idade, etnia, local anatômico, sexo e até mesmo o país de nascimento da pessoa, costumes e alimentação.

Ramadon (2021) explica que para absorver fármacos a partir da pele pelo estrato córneo há duas vias distintas: transepidérmica e transappendageal. Pela via transepidérmica a grande área de superfície do estrato córneo permite que a droga do adesivo transdérmico se espalhe na superfície da pele e permeie as células (transcelular) ou os inter espaços entre as células (intercelular). Já a via transappendageal é definida como entrega de fármaco através de folículos pilosos ou glândulas sudoríparas na pele.

Em relação aos medicamentos de uso tópico, pode-se dividi-los de acordo com a sua profundidade de ação na pele. Os medicamentos epidérmicos têm a penetração cutânea reduzida ou nula, já os medicamentos endodérmicos têm a capacidade de penetrar a epiderme sem atingir o fluxo sanguíneo. Os medicamentos diadérmicos tem a penetração mais profunda, atingindo o fluxo sanguíneo e, por fim, os transdérmicos atingem a derme e permitem uma absorção sistêmica significativa (SOUSA, 2016).

TECNOLOGIAS

Em suma, a utilização de transdérmicos tenta driblar os percalços do trato intestinal e os desconfortos do uso de tópicos como alergias e coceiras. Entretanto, o estrato córneo impede a permeabilidade dos medicamentos e, por isso, surge a necessidade de novas tecnologias, para que o mercado farmacêutico explique melhor os produtos e a veiculação de medicamento (FURLANI; SILVA; NETZ, 2012).

Diante disso, há vários tipos de patches, como os citados no trabalho acadêmico de Al Hanbali (2019), produzidos com materiais diferentes com o objetivo de garantir um aproveitamento eficiente e absorção dos medicamentos. O autor explica que os patches podem ser fabricados por (1) membrana de controle de taxa: o agente ativo se difunde por uma membrana inerte a uma taxa finita e controlada pela espessura da membrana inerte; (2) acetato de etileno vinil (EVA): frequentemente usado para preparar membranas de controle de taxa para adesivos transdérmicos, tendo a permeabilidade alterada ajustando a porcentagem de acetato de vinila; (3) borracha de silicone: utilizado por dispositivos controlados por taxa, concedendo alta permeabilidade do medicamento; (4) poliuretano: constituídos formados pela condensação de polióis e uretano, e destacam-se por serem produzidos por elementos biodegradáveis.

Com o intuito de desviar a impermeabilidade são utilizados intensificadores de penetração, que são compostos químicos que enfraquecem de maneira eficiente e reversível as propriedades da barreira de proteção do estrato córneo. Essa condição se dá de maneira saudável e reversível, e cerca de 360 compostos químicos tem essa capacidade de aumentar a penetração das substâncias (YU et al., 2021).

Os ácidos graxos, segundo Souza (2016, p. 56) são intensificadores de penetração química. Por sua vez, o extrato córneo, composto por lipídeos, possuem características hidrofóbicas, que quando entram em contato com os ácidos graxos, entram em interação e modicam o domínio

lipídico do estrato córneo interrompendo o empacotamento da bicamada lipídica.

Por sua vez, Soares (2016) explica que as formulações que envolvem nanopartículas também são utilizadas como recurso para maior permeabilidade na veiculação dos fármacos, e constituem-se por sistemas coloidais que possuem um tamanho extremamente pequeno: entre 10 e 1000nm. Eles são compostos de polímeros naturais ou sintéticos, açúcares, lipídios ou moléculas inorgânicas. Tais polímeros formam estruturas que contêm os fármacos, independentemente de estarem dissolvidos ou não.

Todos os citados acima são nanocarregadores que tem como principais benefícios no transporte de drogas, seus atributos multifuncionais e é possível manipular os grupos funcionais presentes nos nanocarreadores para os resultados desejados. Na tecnologia de nanopartículas, a faixa de partículas é de 1 a 500nm para o tratamento de doenças (YU et al., 2021). Joshi et al. (2017) relata que as nanopartículas superam a questão altamente significativa da baixa biodisponibilidade dos medicamentos, o que mostra o grande potencial da nanotecnologia no mercado e que ainda há poucos produtos patenteados no mercado com a tecnologia. Pode-se exemplificar o mecanismo de nanopartículas com os sistemas Etossomas, nanopartículas lipídicas sólidas; e veículos lipídicos nanoestruturados (NLCs) (SOUSA, 2016).

Não obstante, o estudo de Mdanda et al. (2021) mostra que a associação de microagulhas aos medicamentos transdérmicos também são uma opção para aumentar a permeabilidade das substâncias. As microagulhas são projetadas para penetrar na epiderme e transportar uma droga diretamente para a vasculatura subepidérmica. As microagulhas têm diâmetro externo inferior a 300µm e comprimento que varia de 50µm a 900µm. Ainda com a pequena dimensão, as microagulhas abrem pequenos orifícios na pele, mais especificamente nas camadas que compreendem o estrato córneo e a epiderme viável da pele.

A entrega de matérias pela via de microagulhas é um avanço imenso na tecnologia da inserção. Mdanda et al. (2021, p. 2) mostra que supera os desafios da adesão, já que, inicialmente, há resistência por parte dos usuários. Entretanto, os benefícios da aplicação superam os as inconveniências do método.

De acordo com Gelfuso (2014), ensaios clínicos em pequena escala destacaram os atributos atraentes dos dispositivos baseados em microagulhas, como pouco desconforto, invasividade mínima, inflamação leve, se houver, e

regeneração completa da pele em um curto espaço de tempo.

PACTHS ANTICONCEPCIONAIS

O desenvolvimento da sociedade e o crescimento pelo controle familiar aumenta a busca por métodos contraceptivos. Cada vez mais as mulheres detêm o controle da concepção, o que exige da indústria farmacêutica a necessidade de aumentar as tecnologias disponíveis no mercado, bem como diminuir os efeitos colaterais causados pelos métodos contraceptivos hormonais (POLI, 2009). A comparação entre os métodos utilizados e os patches anticoncepcionais são constantes. Em suma, Brant, Oliveira e Burci (2018) destaca que:

A maior vantagem do adesivo é similar à do anticoncepcional injetável: o não efeito de primeira passagem pelo fígado. As contraindicações, benefícios e eficácia são as mesmas dos anticoncepcionais orais (p. 59).

Ao comparar o uso dos anticoncepcionais orais com os medicamentos da mesma natureza ministrados pela via cutânea, constatou-se que a incidência do desconforto mamário leve e moderado foi maior com o patch do que com o anticoncepcional oral, mas houve uma descontinuação dos sintomas, que durou apenas nos dois primeiros ciclos, tornando os índices similares. Ambos os medicamentos causaram aumento médio no nível de colesterol das pacientes que integraram o estudo. A incidência de sangramento vaginal inesperado, conhecido como sangramento de escape, comum no uso dos contraceptivos hormonais, em geral como um sintoma da descontinuação do método, foi idêntica em ambos os tipos de contracepção. Todas as informações apuradas mostram que o uso dos adesivos transdérmicos são compatíveis aos produzidos com hormônios ministrados de maneira oral (NELSON, 2021).

Dias (2013) destaca que uma das principais vantagens é que, para os pacientes, há melhora substancial do bem-estar ao utilizar medicamentos transdérmicos. A necessidade de ingestão de vários medicamentos, com doses múltiplas ao longo do dia, costuma causar um desconforto gástrico indesejado, driblado pelo método citado, em que há melhora da efetividade do tratamento, além de evitar os enalços da absorção intestinal, já que, possivelmente, há inativação do medicamento ministrado pelas enzimas digestivas e hepáticas. Na administração por via oral, também existe a possibilidade de interação indesejada do fármaco com alimentos e bebidas e este é outro ponto negativo. O principal atrativo, entretanto, é o não esquecimento, inconveniente

que atrapalha o sucesso no uso do recurso terapêutico, especialmente quando se fala nos anticoncepcionais que exigem o uso diário para sua eficácia.

Em relação à composição hormonal dos métodos contraceptivos disponíveis no mercado, há compatibilidade na quantidade hormônios utilizados na composição. Dessa forma, é importante destacar que a escolha do método não vai determinar grandes alterações nos efeitos colaterais, como discutido no texto.

Tabela 1: Quantidade média de hormônios nos métodos hormonais

Pílulas	~0,02 mg (estradiol) ~0,075 mg (gestoderm)
Dispositivo intrauterino	52 mg (levonorgestrel)
Patch transdérmico	~6 mg (norelgestromina) ~0,6 mg (etinilestradiol)
Injeção	~0,15 mg (levonorgestel) ~0,03 mg (etinilestradiol)

Em consonância, o estudo realizado por Say e Mansour (2009), que estudou a escolha contraceptiva por jovens menores de 25 anos, no Reino Unido, mostrou que o uso dos adesivos contraceptivos não é comum devido à desinformação. Cerca de 56% das mulheres pesquisadas afirmaram que não conheciam profundamente o método e tinham dúvidas como, “o adesivo vai cair?”; “o adesivo sai com água, piscina ou chuveiro?”; coisas que impediriam a adesão ao método.

No Brasil, o estudo de Say e Mansour (2009) se refletiu no trabalho de Olsen et al. (2018) que mostrou que, no Município de São Paulo, o adesivo só é conhecido por 29,4% das entrevistadas. Isso reflete a falta de conhecimento do método, que pode e deve ser explorado pela indústria farmacêutica, sendo uma opção válida e funcional para o público-alvo.

Conclusão:

Este trabalho foi realizado com a intuito de avaliar o uso e as tecnologias relacionadas ao uso de anticoncepcionais por patches como uma resposta ao mercado farmacêutico e uma possibilidade de crescimento na indústria, possibilitado pela crescente busca por métodos com baixos impactos e menos efeitos colaterais.

Os anticoncepcionais transdérmicos ainda são pouco utilizados no Brasil. O conhecimento das mulheres sobre o assunto ainda é ínfimo, conforme explanado pelas produções nacionais sobre o assunto, e tal fato distancia a produção

científica e industrial sobre o assunto.

Têm-se, apesar disso, um imenso potencial nesse tipo de medicamento, dada a extensão e propriedades da pele humana. Por isso, esse trabalho compila principais trechos da produção científica sobre o assunto, instigando aos acadêmicos e, principalmente, à indústria farmacêutica a possibilidade de investir nos contraceptivos transdérmicos.

Agradecimentos:

Em primeiro lugar, agradecemos à Deus, pela força para o processo. Aos nossos familiares, que muitas vezes tiveram que suportar nossa ausência. Aos professores, em especial nosso orientador, Mestre Guilherme Júnior Pinheiro, por todos os ensinamentos e paciência nesse trajeto. Agradecemos também a todos os amigos pelo apoio e incentivo.

Referências:

- AL HANBALI, O. A. et al. Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. **Acta Pharmaceutica**, v. 69, n. 2, p. 197-215, 2019.
- BARRY, B. Breaching the skin's barrier to drugs. **Nat Biotechnol** **22**. P. 165–167 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nbt0204-165>. Acesso em 21 fev. 2022.
- BERNARDO, A. F. C.; SANTOS, K.; SILVA, D. P. Pele: alterações anatômicas e fisiológicas do nascimento à maturidade. **Revista Saúde em foco**, v. 1, n. 11, p. 1221-33, 2019.
- BRANDT, G. P.; OLIVEIRA, A. P. R.; BURCI, L. M. Anticoncepcionais hormonais na atualidade: um novo paradigma para o planejamento familiar. **Revista Gestão & Saúde**, v. 18, n. 1, p. 54-62, 2018.
- CABRAL, C.; PITA, J. R. Sinopse da história da farmácia. **Cronologia. Coimbra Centro de Estudos Interdisciplinares do Século XX da Universidade de Coimbra-CEIS20**, 2015.
- DIAS, A. R. P. et al. **Sistemas transdérmicos**. 2013. Dissertação de Mestrado. P. 2. Disponível em: <https://recil.ensinolusofona.pt/bitstream/10437/4605/1/Disserta%c3%a7%c3%a3o%20SISTEMAS%20TRANSD%C3%89RMICOS.pdf>. Acesso em 21 fev. 2022
- DINIZ, J. et al. A evolução histórica do estudo da anatomia: uma revisão bibliográfica. **Revista de Saúde**, v. 13, n. 1, p. 6-8, 2022.
- FARIAS, M. R. et al. Utilização e acesso a contraceptivos orais e injetáveis no Brasil. **Revista de Saúde Pública**, v. 50, 2016. Disponível em: <http://editora.universidadedevassouras.edu.br/index.php/RS/article/view/2945>. Acesso em 21 mar. 2022.
- FURLANI, D.; SILVA, N.; NETZ, D. J. A. **Uso cosmético de patches: artigo de revisão**. Florianópolis, mar, 2012.
- GELFUSO, M. Microagulhas: estado da arte e aplicações médicas. **Brasília Med**, v. 51, n. 2, p. 159-168, 2014.
- GRAZIOTTIN, A. A Review of Transdermal Hormonal Contraception. **Treatments in Endocrinology**, v. 5, n. 6, p. 359-365, 2006.
- JOSHI, S. A. et al. Fabrication and in-vivo evaluation of lipid nanocarriers based transdermal patch of colchicine. **Journal of drug delivery science and technology**, v. 41, p. 444-453, 2017.
- LIAN, T.; HO, R. J. Trends and developments in liposome drug delivery systems. **Journal of pharmaceutical sciences**, v. 90, n. 6, p. 667-680, 2001.
- MAGALHÃES, L. Epiderme. **Toda Matéria**. 2016. Disponível em: <https://www.todamateria.com.br/epiderme/>. Acesso em: 25 mai. 2022.
- MDANDA, S. et al. Recent advances in microneedle platforms for transdermal drug delivery technologies. **Polymers**, v. 13, n. 15, p. 2405, 2021.
- MOREIRA, K. A.; GERON, V. L. M. G. **Anticoncepcionais hormonais: Benefícios e Riscos de sua utilização pela população feminina**. 2021.
- NELSON, A. L. The new low-dose transdermal contraceptive system (Twirla®): results from preclinical and Phase III trials. **Therapeutic Delivery**, v. 12, n. 7, p. 501-514, 2021.
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS (ONU). 64% das mulheres usam algum tipo de método anticoncepcional em 2015. **ONU News**. Disponível em: <https://news.un.org/pt/story/2016/01/1538811-64-das-mulheres-usaram-algum-tipo-de-metodo-anticoncepci>

onal-em-2015#:~:text=No%20Brasil%2C%20o%20relat%C3%B3rio%20mostra,86%25%20participam%20de%20planejamento%20familiar.>. Acesso em: 15 mar. 2022.

PASTORE, M. N. et al. Transdermal patches: history, development and pharmacology. **British journal of pharmacology**. 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/bph.13059>>.

PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R.. Transdermal drug delivery. **Nature biotechnology**, v. 26, n. 11, p. 1261-1268, 2008.

POLI, M. E. H. et al. Manual de anticoncepção da FEBRASGO. **Femina**, v. 37, n. 9, p. 459-92, 2009
PRAUSNITZ, M. R.; LANGER, R. Transdermal drug delivery. **Nature biotechnology**, v. 26, n. 11, p. 1261-1268, 2008.

RAMADON, D. et al. Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: Current trends and applications. **Drug Delivery and Translational Research**, p. 1-34, 2021. Disponível em: <<https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wnan.1787>>. Acesso em 24 abr. 2022.

RIVIERE, J. E.; MONTEIRO-RIVIERE, N. A. (Ed.). **Dermal absorption models in toxicology and pharmacology**. CRC Press, 2005.

ROS, A. R. **O crescimento da indústria de cosméticos no Brasil no século XXI**. 2016.

SAWAMURA, A.; FRANCO, S. L. Sistemas terapêuticos transdérmicos. **Arquivos do Mudi**, v. 8, n. 1, p. 40-47, 2004.

SARTI, T. D. et al. Avaliação das ações de planejamento em saúde empreendidas por equipes de saúde da família. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, p. 537-548, 2012.

SAY, R.; MANSOUR, D. Contraceptive choice for young people. **BMJ Sexual & Reproductive Health**, v. 35, n. 2, p. 81-85, 2009.

SERVIÇO BRASILEIRO DE APOIO ÀS MICRO E PEQUENAS EMPRESAS (SEBRAE). **Setores / Cosméticos**. Disponível em: <<https://www.gazetadopovo.com.br/economia/ano-ruim-desafia-mercado-de-beleza-em-2016-co75gmjq3pm826927eho66za/>>. Acesso em 6 mar. 2022

SEVERINO, A. J. **Metodologia do Trabalho Científico**. 23 ed. São Paulo: Cortez, 2007.

SILVA, C. N. N.; PORTO. **Metodologia Científica Descomplicada**. EDITORA IFB. 2016.

SILVA, J.A. et al. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**. 2010, pp. 125-131.

SOARES, M. et al. Permeação cutânea: desafios e oportunidades. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 36, n. 3, 2015.

SOUSA, Ana Laura Vasconcelos de. **Modulação da permeação cutânea de substâncias ativas a partir de produtos tópicos**. Tese de Doutorado. 2016.

YU, Y. Q. et al. Enhancing permeation of drug molecules across the skin via delivery in nanocarriers: Novel strategies for effective transdermal applications. **Frontiers in bioengineering and biotechnology**, v. 9, p. 200, 2021. Disponível em: < <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.646554/full>>. Acesso em 25 mai. 2022.