

FONOFORESE X PERMEAÇÃO CUTÂNEA

Phonoforesis x cutaneous permeation

Gerson Souza de Jesus¹
Adriana da Silva Ferreira²
Adriana Cerqueira Mendonça³

Resumo

Esta pesquisa teve como objetivo analisar a influência da fonoforese como promotora da permeação cutânea. Foi realizada uma revisão bibliográfica, tendo as bases de dados Lilacs, Pubmed e Periódicos Capes, além de livros didáticos com conteúdo relevante. Os critérios de inclusão foram: artigos em português, inglês e espanhol, além de teses e livros didáticos com conteúdo relevante publicados no período de 2001 a 2005. Dentre os critérios de exclusão foram adotados trabalhos em diferentes idiomas, fora do período estipulado, ou que não tiveram relação com a fonoforese. No entanto, houve uma exceção que foi o artigo de revisão publicado por Byl (5), 1995, por se tratar de um artigo de excelente revisão bibliográfica. Embora os mecanismos pelos quais o fonoforese funcionam ainda não estejam muito claros, o fato é que o UST, seja devido aos seus efeitos térmicos e/ou mecânicos, favorece a permeação cutânea de produtos farmacológicos e cosmecêuticos, agindo como promotor. Portanto, é preciso continuar as investigações sobre o UST como mais uma alternativa de transferência de drogas.

Palavras-chave: Ultra-som terapêutico; Fonoforese; Permeação cutânea.

Abstract

This research had as objective analyze the influence of fonoforese as promotional of the permeation cutaneous. A bibliographical revision was carried through, having the data bases Lilacs, Pubmed and Periódicos Capes, beyond didactic books with excellent content. The inclusion criteria had been: articles in Portuguese, English and Spaniard, beyond teses and didactic books with excellent content published in the period of 2001 the 2005. Amongst the exclusion criteria had been adopted works in different languages, it are not of the stipulated period, or that had not relation with phonoforesis. However, it had an exception that it was the article of revision published for Byl (5), 1995, for if dealing with an article of excellent bibliographical revision. Although the mechanisms for which phonoforesis functions, still, they are not very clearly; the fact is that ultrasound, either had to its thermal and/or mechanical effect, favors the cutaneous permeation of pharmaceutical and cosmetics products, acting as promotional. Therefore, it is necessary to continue the inquiries on the UST as plus an alternative of transference of drugs.

Keywords: Therapeutical ultrasound; Phonoforesis; Cutaneous permeation.

¹ Fisioterapeuta Especialista em Dermato-funcional (UNAERP), Especializando em Ortopedia Traumatológica (UNICAMP). Rua Ismael Ribeiro, 23, Tororó CEP: 40050-200, SSA-Ba, Brasil Tel: (71) 33214057/ (71) 81249995
E-mail: fisiogeu@gmail.com, fisiogeu@hotmail.com.

² Docente da Especialização em Dermato-funcional (UNAERP), Mestre em Bioengenharia (USP).

³ Fisioterapeuta (UNAERP), Mestre e Doutora em Bioengenharia (USP).

Introdução

O ultra-som terapêutico (UST) tem sido usado, extensivamente, nas últimas décadas para terapias físicas e como promotor de permeação cutânea de fármacos, sendo o seu uso como facilitador da absorção cutânea conhecido por fonoforese ou sonoforese (1).

A fonoforese é a aplicação tópica de drogas pela camada externa da pele (estrato córneo) dirigida pelo UST para os tecidos subjacentes (2, 3, 4).

Muitos trabalhos têm sido realizados no sentido de esclarecer a permeabilidade cutânea a diferentes substâncias ativas. Esse tem sido um assunto de profundo interesse para os profissionais das ciências farmacêuticas e cosméticas, bem como da fisioterapia e da dermatologia (1).

A pele é um sistema complexo constituído de epiderme, derme e apêndices entrelaçados entre as duas camadas. A camada mais superficial da pele é a epiderme. Ela é avascular e recebe nutrientes dos capilares da derme. A pele tem permeabilidade seletiva, a qual é determinada por condições físico-químicas naturais, a viscosidade, as extensas ligações de colágeno, os apêndices da pele, a idade, doenças... Portanto, a ação das drogas liberadas dependerá da anatomia da área tratada, da hidratação da pele, da presença de gordura, da saúde ou patologia da pele, do metabolismo, e do paciente (5, 6, 7).

A camada córnea, considerada a mais externa da epiderme, possui cerca de quinze a vinte micrometros de espessura e é formada de queratinócitos cercados por camadas lipídicas, sendo uma camada que possui baixa permeabilidade, visto que a estrutura é altamente ordenada pelos queratinócitos e pelas suas camadas lipídicas. Os queratinócitos, chamados também de corneócitos quando se encontram na camada córnea, transformam-se em células sem núcleos, achatadas e mortas, que conferem a propriedade de barreira da pele. Portanto, é o estrato córneo que limita a entrada das drogas e é o alvo do UST (5, 6, 7).

Devido à dificuldade na penetração de drogas pela pele, agentes químicos e físicos vêm sendo pesquisados para que as barreiras da pele sejam diminuídas, e assim, acentue-se a penetração cutânea. Várias pesquisas têm sugerido que, para aumentar o sistema de transporte de drogas pela

pele, pode-se utilizar o UST, porque a ação de uma força física externa melhora a permeabilidade da pele (1).

O UST pode induzir respostas clínicas significativas em células, tecidos e órgãos por meios de efeitos térmicos e não-térmicos. O UST afeta tecidos biológicos lesados e normais, sendo que os lesados possam ser mais receptivos do que os normais. Quando o UST é aplicado por seus efeitos térmicos, os efeitos não térmicos também acontecem e vice-versa. O que vai fazer com que um prevaleça em relação ao outro são os parâmetros usados no tratamento (3, 7, 8, 9).

A onda ultra-sônica sofre atenuação à medida que se propaga pelos tecidos. Ela é causada primeiramente pela conversão da energia ultra-sônica em calor por meio da absorção e de alguma reflexão e refração do feixe. O aumento de temperatura pode provocar dentre outros efeitos o aumento da extensibilidade do colágeno, aumento do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade da pele (3, 7, 8, 9).

Os efeitos não-térmicos do UST incluem cavitação e microfluxo acústico. O microfluxo acústico é um movimento unidirecional do fluido em um campo de pressão ultra-sônica. A microagitação permite o movimento das partículas pelas membranas das células, provocando o aumento da permeabilidade celular. A cavitação consiste na formação de bolhas de gás que se comprimem e se expandem devido a alterações de pressão produzidas pelo UST nos fluidos teciduais, podendo ser estáveis ou não. No caso de formação de bolhas instáveis, estas podem se romper, danificando ou não os tecidos (3, 7, 8, 9).

Devido ao grande número de divergências quanto ao modo de atuação das ondas ultra-sônicas na fonoforese, questiona-se se a terapia ultra-sônica poderia ser mais um recurso de promoção da permeação cutânea. Logo, o objetivo desse estudo foi analisar a influência da fonoforese como promotora da permeação cutânea.

Material e Métodos

Esta pesquisa foi realizada por revisão bibliográfica, tendo as bases de dados Lilacs, Pubmed e Periódicos Capes, além de livros didáticos com conteúdo relevante. Foram utilizadas as seguintes palavras-chave: ultra-som terapêutico,

fonoforese, permeação cutânea e seus correlatos em inglês e espanhol.

Os critérios de inclusão foram: artigos em português, inglês e espanhol, além de teses e livros didáticos com conteúdo relevante publicados no período de 2001 a 2005.

Os critérios de exclusão foram: trabalhos em diferentes idiomas, fora do período estipulado, ou que não tiveram relação com a fonoforese, ou que utilizaram o ultra-som apenas para diagnóstico. A única exceção foi o artigo de revisão publicado por Byl (5), 1995, por seu conteúdo altamente relevante a respeito do assunto, citado na maioria das referências bibliográficas pesquisadas.

Resultados e Discussão

A maior barreira para a passagem das drogas é o estrato córneo da pele (camada mais externa). A combinação de fatores como composição, hidratação, vascularização e espessura da pele facilitam ou evitam a difusão de medicamentos para os tecidos subcutâneos. Quanto maior o conteúdo de água, mais permeável é a pele para a passagem de medicamentos. Com relação à composição da pele, ocorre maior penetração de drogas perto dos folículos pilosebáceo e glândulas sudoríparas, e as áreas altamente vascularizadas permitem maior transferência de drogas para os tecidos profundos, enquanto peles mais espessas constituem uma maior barreira (5, 6).

Embora seja mais fácil visualizar a fonoforese como um processo de ondas de ultra-som que levam fisicamente o medicamento pela pele, não é isso que ocorre. Os efeitos da energia ultra-sônica abrem caminhos que permitem que a medicação se difunda pela pele e penetre mais profundamente nos tecidos (8).

Medicamentos introduzidos transcutanamente só podem ser absorvidos pelos tecidos subcutâneos viáveis depois de passar pela barreira enzimática da epiderme, isto é, pelo estrato córneo, a barreira que limita a taxa de difusão. É essa camada da pele que determina a velocidade e a quantidade de medicamentos que será transmitida para os tecidos mais profundos (2).

Drogas sistêmicas fazem difusão da epiderme para a derme até chegar à rede capilar, já drogas com efeito local difundem-se na área

imediatamente junto à parte administrada: tecido subcutâneo, músculo, sinóvia, ligamentos, tendões e articulações (5).

Vários mecanismos têm sido sugeridos para explicar o aumento da penetração de drogas pela fonoforese, dentre eles estão os efeitos térmicos e não térmicos (3, 4, 5, 7, 10). Contudo, para muitos autores, a principal circunstância que envolve a deposição das drogas são os efeitos mecânicos atérmicos (4, 5, 8, 9).

Fang apud Koeke e Parizotto (4) supõe que o fenômeno da cavitação, que resulta na formação de microbolhas gasosas no estrato córneo, pode romper-se violentamente, permitindo a passagem da droga. Considerando esse fato, é possível que uma desorganização da região lipídica da camada córnea venha a ocorrer, podendo aumentar a sua permeabilidade.

Parizotto et al. (10) e Cagnie et al. (2) são da opinião de que o estresse mecânico causado pelo rompimento violento das bolhas eleva a temperatura e aumenta a atividade química, promovendo a desorganização reversível da camada lipídica do estrato córneo, aumentando, assim, o transporte de drogas.

Segundo Low e Reed (9), Starkey (8) e Byl (5), os efeitos atérmicos auxiliam a difusão da droga pela oscilação de partículas nos tecidos e no meio do medicamento, alterando o potencial de repouso da membrana. Promovem, ainda, alterações transitórias, como a desnaturação da estrutura protéica de queratina no estrato córneo, alterando a estrutura lipídica intercelular entre os corneócitos, aumentando a permeabilidade celular e a condutância iônica ou rompendo a membrana celular.

Segundo Byl (5), o aquecimento produzido pelo ultra-som aumenta a energia cinética das moléculas dos medicamentos como das proteínas, lipídeos e carboidratos da membrana celular, dilatando os pontos de entrada, como os óstios dos folículos pilosebáceos e os orifícios das glândulas sudoríparas; aumentando a circulação local e a possibilidade das moléculas difundirem-se pelo estrato córneo até a rede capilar da derme.

De acordo com Campos et al. (1), ocorrem mudanças químicas durante a fonoforese, incluindo a indução de um número aumentado de reações de oxidação, inativação de enzimas e a cavitação. Além do aumento da atividade da adenosina trifosfatase e da permeabilidade membrana celular como possíveis mecanismos.

Machet e Boucaud (6) resumem o assunto dizendo que a propagação de uma onda ultrassônica dentro da pele tem duas principais conseqüências físicas: aquecimento e cavitação, mecanismos estes que podem estar conectados já que a cavitação pode causar aquecimento considerável. A conseqüência geral é o aumento da permeabilidade da pele devido ao aumento da fluidez dos lipídios intercelulares pelo aquecimento ou estresse mecânico e/ou pelo alargamento do espaço intercelular, ou pela criação de buracos permanentes ou passageiros nos corneócitos e queratinócitos como conseqüência de uma cavitação, e/ou pela passagem da droga e do veículo pela pele permeabilizada por convecção. O aumento da permeabilidade da pele às drogas pode não persistir depois do final da sonoforese.

Logo, tanto os efeitos térmicos como mecânicos do UST podem levar a alterações físico-químicas dos tecidos biológicos, facilitando a difusão dos princípios ativos presentes nas substâncias de uso tópico. Contudo, parece que os efeitos térmicos têm melhores resultados quando se trata de romper o estrato córneo, pois há uma maior formação de cavitações instáveis, rompendo mais facilmente os tecidos. Além disso, o aquecimento da área a ser tratada pode aumentar a absorção da medicação nos tecidos, pois ocorre o aumento do fluxo sanguíneo, dilatação dos folículos pilosos, redução da resistência da pele e aumento da energia cinética da droga, facilitando a absorção. Mas não se pode esquecer que os efeitos mecânicos do UST estão agindo mesmo que os parâmetros sejam para produzir aquecimento.

Byl (5), em seu artigo de revisão de literatura sobre a eficácia da fonoforese, comenta que 75% dos revisados comprovaram efeitos positivos da fonoforese e que os outros obtiveram resultados negativos devido a erros metodológicos, limitando-os. Entretanto, os mais recentes estudos realizados em humanos e animais utilizando o ultra-som vêm comprovando a eficácia dessa técnica.

Rosim e Barbieri (11), em seus estudos, analisaram a influência do ultra-som na penetração cutânea de diclofenaco sódico em 14 humanos. Foi realizada irradiação ultrassônica prévia da pele (modo contínuo, frequência de 1MHz, intensidade de 0.5 W/cm² por 5 min) com gel de diclofenaco em áreas predeterminadas, deixando por três horas (dose única). Após um mês realizou-se o procedimento placebo com os mesmos voluntários

para o controle. Ao término de cada aplicação, os resultados demonstraram que a massa plasmática do diclofenaco estava significativamente mais elevada aos 60 e 120 minutos após irradiação com o ultra-som do que após o procedimento placebo. Os autores concluíram que a irradiação prévia da pele com o ultra-som facilita a penetração transcutânea do diclofenaco sódico na forma de gel tópico.

Cagnie et al. (2) examinaram a influência do ultra-som no transporte transdérmico do ketoprofen gel em humanos, comparando o ultra-som contínuo com o pulsado. Em sua amostra de 26 pacientes, dividiu em três grupos, sendo que o grupo A recebeu ultra-som contínuo (1 MHz, 1,5w/cm², por 5 minutos), já o grupo B ultra-som pulsado (20%) e o grupo C foi placebo. Após analisar o plasma, notou que a concentração estava insignificante nos três grupos; contudo, após a biópsia do tecido adiposo e do líquido sinovial, chegou à conclusão de que a melhor resposta foi do grupo B, com o ultra-som pulsado, seguido do A e depois do C. Concluiu-se, então, que o ultra-som foi permeado, aumentando o poder de penetração do produto, agindo como promotor.

Campos et al. (1) analisaram o efeito do ultra-som sobre a permeação cutânea da cafeína aplicada localmente, sobre a pele de suínos, sendo que ao final do tratamento os animais foram sacrificados e fragmentos de pele foram retirados para análise histológica. Os parâmetros utilizados do ultra-som foram: contínuo, a 3 MHz e 0,2 W/cm², sendo 1 minuto por cm² com cafeína gel a 5%. O ultra-som mostrou-se importante acentuador da permeação cutânea da cafeína, evidenciado tanto pelo estudo histológico, onde foram observadas significativas alterações morfológicas do tecido adiposo, bem como pelo aumento da resposta lipolítica, em adipócitos isolados, sem alterar a sensibilidade dos receptores adrenérgicos. Campos et al. (1) também realizaram a análise da permeação cutânea da cafeína *in vitro* por meio de células de difusão virtual e os resultados obtidos demonstraram uma acentuada permeação da cafeína quando associada ao UST.

Polacow et al. (12) estudaram o efeito do UST na permeação cutânea do tiratricol, utilizando seis suínos. O protocolo do UST foi: 3 MHz, 0,2 W/cm², contínuo, sendo 1 min/cm² numa área de 8 cm². Após a análise histológica, constatou-se a redução de tecido adiposo na hipoderme,

concluindo que o UST é capaz de acelerar a permeação do tiratricol.

Apesar dos estudos de Campos et al. (1), Polacow et al. (12), Rosim e Barbieri (11) revelarem qualidade em suas metodologias, apresentando informações precisas e suficientes, falharam em não comparar o ultra-som contínuo com o pulsado, fato que não tira os méritos de suas pesquisas, porém as restringem. É interessante notar que Campos et al. (1) e Polacow et al. (12) utilizaram os mesmos parâmetros para o ultra-som contínuo (3 MHz, 0,2 W/cm², sendo 1 min/cm²) com intensidade muito baixa para produzir aumento de temperatura, produzindo basicamente efeitos mecânicos. Já Rosim & Barbieri (11), utilizando outros parâmetros (1 MHz, 0,5 W/cm² por 5 min) no mesmo modo produz um leve aquecimento (de acordo com a intensidade usada), mas ainda assim prevalecem os efeitos mecânicos. Contudo, Cagnie et al. (2) foram os únicos pesquisadores que compararam os dois modos (1 MHz, 1,5 w/cm², por 5 minutos), obtendo melhores resultados com o ultra-som pulsado (20%). Observa-se, também, que em todos os estudos experimentais houve uma prevalência dos efeitos mecânicos do UST. Então, ao que tudo indica, a cavitação e o microfluxo foram responsáveis por uma maior permeabilidade das células e dos tecidos em geral. Contudo, é preciso mais pesquisa em relação ao ultra-som pulsado, comparando-o com o contínuo e os tipos de cavitações que predominam numa baixa intensidade.

Conclusão

A maioria das pesquisas tenta explicar o papel do ultra-som na permeação cutânea, apontando para o efeito acelerador, diminuindo a lentidão do processo, mais do que aumentar a taxa de absorção.

Embora os mecanismos pelos quais a fonoforese funciona ainda não estejam muito claros, o fato é que o UST, seja devido aos seus efeitos térmicos e/ou mecânicos, favorece a permeação cutânea de produtos farmacológicos e cosmecêuticos, agindo como promotor.

Independente dos mecanismos de ação do UST, fazem-se necessárias novas pesquisas, comparando os modos contínuo e pulsado,

avaliando qual seria o mais efetivo, pois ao que tudo indica, os efeitos mecânicos não térmicos causam uma melhor resposta tecidual em relação à permeação cutânea. Portanto, é preciso investigar o modo contínuo, comparando-o sempre com o pulsado, utilizando os mesmos parâmetros, porém alternando efeitos térmicos e não térmicos.

A utilização do UST como promotor da permeação cutânea já é uma realidade e no futuro próximo (com novas pesquisas) essa será, com certeza, mais uma alternativa de transferência de drogas.

Referências

1. Campos MSMP, Kassisse MG, Spadari RC. **Influência do ultrassom na permeação cutânea da cafeína:** estudo em fragmentos de pele e em adipócitos isolados de suínos. São Paulo, 2004. Tese [Doutorado em Biologia Funcional e molecular]-Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas.
2. Cagnie B, Vinck E, Vanderstraeten G. Phonoforesis versus topical application of Ketoprofen: comparison between tissue and plasma levels. **Physical Therapy** 2003 Ago; 83(8):707-712.
3. Prentice WE. **Modalidades terapêuticas para fisioterapeutas.** 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p.269.
4. Koeke PU, Parizotto NA. **Estudo comparativo da eficácia da fonoforese, do ultrassom terapêutico e da aplicação tópica de hidrocortisona no tratamento do tendão de rato em processo de reparo tecidual.** São Paulo 2003; Tese (Mestrado em Bioengenharia)-Escola de Engenharia de São Carlos, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e instituto de Química de São Carlos.
5. Byl NN. The use of ultrasound as an enhancer for transcutaneous drug delivery: phonoforesis. **Physical Therapy** 1995 Jun; 75(6):539-553.
6. Machet L, Boucaud A. Phonophoresis: efficiency, mechanisms and skin tolerance. **International Journal of Pharmaceutics** 2002 Maio; 243:1-15.