



UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
ESCOLA DE FARMÁCIA



CRISTINA RIBEIRO DA SILVA

**MEDICAMENTOS TRANSDÉRMICOS REGISTRADOS NO BRASIL PARA
TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

OURO PRETO

2021

CRISTINA RIBEIRO DA SILVA

**MEDICAMENTOS TRANSDÉRMICOS REGISTRADOS NO BRASIL PARA
TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado ao curso de Farmácia, da
Universidade Federal de Ouro Preto,
pela disciplina de Trabalho de
Conclusão de Curso (TCC007).

Orientador: Prof. Dr. André Luís
Morais Ruela

OURO PRETO

2021

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

S586m Silva, Cristina Ribeiro da .
Medicamentos transdérmicos registrados no Brasil para tratamento de
doenças neurodegenerativas. [manuscrito] / Cristina Ribeiro da Silva. -
2021.
47 f.: il.: color., tab.. + Quadro.

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola
de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Alzheimer, Doença de. 2. Parkinson, Doença de. 3. Adesivo
transdérmico. 4. Inibidores de colinesterase. 5. Agonistas de Dopamina. I.
Ruela, André Luís Morais. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III.
Título.

CDU 615.214

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO
REITORIA
ESCOLA DE FARMÁCIA
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA



FOLHA DE APROVAÇÃO

Cristina Ribeiro da Silva

Medicamentos transdérmicos registrados no Brasil para tratamento de doenças neurodegenerativas

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de bacharel em Farmácia

Aprovada em 27 de agosto de 2021

Membros da banca

Doutor - André Luís Morais Ruela - Orientador Universidade Federal de Ouro Preto
Mestre - Maria Alice de Oliveira - Universidade Federal de Ouro Preto
Mestre - Débora Priscila de Campos - Universidade Federal de Ouro Preto

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 02/09/2021



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 02/09/2021, às 12:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0208339** e o código CRC **3C5BD121**.

Referência: Caso responda este documento, indicar expressamente o Processo nº 23109.008360/2021-80

SEI nº 0208339

R. Diogo de Vasconcelos, 122, - Bairro Pilar Ouro Preto/MG, CEP 35400-000
Telefone: 3135591649 - www.ufop.br

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por ter me dado forças, saúde e ter me ajudado a ultrapassar todos os desafios encontrados ao longo do curso.

Aos meus pais e meu irmão, Walmir, que sempre me incentivaram e me apoiaram. Em especial a minha mãe, Gilda, que me motiva todos os dias a ser uma pessoa melhor.

A toda a minha família e as minhas amigas de Paula Cândido, em especial, Cynthia, Laiana, Isabella, Rayara e Erica que sempre tiveram torcendo por mim.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luís Morais Ruela, por todo suporte e paciência durante todo o processo de elaboração desse trabalho. Muito obrigada por tudo!

Aos amigos que fiz na EFAR, Pablo, Tereza, Taciane, Disnormal, Izamara e Thalita, que sempre estiveram presentes nos momentos alegres e nos apertos de final de período. Obrigado por tornar essa caminhada mais leve.

A minha casinha, Feijão com Arroz, que me acolheu no instante em que cheguei em OP. Obrigada a todas as Essenciais pelos melhores momentos que poderia ter em OP, pelas conversas, conselhos, apoio e rocks. “Feitas um para as outras, feitas para duras”.

Por fim, à Universidade Federal de Ouro Preto, à Escola de Farmácia e todos os professores que contribuiu positivamente para minha formação.

RESUMO

As doenças neurodegenerativas são caracterizadas pela degeneração irreversível dos neurônios. Esta degeneração afeta tanto o funcionamento do cérebro quanto os movimentos do corpo, causando a demência. Dentre as doenças neurodegenerativas, a doença de Alzheimer (DA) e a doença de Parkinson (DP) são as que apresentam maior prevalência no Brasil. Os tratamentos disponíveis com medicamentos administrados por via oral apresentam como limitação a sua tolerância, principalmente, relacionada ao trato digestório, limitando significativamente a adesão dos pacientes ao tratamento. Desta forma, os adesivos transdérmicos podem ser explorados como alternativas à via oral, pois além de permitir uma administração controlada ou prolongada de fármacos, permitem a absorção destes fármacos na circulação sistêmica contornando o metabolismo de primeira passagem hepático. De acordo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), há dois medicamentos transdérmicos contendo rivastigmina com registros ativos, indicados para tratamento da DA e DP, além de um adesivo transdérmico com registro ativo para tratamento da DP idiopática, contendo rotigotina. Sendo assim, este trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão de literatura narrativa sobre os adesivos transdérmicos registrados no Brasil para o tratamento da DA e DP. Também foram incluídos aspectos relativos ao diagnóstico e às manifestações clínicas das doenças, o que foi elaborado a partir de buscas em bases de dados como Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO. De modo complementar, buscaram-se dados do PubChem e buscas na página eletrônica da Anvisa. A partir disso, pode-se verificar que os adesivos transdérmicos de rivastigmina e rotigotina são uma opção de tratamento eficaz e com um bom perfil de tolerabilidade, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e facilitando o trabalho do cuidador. Observou-se que o adesivo transdérmico de rotigotina não está incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DP, do Ministério da Saúde, devido há falta de evidências a partir de estudos farmacoeconômicos que permitam demonstrar a superioridade da rotigotina frente aos demais medicamentos administrados por via oral. Por outro lado, o adesivo contendo rivastigmina está incluído no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA, do Ministério da Saúde, já que a administração transdérmica deste fármaco oferece uma alternativa segura e eficaz ao tratamento da DA, contornando os efeitos adversos (sobretudo no trato gastrointestinal) relacionados à administração oral. Inclusive, houve o registro recente de genérico de adesivo de rivastigmina por indústria nacional (em julho de 2021), demonstrando que este tipo de medicamento alcançou grande aplicação clínica, viabilizando o desenvolvimento de formulações genéricas com custo mais acessível à população.

Palavras-chave: doença de Alzheimer, doença de Parkinson idiopática, adesivo transdérmico, fármacos anticolinesterásicos, agonistas dopaminérgicos.

ABSTRACT

Neurodegenerative diseases have been characterized by irreversible degeneration of neurons. This degeneration affects both brain function and body movements, causing dementia. Among neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease (PD) are the most prevalent diseases in Brazil. The treatments available with drugs administered orally present as a limitation their tolerance, mainly related to the digestive tract, significantly limiting patients' adherence to the treatment. Thus, transdermal patches can be explored as alternatives to the oral route, due to the controlled or prolonged administration of drugs, achieving significant levels of the drug in the systemic circulation, and avoiding the metabolism of the first pass effect. According to the Brazilian Health Regulatory Agency (Anvisa), there are two transdermal drugs containing rivastigmine with active registrations, which are indicated for the treatment of AD and PD. In addition, there is a transdermal patch approved for the treatment of idiopathic PD, containing rotigotine. Therefore, this work aims to prepare a review of the narrative literature on transdermal patches approved in Brazil for the treatment of AD and PD. It also includes aspects related to the diagnosis and clinical manifestations of diseases, which were elaborated from searches in databases such as Portal Periódicos CAPES, PubMed, and SciELO. Complementarily, data from PubChem and searches on the Anvisa website were performed. Based on this, rivastigmine and rotigotine transdermal patches have been considered effective treatment alternatives with a good security profile, improving the quality of life of patients and facilitating the caregiver's work. It was observed that the rotigotine transdermal patch is not included in the Ministry of Health's Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of the PD, due to the lack of evidence from pharmacoeconomic studies demonstrating the drug product's superiority over other orally administered drugs. On the other hand, rivastigmine patches are included in the Ministry of Health's Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines of the DA, since the transdermal administration offers a safe and effective alternative to treat AD, bypassing adverse effects (especially in the tract gastrointestinal) related to oral administration. Recently (July of 2021), rivastigmine's generic drug product manufactured by a Brazilian pharmaceutical industry was approved, demonstrating that this type of drug has achieved wide clinical application, enabling the development of generic formulations at a more accessible cost to the population.

Keywords: Alzheimer disease, idiopathic Parkinson's disease, transdermal patch, cholinesterase inhibitors, dopamine agonists.

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

- ABN - Academia Brasileira de Neurologia
- AChE - Acetilcolinesterase
- ADL - Atividades do dia-a-dia
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- AUC_{24h} – Área sob a curva até 24 h
- BuChE – Butirilcolinesterase
- C_{máx} – Concentração plasmática máxima
- C_{mín} – Concentração plasmática mínima
- COMT - Catecol-orto-metil-transferase
- CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
- CYP - Citocromo P450 hepático
- DA – Doença de Alzheimer
- DP – Doença de Parkinson
- IC₅₀ - Concentração inibitória de 50%
- MAO-B – Monoamino oxidase
- NIA-AA - *National Institute on Aging and Alzheimer's Association*
- NMDA - N-metil-D-aspartato
- OPTIMA - *Optimizing Transdermal Exelon In Mild-to-moderate Alzheimer's disease*
- SUS - Sistema Único de Saúde
- t_{1/2} – Tempo para alcançar a concentração plasmática máxima
- UPDRS - Escala unificada de avaliação da Doença de Parkinson

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Lista de Figuras

Figura 1 - Estrutura da pele	13
Figura 2 - Absorção transdérmica	16
Figura 3 - Estrutura química da rivastigmina na forma de base livre (C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂)	28
Figura 4 - Dispositivo transdérmico do tipo matriz	30
Figura 5 – Estrutura química da rotigotina na forma de base livre (C ₁₉ H ₂₅ NOS)	35

Lista de Quadros

Quadro 1 - Elementos-chave dos critérios para demência devido à doença de Alzheimer segundo o NIA-AA, endossados pela ABN	21
Quadro 2 - Resultado da pesquisa no site da Anvisa sobre os medicamentos administrados por via transdérmica no tratamento da DA e DP, com registro ativo	26

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Características e propriedades físico-químicas dos fármacos utilizados no tratamento da DA e DP	27
--	----

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	11
2.1. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3. MÉTODOS.....	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	13
4.1. ADMINISTRAÇÃO TRANSDÉRMICA DE MEDICAMENTOS.....	14
4.2. DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	18
4.2.1. Doença de Alzheimer	19
4.2.2. Doença de Parkinson	22
4.3. MEDICAMENTOS TRANSDÉRMICOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS	25
4.3.1. Rivastigmina.....	28
4.3.2. Rotigotina.....	34
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	40
REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

À medida que a expectativa de vida se torna mais elevada, observa-se um aumento da prevalência das doenças neurodegenerativas. As doenças neurodegenerativas são aquelas que causam a degeneração dos neurônios de forma progressiva e não reversível. Neste sentido, a doença de Alzheimer (DA) apresenta maior ocorrência, seguida pela doença de Parkinson (DP). A DA é caracterizada, principalmente, pela demência, com perda de memória, e posterior aparecimento de outros sintomas como alterações de humor, agressividade, dificuldades para realizar atividades do dia-a-dia e até o desligamento total da realidade em que se vive (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2020). Já a DP é uma doença neurodegenerativa que apresenta como principais sintomas as manifestações motoras, como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez com roda dentada e anormalidades posturais; além de sintomas psicóticos, prejuízos cognitivos e demência (BRASIL, 2017b).

As doenças neurodegenerativas, como DA e DP, não têm cura, e os tratamentos disponíveis visam desacelerar a sua progressão e minimizar os sintomas. Entretanto, os tratamentos disponíveis com medicamentos administrados por via oral apresentam elevada incidência de efeitos adversos, limitando significativamente a adesão dos pacientes ao tratamento. Dentre os efeitos adversos mais comuns na DA estão os relacionados ao trato digestivo, como náusea e vômitos. Já na DP observa-se o aparecimento de flutuações motoras e discinesias associadas com o tratamento prolongado com o uso da levodopa (BRASIL, 2017b; CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

Os sistemas de liberação de fármacos tópicos e transdérmicos apresentam vantagens significativas na prática clínica, reduzindo os efeitos colaterais no trato gastrointestinal e o efeito do metabolismo de primeira passagem que ocorre em maior extensão com fármacos administrados oralmente. Isto é importante, pois há redução significativa dos efeitos colaterais sistêmicos. Além da possibilidade de obter uma administração controlada ou prolongada de medicamentos, a via transdérmica pode ser explorada como uma alternativa à via oral, pois permite a absorção do fármaco na circulação sistêmica sem passagem pelo trato gastrointestinal (PRAUSNITZ; LANGER, 2008; ALEXANDER *et al.*, 2012; RUELA *et al.*, 2016). Há dois medicamentos

transdérmicos contendo rivastigmina com registros ativos (um referência e um genérico), indicados para tratamento da DA e DP (ANVISA, 2021a), e um medicamento transdérmico (marca referência) com registro ativo para tratamento da DP idiopática (ANVISA, 2021b), contendo rotigotina.

Desta forma, este trabalho consistiu na elaboração de uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos registrados no Brasil na forma farmacêutica adesivo transdérmico contendo rivastigmina e rotigotina, indicados para o tratamento de doenças neurodegenerativas, como DA e DP. Contemplando a fisiologia da pele e a via de administração transdérmica de fármacos, a fisiopatologia da DA e DP e as características físico-químicas e mecanismos de ação dos fármacos rivastigmina e rotigotina.

2. OBJETIVOS

Elaborar uma revisão de literatura narrativa sobre os medicamentos transdérmicos registrados no Brasil para tratamento da DA e DP.

2.1. Objetivos Específicos

- Compreender a fisiologia da pele e a via de administração transdérmica de fármacos;
- Apresentar a fisiopatologia da DA e DP;
- Avaliar as diretrizes terapêuticas da DA e DP elaboradas pelo Ministério da Saúde;
- Analisar as características físico-químicas e mecanismos de ação dos fármacos rivastigmina e rotigotina;
- Elaborar uma discussão sobre os medicamentos transdérmicos aprovados para comercialização no Brasil pela Anvisa para o tratamento de doenças neurodegenerativas, enfatizando suas vantagens e/ou desvantagens.

3. MÉTODOS

O trabalho consistiu na elaboração de uma revisão de literatura narrativa, em busca de estudos considerando a administração transdérmica de fármacos no tratamento de doenças neurodegenerativas. Para isso, foram realizadas pesquisas bibliográficas a partir de artigos científicos nas bases de dados eletrônicos Pubmed, Portal Periódicos CAPES, SciELO, usando as palavras-chave nos mecanismos de busca: doença de Alzheimer; doença de Parkinson; transdérmico; rotigotina; rivastigmina. Foram utilizados 27 artigos científicos e 3 livros que abordaram esta temática, nos idiomas português e inglês. Realizou-se uma busca na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) afim de obter informações acerca dos medicamentos transdérmicos disponíveis para tratamento de DA e DP, com registro válido no Brasil. Para complementar, buscas no site PubChem foram realizadas com o intuito de encontrar informações sobre as propriedades físico-químicas da rivastigmina e rotigotina. As diretrizes terapêuticas da DA e DP publicadas pelo Ministério da Saúde também foram incluídas como material de consulta.

3.1 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada a partir da seleção dos artigos, com uma leitura exploratória do seu conteúdo. Logo em seguida, uma leitura mais seletiva foi realizada, na qual o conteúdo foi analisado de modo crítico. Por fim, procedeu-se com a extração dos dados específicos.

Os critérios de inclusão foram:

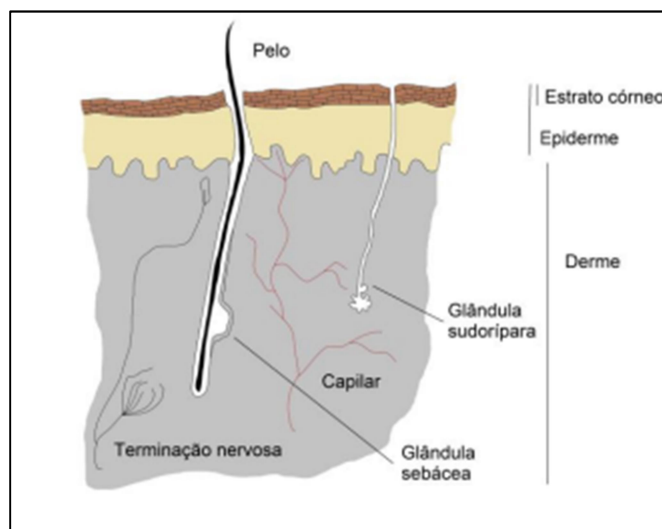
- Artigos publicados em qualquer tempo, sem limitar ano de publicação;
- Artigos sobre as formulações para administração transdérmica de rivastigmina ou rotigotina. Buscou-se por informações complementares, como características físico-químicas e biofarmacêuticas dos fármacos, incluindo considerações sobre farmacocinética, farmacodinâmica, toxicidade e efeitos adversos;
- Apenas artigos publicados em língua portuguesa e inglesa foram selecionados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Fisiologia da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano, e atua como uma barreira entre corpo e ambiente. Entre suas funções, cita-se proteger o corpo de lesões químicas, físicas e microbianas, e prevenir a perda de água e outras substâncias endógenas. A pele com alguns milímetros de espessura separa a rede de circulação sanguínea subjacente do ambiente externo. Anatomicamente, a pele (Figura 1) é composta por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme (ANISSIMOV *et al.*, 2013; NAIR *et al.*, 2013).

Figura 1 – Estrutura da pele



Fonte: RUELA, 2015

A epiderme é a camada mais externa da pele e compreende o epitélio escamoso queratinizado estratificado, que é dividido em 5 camadas, variando de espessura em diferentes regiões do corpo. As diferentes camadas da epiderme são:

- I. Estrato córneo;
- II. Estrato lúcido;
- III. Estrato granuloso;

- IV. Estrato espinhoso;
- V. Estrato germinativo.

A função de barreira da pele é atribuída, principalmente, ao estrato córneo. Com isso, esta é considerada a principal camada que limita a absorção de fármacos administrados topicamente. As células do estrato córneo são chamadas de corneócitos ou queratinócitos. Essas células são densas, funcionalmente mortas, anucleadas e cheias de queratina. O estrato córneo forma um arranjo análogo a uma parede de “tijolos e argamassa”, em que os corneócitos representam os tijolos e os lipídios intercelulares (bicamadas ao redor dos corneócitos) representam a argamassa. O lipídeo intercelular consiste em uma mistura de ceramidas, colesterol, ésteres de colesterol, ácidos graxos e uma pequena fração de sulfato de colesterol. O estrato córneo contém 15 a 20 camadas de células poligonais achatadas, metabolicamente inativas chamadas de corneócitos que, no estado seco, têm uma espessura de 10 a 15 μm . Quando hidratado, o estrato córneo intumescce consideravelmente e sua espessura pode aumentar, atingindo até 40 μm e apresentando uma permeabilidade maior. A epiderme não possui vasos sanguíneos e terminações nervosas, mas suas camadas mais profundas são banhadas pelo fluido intersticial oriundo da derme, que fornece oxigênio e nutrientes, e que é drenado como linfa (ALEXANDER *et al.*, 2012; ANISSIMOV *et al.*, 2013; BARRY, 2001; NAIR *et al.*, 2013; NOTMAN; ANWAR, 2013; RUELA *et al.*, 2016).

A derme confere resistente e elástica a pele, com cerca de 3-5 mm de espessura, consiste em uma mistura de proteínas fibrosas (colágeno e elastina) e um gel interfibrilar de glicosaminoglicanos, sais e água. Os colágenos tipos I e II representam aproximadamente 75% do peso seco da derme. A derme também contém vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas livres, folículos capilares e glândulas sebáceas e sudoríparas. Os ductos das glândulas sudoríparas e os folículos capilares se abrem diretamente para o exterior na superfície da pele (ANISSIMOV *et al.*, 2013; NAIR *et al.*, 2013; RUELA *et al.*, 2016).

4.2. Administração transdérmica de medicamentos

A liberação tópica de fármacos na pele consiste na aplicação de uma formulação para tratar um distúrbio local, com a intenção de reter o fármaco no tecido alvo. Já na liberação transdérmica de fármacos, o fármaco é administrado na pele, havendo sua absorção e distribuição sistêmica, não sendo a pele propriamente dita o órgão alvo (AULTON; TAYLOR, 2016).

A via de administração transdérmica tem sido explorada para alguns fármacos, e apresenta uma variedade de vantagens em comparação com a via oral. Uma das vantagens é ter um efeito significativo em reduzir o efeito de primeira passagem no fígado, que ocorre em larga extensão após a administração oral, sendo responsável por metabolizar prematuramente alguns fármacos. A liberação do fármaco, e sua consequente absorção, ocorre por longos períodos de tempo (até uma semana), contribuindo para melhorar a adesão do paciente ao tratamento. Além disso, os sistemas transdérmicos são confortáveis, fáceis de usar, não invasivos e podem ser auto administrados (ALEXANDER *et al.*, 2012; PRAUSNITZ; LANGER, 2008; RUELA *et al.*, 2016).

Talvez o maior desafio para a administração transdérmica de medicamentos seja que apenas um número limitado de fármacos é passível de ser extensamente absorvido através da pele por essa via, alcançando níveis plasmáticos significativos para distribuição ao sítio de ação. Em geral, a via transdérmica apresenta melhores resultados para fármacos de massas moleculares de apenas algumas centenas de Daltons, com coeficientes de partição octanol-água que favorecem sua partilha através do conteúdo lipídico da epiderme. Desta forma, fármacos hidrofílicos, peptídeos e macromoléculas apresentam um desafio para a via de administração transdérmica (PRAUSNITZ; LANGER, 2008).

Existem muitos fatores que afetam a penetração de fármacos através da pele, tais como:

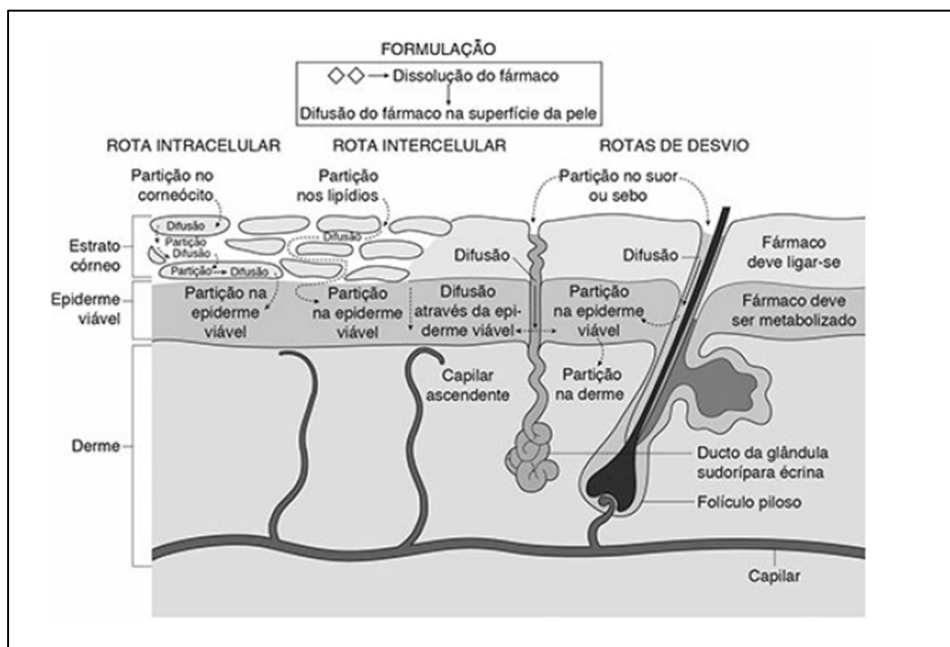
- I. Diferenças entre espécies de animais;
- II. Idade e área de aplicação;
- III. Temperatura,
- IV. Estado da pele (normal, danificada/machucada ou doente);
- V. Tempo de contato;
- VI. Grau de hidratação da pele;
- VII. Pré-tratamento da pele;
- VIII. Características físicas da formulação.

O mecanismo de penetração de fármaco possui três vias principais:

- I. Através dos folículos pilosos com glândulas sebáceas associadas (apêndices cutâneos);
- II. Através das glândulas sudoríparas (apêndice cutâneo);
- III. Através do estrato córneo e demais camadas epidérmicas (epiderme intacta).

A rota pelo estrato córneo envolve as vias intercelulares (através dos lipídios) e intracelulares (através dos corneócitos). Recentemente, foi proposto que a rota através dos apêndices cutâneos (folículos pilosos e glândulas sudoríparas) apresenta baixa taxa de absorção cutânea para a maioria dos fármacos quando se alcança o estado estacionário (ou seja, quando a velocidade de absorção transdérmica é constante). Entretanto, deve-se considerar que essa rota é mais significativa quando se trata da permeação de moléculas carregadas e grandes compostos polares. Sendo assim, assume-se que, no geral, para a maioria dos fármacos de baixo peso molecular, a principal via de permeação cutânea é através da epiderme intacta (ALEXANDER *et al.*, 2012; BARRY, 2001; RUELA *et al.*, 2016).

Figura 2 – Absorção transdérmica



Fonte: AULTON, 2016

Para haver difusão ou outros processos de transporte, um fármaco (soluto) precisa se dissolver nas camadas da epiderme ou derme (ou em um solvente), e as etapas sequenciais são: a) dissolução e liberação do medicamento a partir da formulação; b) fracionamento e difusão de fármacos no estrato córneo e c) absorção do fármaco pelos vasos capilares, até alcançar a circulação sistêmica. O processo de transporte dos fármacos pela epiderme ocorre predominantemente pela difusão, enquanto o transporte na derme ocorre por transporte convectivo. Na difusão as moléculas do fármaco em qualquer fase passam por um processo de movimento aleatório, ou movimento browniano em função do gradiente de concentração do fármaco através da pele. Enquanto a difusão é o principal mecanismo de transporte de moléculas na epiderme e derme avascular superior, o transporte convectivo é um mecanismo chave para a liberação de moléculas para a circulação sistêmica ou para tecidos mais profundos. O transporte nesta região envolve tanto a difusão quanto o transporte intersticial na derme e a partição para os capilares sanguíneos e linfáticos, onde são transportados pelo fluxo sanguíneo ou linfático (ANISSIMOV *et al.*, 2013; RUELA *et al.*, 2016).

A absorção cutânea é inversamente proporcional ao peso molecular e, consequentemente, influencia no coeficiente de difusão. O coeficiente de partição entre a fase oleosa/fase aquosa deve ser 1 (U_m) ou superior para uma permeabilidade ideal. Além disso, tanto o coeficiente de partição quanto o pH do veículo influenciam na liberação do fármaco na superfície da pele. Deve-se atentar que a aplicação da formulação com valores altos ou muito baixos de pH pode prejudicar a pele. Portanto, valores moderados de pH podem ser mais seguros para administração tópica. No entanto, o grau de ionização do fármaco em pH específico é fundamental, pois as moléculas não ionizadas se difundem predominantemente através das regiões intercelulares lipofílicas do estrato córneo. Além disso, moléculas de fármacos ionizados também podem permear através das regiões intercelulares do estrato córneo, porém mais devagar e com baixa taxa de difusão (NAIR *et al.*, 2013).

Da mesma forma, a concentração do fármaco na formulação é muito importante, pois um aumento proporcional no fluxo pode ser alcançado aumentando a concentração da molécula dissolvida. Em concentrações mais altas, acima do coeficiente de solubilidade, o excesso de fármaco sólido atua como um estoque, formando um sistema supersaturado, o que mantém o nível de fármaco solúvel em uma taxa constante, e, com isso, mantendo a taxa de absorção do fármaco constante por um tempo prolongado (NAIR *et al.*, 2013).

Além das propriedades farmacocinéticas (concentração, pH) de um medicamento transdérmico, existem outros parâmetros que também podem interferir no período de permanência de um adesivo na pele. Uma das causas mais importantes da retirada súbita de adesivo para alguns fármacos é a irritação causada na pele. Fármacos como o fenidato de metila, selegilina, clonidina e rivastigmina são alguns exemplos de potenciais irritantes da pele. Além disso, a natureza dos materiais adesivos, a oclusão fornecida pelos adesivos transdérmicos e a presença de promotores químicos podem aumentar o risco de sensibilização da pele, o que pode limitar o período de aplicação do medicamento, devido à sensibilização da pele (FARAHMAND; MAIBACH, 2009).

Várias técnicas foram desenvolvidas para melhorar e controlar o transporte através da pele e ampliar a gama de medicamentos administrados. Pode-se citar os métodos químicos e físicos, baseados em duas estratégias: aumentar a permeabilidade da pele e/ou fornecer força motriz agindo sobre o gradiente de difusão do fármaco (ALEXANDER *et al.*, 2012). Os medicamentos transdérmicos disponíveis no Brasil para tratamento da DP e DA são baseados somente na difusão passiva do fármaco através da pele, sem uso de métodos físicos.

4.3. Doenças neurodegenerativas

Doenças neurodegenerativas são causadas pela degeneração dos neurônios, são fundamentais para o funcionamento do sistema nervoso, de forma irreversível (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017). Conforme a Portaria Conjunta nº 13 do Ministério da saúde (2017), um estudo realizado no Brasil utilizando amostra de idosos de base comunitária demonstrou que a taxa de prevalência de demência na população com mais dos 65 anos foi de 7,1%, e a DA foi responsável por 55% desses casos. Considerando que a população de idosos em 2017 era de aproximadamente 15 milhões de pessoas, a estimativa de demência na população brasileira é de 1,1 milhão de casos. Uma revisão sistemática recente encontrou taxas de demência na população brasileira variando de 5,1% a 17,5%, sendo a DA a causa mais frequente (BRASIL, 2017a).

4.3.1. Doença de Alzheimer

De acordo com a Portaria Conjunta nº 13, de 28 de novembro de 2017, a DA é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal. Esta doença se manifesta por deterioração da memória e cognição, comprometendo cada vez mais as atividades de vida diária e com desenvolvimento de uma variedade de sintomas neuropsiquiátricos e de alterações comportamentais (BRASIL, 2017a).

As suas alterações neuropatológicas e bioquímicas podem ser divididas da seguinte forma:

- I. Mudanças estruturais;
- II. Alterações nos neurotransmissores.

As mudanças estruturais incluem os envelados neurofibrilares, as placas neuríticas e as alterações do metabolismo amiloide, bem como as perdas sinápticas e a morte neuronal. As alterações nos neurotransmissores estão ligadas às mudanças estruturais (patológicas) que ocorrem de forma desordenada na doença (BRASIL, 2017a; CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017; RODRIGUES *et al.*, 2020).

Os principais fatores de risco para a DA são idade e histórico familiar da doença (o risco aumenta com o número crescente de familiares de primeiro grau afetados). Sabe-se que o alelo E4 do gene da apolipoproteína E (gene localizado no cromossomo 19) atua também como fator de risco mais comum para o aparecimento da DA de início tardio; porém, sua presença não é necessária e nem suficiente para o desenvolvimento da doença. Além disso, o fragmento de 42 aminoácidos da proteína precursora β -amilóide, que tem alta relevância na patogênese das placas senis, está associado à maioria das formas familiares da DA devido à superprodução da proteína precursora β -amilóide. A neuroinflamação crônica é um dos fatores responsáveis por estimular a síntese de β -amilóide (CROUS-BOU *et al.*, 2017; TAVARES; NEGRÃO; LIMA, 2011; BRASIL, 2017a).

Conforme a Portaria Conjunta nº 13 (2017), que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA:

Além da degeneração do sistema colinérgico, a DA está também associada ao aumento da perda dos neurônios glutaminérgicos, o que se relaciona com distúrbios nos receptores N-metil-D-aspartato (NMDA – receptor glutaminérgico) e na expressão do receptor do ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico no córtex cerebral e hipocampo. A disfunção dos neurônios glutaminérgicos promove um aumento nas concentrações de glutamato, o que, por sua vez, aumenta a frequência da despolarização da membrana pós-sináptica e reduz a detecção dos sinais fisiológicos mediados pelo receptor de NMDA. Isso contribui para o dano cognitivo. O Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) nº 310 - Julho/2017, aprovado pela Portaria SCTIE/MS nº 49, de 08 de novembro de 2017, recomendou a incorporação da memantina combinada aos inibidores da acetilcolinesterase (donepezila ou galantamina ou rivastigmina) nos casos de DA moderada e o uso de memantina em monoterapia nos casos graves de DA. Apesar da intensidade do efeito da memantina sobre os campos cognitivo, comportamentais e funcionais na DA ter sido pequeno, foi significativo e influenciou favoravelmente a qualidade de vida dos doentes e cuidadores (BRASIL, 2017a. p. 4, 11).

De acordo com os critérios do *National Institute on Aging and Alzheimer's Association Disease and Related Disorders Association* (NIA/AA), e reforçado pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN), o diagnóstico clínico de DA parte de um diagnóstico completo de demência de qualquer natureza. Demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que interferem com a habilidade de exercer qualquer atividade básica do dia-a-dia, além de representar um declínio prévio de funcionamento e desempenho e não ser explicável por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica maior (BRASIL, 2017a. p. 5).

No Quadro 1, extraído da Portaria Conjunta nº 13 (2017), estão apresentados os critérios para diagnóstico da demência.

Quadro 1 - Elementos-chave dos critérios para demência devido à DA segundo a Portaria Conjunta nº 13 (2017), que aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA.

Demência na DA provável*
Critérios de demência foram preenchidos, mais as seguintes características:
<p>A. início insidioso (meses a anos);</p> <p>B. clara história de perda cognitiva referida pelo informante;</p> <p>C. o déficit cognitivo mais proeminente e inicial é evidente na história e exame em uma das seguintes categorias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amnesia, mais comum, deve haver prejuízo no aprendizado e na evocação de informações recentemente aprendidas; - Prejuízos na linguagem, habilidades visuo-espaciais ou função executiva.
Esse diagnóstico não se aplica quando existe evidência de:
<p>A. Doença cardiovascular concomitante substancial, definida por história de acidente vascular cerebral temporalmente relacionada ao início da perda cognitiva, ou presença de múltiplos e extensos infartos, ou extensa hiperintensidade de substância branca;</p> <p>B. Características proeminentes de outras demências primárias: demência frontotemporal variante comportamental,</p> <p>C. Demência por corpos de Lewy, demência frontotemporal variantes de linguagem;</p> <p>D. Outra doença neurológica ativa ou comorbidade médica não neurológica ou uso de medicamentos que poderiam ter um efeito substancial na cognição.</p>

* Critérios definidos conforme o NIA-AA, endossados pela ABN.

Fonte: BRASIL (2017a).

Ainda mais, conforme a Portaria Conjunta nº 13 (2017) que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DA, destaca-se:

O tratamento da DA deve ser multidisciplinar, contemplando os diversos sinais e sintomas da doença e suas peculiaridades de condutas. O tratamento medicamentoso tem por objetivo propiciar a estabilização do comprometimento cognitivo, do comportamento e da realização das atividades da vida diária, com um mínimo de efeitos adversos (BRASIL, 2017a. p. 10).

Os inibidores da acetilcolinesterase, donepezila, galantamina e rivastigmina, são recomendados para o tratamento da DA leve a moderada. O fundamento para o uso de fármacos colinérgicos recai no aumento da secreção ou no prolongamento da meia-vida da acetilcolina na fenda sináptica em áreas relevantes do cérebro. Uma das limitações do uso desses medicamentos é sua tolerância, particularmente relacionada ao trato digestório, dado que náusea e vômitos são muitas vezes intoleráveis. Para esse fim, foi desenvolvida uma apresentação farmacêutica de adesivo para aplicação transdérmica (*patch*) (BRASIL, 2017a. p. 10).

Em relação a terapias não farmacológicas, o exercício físico de qualquer modalidade demonstrou efeito benéfico sobre a cognição de pacientes com demência devido a DA. Além disso, as intervenções diádicas (terapêuticas que envolviam o indivíduo com demência e seu cuidador em atividades amplamente definidas como psicossociais, estimulando atividades significativas de vida diária e fazendo adaptações ambientais) demonstraram ser muito efetivas em minimizar o declínio funcional nas atividades de vida diária de indivíduos com demência (BRASIL, 2017a. p 10).

Além disso, as intervenções não farmacológicas busca acolher e orientar o cuidador afim de que ele aja da melhor forma, propiciando à pessoa com DA, meios para melhor convivência diante dessa situação. O cuidador na maioria das vezes é um membro da família, que fica responsável junto aos profissionais da saúde, por buscar meios que ofereçam melhor qualidade de vida ao idoso com DA. Dentre essas intervenções não farmacológicas podemos evidenciar: a terapia de grupo multifamiliar e o grupo de apoio. Essas terapias podem auxiliar os cuidadores informais a perceberem as dificuldades relatadas e oferecer alternativas que proporcionem espaços de intervenção, conscientização e sensibilização. Assim, garante tanto um cuidado de qualidade como, também, ajuda na relação cuidado-cuidador (CAETANO; SILVA; SILVEIRA, 2017).

4.3.2. Doença de Parkinson

Sob o ponto de vista neuroquímico, o achado patológico característico da DP corresponde a uma deficiência de dopamina no sistema nigro-estriatal, com aparecimento de inclusões intracelulares conhecidas como corpúsculos de Lewis. A perda progressiva

dos neurônios contendo dopamina é uma característica normal do envelhecimento; contudo, uma perda de mais que 70-80% dos neurônios dopaminérgicos caracteriza o início do desenvolvimento da DP sintomática (BRUNTON *et al.*, 2016; WERNECK, 2010).

Hoje, os tratamentos disponíveis para os distúrbios neurodegenerativos tem o objetivo de atenuar os sintomas da doença, mas não altera a evolução do processo de degeneração dos neurônios. Em geral, o tratamento sintomático da DP, na qual a deficiência neuroquímica produzida pela doença está bem definida, pode apresentar relativo sucesso, havendo vários fármacos com eficácia clinicamente avaliada (BRUNTON *et al.*, 2016; WERNECK, 2010).

Conforme a Portaria Conjunta nº 10 (2017) que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DP, destaca-se que:

A evolução, a gravidade e a progressão dos sintomas da DP variam muito de um paciente para outro. Até o momento, não se dispõe de exame ou teste diagnóstico para essa doença. A DP é diagnosticada por neurologistas e requer a identificação de alguma combinação dos sinais motores cardinais tais como tremor de repouso, bradicinesia, rigidez plástica (com presença de roda denteada) e anormalidades posturais. De qualquer forma, uma classificação clínica padrão ainda não foi obtida (BRASIL, 2017b. p. 4).

Com base nesses critérios, o paciente terá diagnóstico de DP se apresentar lentidão dos movimentos (bradicinesia), um critério necessário e pelo menos três critérios de suporte positivos. Segundo o Banco de Cérebro da Sociedade de Parkinson do Reino Unido, os critérios podem ser divididos nos três grupos apresentados a seguir:

- a) Critérios necessários para diagnóstico de DP;
- b) Critérios negativos para DP (sugestivos de outras formas de parkinsonismo) são história de acidente vascular cerebral (AVC) de repetição; história de trauma craniano grave; história definida de encefalite; crises oculogíricas; tratamento prévio com neurolépticos; remissão espontânea dos sintomas; quadro clínico estritamente unilateral após 3 anos; paralisia supranuclear do olhar; sinais cerebelares; sinais autonômicos precoces; demência precoce; liberação piramidal com sinal de Babinski; presença de tumor cerebral ou hidrocefalia comunicante; resposta negativa a altas doses de levodopa; exposição ao metilfeniltetrapiridínio (MPTP).
- c) Critérios de suporte positivo para o diagnóstico de DP (três ou mais são necessários para o diagnóstico). Os sintomas observados nos critérios necessários para diagnósticos de DP são bradicinesia e pelo menos um dos seguintes sintomas: rigidez muscular; tremor

de repouso (4-6 Hz) avaliado clinicamente. Já para confirmar o diagnóstico de DP é necessário três ou mais destes sintomas: início unilateral; presença do tremor de repouso; doença progressiva; persistência da assimetria dos sintomas; boa resposta a levodopa; presença de discinesias induzidas por levodopa; resposta a levodopa por 5 anos ou mais; evolução clínica de 10 anos ou mais (BRASIL, 2017b. p. 4-5).

Outros pontos importantes a serem mencionados, conforme a Portaria Conjunta nº 10 (2017) que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DP são:

A prevenção primária não é possível devido à ausência de marcadores biológicos ou fatores de risco identificáveis, excetuando-se o envelhecimento e a transmissão genética em raras famílias. A prevenção secundária, uma vez que a DP tenha sido diagnosticada, busca reduzir a taxa de progressão, parar ou mesmo reverter a morte neuronal (BRASIL, 2017b. p. 6).

Com base em várias vias bioquímicas que poderiam ter participação na morte neuronal, diversos fármacos são potenciais candidatos ao papel de neuroprotetores ou modificadores do curso clínico. É difícil medir diretamente a perda neuronal *in vivo*, e não se sabe claramente qual a correlação da sintomatologia com a morte neuronal. Além disso, é difícil separar clinicamente o efeito sintomático do efeito protetor (BRASIL, 2017b. p. 7).

A escolha do tratamento deve ser baseada nos sintomas específicos, idade e estado cognitivo do doente, e outros fatores, incluindo seu custo. Podem ser implementadas terapêuticas não farmacológicas (ex. fisioterapia), que encontram menor suporte na Medicina Baseada na Evidência do que os fármacos utilizados atualmente no tratamento dos sintomas motores da DP. O tratamento farmacológico inclui os fármacos: Levodopa, associada a um inibidor da dopa-descarboxilase periférica (carbidopa ou benserazida); agonistas dopaminérgicos, que podem ser ergotamínicos (e.g. bromocriptina, pergolide, dihidroergocriptina) ou não ergotamínicos (piribedil, ropinirol, pramipexol); inibidores da monoamino-oxidase B (MAO-B), como, por exemplo, selegilina, rasagilina; inibidores da catecol-orto-metil-transferase (COMT), tolcapone, entacapone; anticolinérgicos, trihexifenidilo, biperideno; e o modulador do glutamato, amantadina (MASSANO, 2011; BRASIL, 2017b).

A introdução da levodopa representou o maior avanço terapêutico da DP, produzindo benefícios clínicos para praticamente todos os pacientes e reduzindo a mortalidade pela doença. No entanto, com o passar do tempo, a duração do efeito da

medicação começa a reduzir-se, e isto está associada ao aparecimento de complicações motoras, nomeada discinesias de pico de dose. Na discinesias, os períodos *on* ou “período ligado” é quando os pacientes apresentam um desempenho funcional satisfatório devido ao efeito da medicação. E nos períodos *off*, os pacientes apresentam um desempenho funcional inferior devido a interrupção do efeito da medicação. Alguns estudos em relação à expectativa de vida dos pacientes demonstraram um risco maior de flutuações motoras com a levodopa do que com outros agonistas dopaminérgicos (AZEVEDO; CARDOSO, 2009; MASSANO, 2011;).

Ainda mais, conforme a Portaria Conjunta nº 10 (2017), que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DP, complementa-se:

Outro agonista dopaminérgico não ergolíneo é a rotigotina (agonista seletivo do receptor D2), disponível comercialmente em formulações de adesivos transdérmicos administrados uma vez por dia, apresentando eficácia em monoterapia para o tratamento da fase inicial da DP (BRASIL, 2017b. p. 8).

4.4. Medicamentos transdérmicos para tratamento de doenças neurodegenerativas

Foram realizadas buscas na página da Anvisa sobre os medicamentos transdérmicos disponíveis no Brasil para o tratamento das doenças neurodegenerativas, o que foi discutido nesse trabalho (ANVISA, 2021a; ANVISA, 2021b).

O resultado encontrado no site da Anvisa demonstrou dois fabricantes com registro ativo do medicamento contendo rivastigmina (a marca referência Exelon[®] e um genérico, com data de registro muito recente – julho de 2021), e apenas um fabricante com registro ativo do medicamento contendo rotigotina (a marca referência Neupro[®]). Foram encontrados os resultados apresentados no Quadro 2, com detalhamento das informações sobre estes medicamentos. Na Tabela 1, encontram-se apresentadas as propriedades físico-químicas dos fármacos administrados por via transdérmica no tratamento da DA e DP.

Quadro 2 – Resultado da pesquisa no site da Anvisa sobre os medicamentos do tipo adesivo transdérmico no tratamento da DA e/ou DP, com registro ativo.

Medicamento (nome)	IFA	Fabricante	Tipo	Registro
Exelon®		Novartis	R	Data do registro: 05/02/1998
		Biociencias S.A		Vencimento do registro: 02/2028 Validade: 24 meses
Rivastigmina	Rivastigmina	Aché	G	Data do registro: 26/07/2021
		Laboratórios Farmacêuticos S.A.		Vencimento do registro: 07/2031 Validade: 24 meses
Neupro®	Rotigotina	UCB Biopharma Ltda.	R	Data do registro: 04/08/2014 Vencimento do registro: 08/2029 Validade do medicamento: 30 meses

*IFA, insumo farmacêutico ativo; R, referência; G, genérico.

Fonte: ANVISA, 2021a; ANVISA, 2021b.

Tabela 1 - Características e propriedades físico-químicas dos fármacos utilizados no tratamento da DA e DP.

Fármaco/ Fórmula molecular^a	Indicação terapêutica^{a,b}	Massa molecular^a	Característica^{c,d}	Solubilidade^{c,d}	Log P	pKa^{c,d}	Ponto de fusão^a
Rivastigmina (C ₁₄ H ₂₂ N ₂ O ₂)	Doença de Alzheimer e doença de Parkinson	250 g/mol (base livre)	Pó cristalino branco a esbranquiçado	Solubilidade em água igual a 2,04 g/L.	2,1 ^a ; 3.0 ^b	8.89	89 °C
Rotigotina (C ₁₉ H ₂₅ NOS)	Doença de Parkinson e síndrome das pernas inquieta	316 g/mol (base livre)	Pó branco a esbranquiçado	Pouco solúvel em água em pH neutro. A solubilidade aumenta em pH mais ácido.	4.4 ^b	pKa ₁ : 10.03 (fenol) pKa ₂ : 10.97 (amina)	177 °C

* pKa, constante de dissociação ácida; log P, coeficiente de partição. Descrito em: ^aMOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011; ^bWATKINSON, 2013; ^cNATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2021a; ^dNATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2021b.

Fonte: BRASIL, 2021c; BRASIL, 2021d; MOFFAT; OSSELTON; WIDDOP, 2011; WATKINSON, 2013; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2021a; ; NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, 2021b.

4.4.1. Rivastigmina

A rivastigmina (Figura 3) é um inibidor seletivo e reversível da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE). Embora seu mecanismo de ação não seja totalmente elucidado, acredita-se que a rivastigmina facilita a neurotransmissão colinérgica, pois diminui a degradação da acetilcolina liberada por neurônios colinérgicos, funcionalmente intactos, inibindo a sua hidrólise. A rivastigmina forma um complexo de ligação covalente com enzimas, sendo um inibidor potente da atividade da AChE com concentração inibitória de 50% [IC₅₀] de 0,24 mmol/L no córtex cerebral humano normal. Também é um inibidor potente da atividade para BuChE, com IC₅₀ de 4,76 mmol/L no soro humano normal. Sendo assim, é um inibidor mais rápido e potente da BuChE do que a AChE *in vitro*. Além disso, existem evidências de que a inibição das colinesterases poderia diminuir a formação das placas amiloides, que são uma das principais características patológicas da DA (DHILLON, 2011; FRAMPTON, 2014; BRASIL, 2021c).

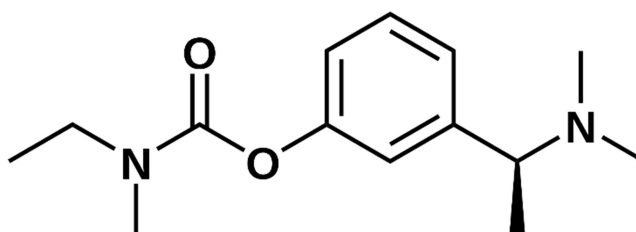


Figura 3. Estrutura química da rivastigmina na forma de base livre (C₁₄H₂₂N₂O₂).

Dentre as diversas isoformas de AChE, as duas mais abundantes no cérebro são a G1 e a G4. A rivastigmina inibe preferencialmente a isoforma G1. Desta forma, como no córtex frontal, os níveis de G1 são de até 38%, e no núcleo caudado os níveis de G1 são inferiores a 5%. É provável que os níveis de acetilcolina sejam menores no núcleo caudado, reduzindo assim o risco de distúrbios do movimento ou tremores associados a níveis aumentados de acetilcolina (DHILLON, 2011; FRAMPTON, 2014; BRASIL, 2021c).

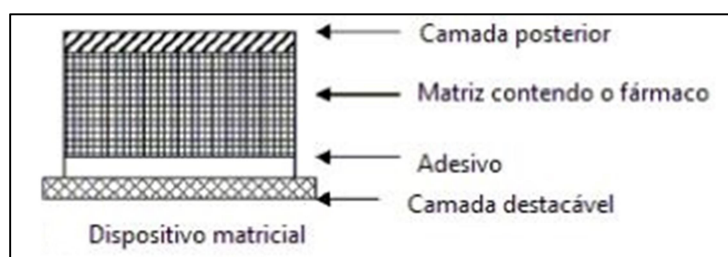
A rivastigmina possui características físico-químicas favoráveis para administração transdérmica, pois é uma molécula pequena, com baixo peso molecular e propriedades anfipáticas, o que permite que ela se difunda através da pele até alcançar a corrente sanguínea (Tabela 1). O transporte da rivastigmina do sangue para o cérebro pode ser mediado, em parte, pelo transportador de colina da barreira hematoencefálica (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009; FRAMPTON, 2014).

A rivastigmina, na forma de adesivo transdérmico Exelon[®] foi o primeiro tratamento transdérmico desenvolvido que produziu melhora cognitiva significativa em pacientes com DA, sendo também indicado para tratar a DP. Enquanto nas formulações orais usa-se o sal hemitartrato de rivastigmina (cápsulas gelatinosas duras 1.5, 3.0, 4.5 e 6.0 mg e solução oral aquosa 2.0 mg/mL: ambas as formas farmacêuticas tiveram as doses expressas como rivastigmina base livre), nos adesivos transdérmicos usa-se a forma de base livre da rivastigmina. O adesivo é aplicado uma vez ao dia e está disponível em três tamanhos: 5 cm², 10 cm² e 15 cm², respectivamente liberando uma dose de 4,6 mg, 9,5 mg e 13,3 mg de rivastigmina em 24 h (DHILLON, 2011; SANTOS *et al.*, 2011; FRAMPTON, 2014; BRASIL, 2021c). O uso da rivastigmina transdérmica nos Estados Unidos foi aprovado em 2007, sendo também comercializada no mercado europeu (WATKINSON, 2013).

O registro de medicamento genérico adesivo transdérmico de rivastigmina é um avanço, o que ocorreu recentemente no Brasil (julho/2021), pois o mesmo pode facilitar o acesso da população a uma alternativa terapêutica com menor custo, apresentando eficácia e segurança similar ao adesivo Exelon[®]. Embora o Exelon[®] tenha sido registrado em 1998, somente após 23 anos houve registro de medicamento genérico, demonstrando a dificuldade em desenvolver formulações transdérmicas com eficácia e segurança equivalentes à marca referência, o que se deve sobretudo às dificuldades para que indústrias nacionais invistam em pesquisa e desenvolvimento deste tipo de formulação. Além disso, deve-se considerar o tempo que uma patente demora para expirar (geralmente 20 anos). Reconhece-se que a via transdérmica ainda é considerado uma rota alternativa, sendo menos usual do que a via oral. Porém, com o aumento da expectativa de vida da população brasileira, e por consequente, o aumento da incidência de doenças neurodegenerativas, a demanda por adesivos de rivastigmina, que comprovadamente apresentam benefícios clínicos, torna-se crescente, o que leva ao investimento na pesquisa de genéricos deste tipo de medicamento.

O adesivo transdérmico de rivastigmina é do tipo matriz (Figura 4). A composição da formulação contém o fármaco, antioxidantes, uma mistura de polímero que controla a taxa de liberação do fármaco e um adesivo formador de matriz de silicone organizado como uma única camada de "matriz polimérica". Isso permite a administração suave e controlada da rivastigmina a partir do medicamento por difusão a partir da matriz, além de permitir que os adesivos sejam pequenos, finos e discretos (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009). Os excipientes da formulação do Exelon[®] são dextroalfatocoferol, metacrilato de butila, metacrilato de metila, copolímero acrílico, óleo de silicone (BRASIL, 2021c).

Figura 4. Dispositivo transdérmico do tipo matriz.



Fonte: Adaptado de RUELA, 2012

O sistema de liberação transdérmica contendo rivastigmina foi desenvolvido com o objetivo de melhorar a tolerabilidade do paciente; ao fornecer administração contínua com flutuações reduzidas nos níveis plasmáticos. A formulação do adesivo reduz a incidência de eventos adversos gastrointestinais colinérgicos centrais (por exemplo, náuseas e vômitos) que estão associados ao uso de formulações orais equivalentes, particularmente durante a fase inicial. O perfil de tolerabilidade melhorado do adesivo pode tornar as doses terapêuticas ideais mais fáceis de alcançar. Sendo assim, permitem aumentar potencialmente a eficácia do tratamento e aumentar a adesão do paciente (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009; SANTOS *et al.*, 2011; FRAMPTON, 2014).

O tratamento deve começar com o adesivo de 5 cm² (libera 4,6 mg/24 h; contém 9 mg); por no mínimo de 4 semanas de tratamento com esta dose inicial. Em seguida, deve-se aumentar para o adesivo de 10 cm² (libera 9,5 mg/24 h; contém 18 mg), que é a dose de manutenção recomendada por pelo menos 6 meses de tratamento. E depois, pode-se

aumentar a dose para o adesivo de 15 cm² (libera 13,3 mg/24 h; contém 27 mg) em pacientes que demonstraram uma deterioração cognitiva significativa e/ou declínio funcional durante o uso da dose de manutenção recomendada (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009; FRAMPTON, 2014; BRASIL, 2021c).

Um adesivo deve ser aplicado a cada 24 horas em um mesmo horário todos os dias. Em um estudo de aplicação em centro único, dose única, aberto, sequência aleatória, em 40 homens ou mulheres saudáveis com idades entre 40-80 anos, evidenciou-se que os níveis de exposição representados pela área sob a curva até 24 h (AUC_{24 h}) e concentração plasmática máxima (C_{max}) foram maiores quando o adesivo foi aplicado no tórax, parte superior das costas e parte superior do braço, devido à menor espessura da pele e da gordura corporal subcutânea nesses locais. É recomendado que o adesivo seja aplicado na pele limpa, seca, saudável e sem pelos para obter a exposição máxima à rivastigmina, com risco mínimo de reações cutâneas. Para minimizar ainda mais o risco de irritação da pele, deve-se evitar a reaplicação exatamente no mesmo local por 14 dias (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009; FRAMPTON, 2014; BRASIL, 2021c).

A absorção da rivastigmina a partir do adesivo é lenta. As concentrações plasmáticas de rivastigmina são detectáveis após 0,5 a 1 h da aplicação do adesivo; atingindo o pico plasmático em tempo variáveis de 8 a 16 h. Após isto, as concentrações plasmáticas tendem a diminuir lentamente durante o restante do período de aplicação. O tempo de aplicação do adesivo é de 24 horas. Aproximadamente metade da carga total do medicamento é liberada do adesivo durante estas 24 horas. Na aplicação de um novo adesivo durante a administração de doses múltiplas, há uma diminuição gradual inicial nas concentrações plasmáticas de rivastigmina (por uma média de aproximadamente 40 minutos) até que a taxa de absorção do novo adesivo exceda a de eliminação e, assim, as concentrações plasmáticas aumentam gradualmente para atingir um novo pico, após uma média de 8 h. Portanto, os pacientes correm risco reduzido de exposição tóxica caso um novo adesivo seja aplicado por engano sem a remoção prévia do adesivo anterior. Uma vez removida, a meia-vida de eliminação (t_{1/2}) curta da rivastigmina (17,4 mg/adesivo de 24 h = 3,4 h) garante a redução rápida dos níveis plasmático do fármaco. Como resultado, mesmo com a administração contínua fornecida com o adesivo de rivastigmina, há pouco potencial de acúmulo no organismo (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009; FRAMPTON, 2014).

O perfil farmacocinético ideal para um tratamento com inibidor da colinesterase seria uma administração gradual e prolongada do fármaco, mantendo os níveis plasmáticos dentro da janela terapêutica. Ao fornecer uma administração gradual e prolongada de rivastigmina através da pele, um adesivo transdérmico diminui a C_{max} e prolonga o tempo para alcançar a C_{max} (t_{max}), assegurando menores oscilações dos níveis plasmáticos quando alcança o estado (estacionário). Além disso, há uma tendência muito menor em flutuação entre as concentrações máximas e mínimas de rivastigmina após a administração do adesivo do que após a administração oral. Ou seja, o índice de flutuação [uma medida da diferença relativa entre C_{max} e a concentração plasmática mínima (C_{min})] variou de 60 a 80% com os adesivos [era 70% com os adesivos de 15 cm²] *versus* 400 - 620% com formulações orais do medicamento. Desta forma, o uso do transdérmico é potencialmente promissor em melhorar a tolerabilidade, permitir aos pacientes um acesso mais fácil às doses terapêuticas e aperfeiçoar a eficácia do tratamento. Essas hipóteses são apoiadas por três ensaios abertos (dois estudo de dose única e um estudo de dose múltipla) e pelos resultados do Estudo de Investigação do Exelon Transdérmico na DA, sendo este conhecido pela sigla IDEAL (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009).

Os resultados obtidos a partir de um estudo clínico aberto e randomizado foram usados para uma análise comparativa entre os níveis plasmáticos de rivastigmina (administrada por via oral ou transdérmica) ao longo de um período de aplicação de 24 horas. Para isso, dados de 51 pacientes com DA tratados com rivastigmina na forma de adesivo (4,6–17,4 mg/24 h; 5–20 cm²) ou cápsulas (3–12 mg/dia) foram avaliados. A forma de avaliar a exposição ao medicamento foi a medição da área sob a curva ao longo de um período de tratamento de 24 horas (AUC_{24h}). Observou-se que o adesivo de 4,6 mg/24 h resultou em uma exposição comparável de rivastigmina a uma dose de cápsula de 6 mg/dia [AUC_{24h} = 64 e 60 ng.h/ml respectivamente] e o adesivo de 9,5 mg/24h comparável a uma exposição à maior dose de cápsula recomendada [12 mg/dia; AUC_{24h} = 166 e 207 ng.h/ml, respectivamente]. Já os adesivos de 13,3 mg/24h e 17,4 mg/24 h proporcionam maior exposição à rivastigmina do que qualquer dose oral aprovada (AUC_{24h} = 312 e 474 ng.h/ml) (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009).

A partir disso, conclui-se que o adesivo de rivastigmina pode fornecer exposição semelhante ao medicamento oral com uma concentração máxima mais baixa e velocidade de absorção constante por maior tempo, apresentando eficácia semelhante e um perfil de tolerabilidade mais favorável. Além disso, a rivastigmina administrada por via

transdérmica reduziu drasticamente o efeito do metabolismo da fase I, aumentando a biodisponibilidade sistêmica a partir da sua administração transdérmica. Conseqüentemente, o adesivo de rivastigmina 9,5 mg/ 24 h (10 cm², AUC_{24h} = 166 ng.h/ml) pode fornecer eficácia comparável às doses mais altas de cápsulas (12 mg/dia , AUC_{24h} = 207 ng.h/ml), apesar de ter uma AUC_{24h} numericamente inferior (KURZ; FARLOW; LEFÈVRE, 2009). Conforme Brasil (2021c), a biodisponibilidade absoluta de cápsulas de rivastigmina 3 mg é de 36%, e a ingestão de alimentos afeta a taxa de absorção tanto para cápsulas, quanto para a formulação de solução oral (BRASIL, 2021c).

Frampton (2014) aponta que os adesivos transdérmicos de rivastigmina apresentam boa tolerabilidade de acordo com o estudo OPTIMA (*Optimizing Transdermal Exelon In Mild-to-moderate Alzheimer's disease*), além de não apresentarem novos problemas de segurança para o adesivo de 15 ou 10 cm². Os efeitos adversos mais frequentemente relatados foram distúrbios gastrointestinais, distúrbios psiquiátricos e distúrbios do sistema nervoso. Os efeitos adversos gastrointestinais colinérgicos classificados como comuns em usuários de adesivo de 15 cm² tiveram uma incidência 4% maior do que em pacientes tratados com adesivo de 10 cm². Dentre estes efeitos adversos, incluíram-se náuseas, vômitos, diminuição de peso e diminuição do apetite. Uma proporção semelhante de usuários de adesivos de 15 e 10 cm² relataram reações cutâneas não graves no local da aplicação durante o período de duplo-cego, sendo a mais comum eritema e prurido. O tratamento sintomático para as reações no local de aplicação foi necessário para 3,2 e 2,8% dos usuários dos adesivos de 15 e 10 cm², respectivamente. As reações no local de aplicação levaram à descontinuação da terapia com rivastigmina transdérmica em 1,8 e 3,5% dos usuários de adesivos de 15 e 10 cm², respectivamente. Eventos adversos graves foram relatados por aproximadamente um sexto dos pacientes em ambos os grupos de tratamento, e dentre eles foram reportadas infecções e distúrbios do sistema nervoso (FRAMPTON, 2014).

No geral, conforme o ensaio IDEAL, os cuidadores preferiram o adesivo de rivastigmina ao invés das cápsulas de rivastigmina. As principais razões para preferir o adesivo foram a facilidade de seguir o cronograma e a facilidade de uso (DHILLON, 2011).

A introdução do adesivo de rivastigmina contribuiu para reduzir os efeitos adversos do fármaco. Devemos considerar que a rivastigmina foi o primeiro inibidor de

colinesterase a ser aprovado para uso no Brasil, em 1998 para uso oral, apesar dos efeitos adversos consideráveis. Sendo assim, o uso do medicamento transdérmico permitiu melhorar a cognição e a participação nas atividades da vida diária entre pacientes em estágios leve a moderadamente grave da DA, representando uma alternativa terapêutica importante para o tratamento da DA (SANTOS *et al.*, 2011; FRAMPTON, 2014).

De acordo com o relatório da CONITEC nº 224, que trata da inclusão da rivastigmina via transdérmica para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave da DA, apontou-se que há um impacto orçamentário para o governo de aproximadamente 2 a 6 milhões no primeiro ano da incorporação do adesivo, e impacto de 12 a 30 milhões no terceiro após a incorporação. Este impacto deve-se ao aumento de migração de pacientes que estavam fazendo o tratamento oral com rivastigmina, donepezila e galantamina, e irão alternar para a rivastigmina na forma de adesivo transdérmico: “Patch 5” (4,6 mg/24h) e “Patch 10” (9,5 mg/24h) (BRASIL, 2016).

Conforme o relatório da CONITEC nº 224 (BRASIL, 2016), os principais argumentos que justificam os pacientes que utilizam outros medicamentos por via oral (galantamina e donepezila) no Sistema Único de Saúde (SUS) migrar para o adesivo transdérmico de rivastigmina são:

- I. Comodidade de administração,
- II. Pacientes com dificuldade para deglutir (disfagia),
- III. Intolerância a medicação
- IV. Falta de resposta clínica.

4.4.2. Rotigotina

A rotigotina (Figura 5) é um fármaco agonista da dopamina não ergolínico que desempenha efeito benéfico na DP pela ativação dos receptores D3, D2 e D1 do putâmen, caudado cerebral e estriado ventral. Este fármaco possui maior afinidade e atividade pelos receptores D3. Também apresenta afinidade para receptores não dopaminérgicos, como os receptores α_{2B} -adrenérgicos e os receptores de serotonina 5-HT_{1A}. Além disso, apresenta baixa afinidade para os receptores 5-HT_{2B}. Isto é importante clinicamente, pois os

agonistas da dopamina ergolínica, que são agonistas completos ou parciais do receptor 5-HT_{2B}, podem causar dano valvar cardíaco (PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011; BRASIL, 2021d).

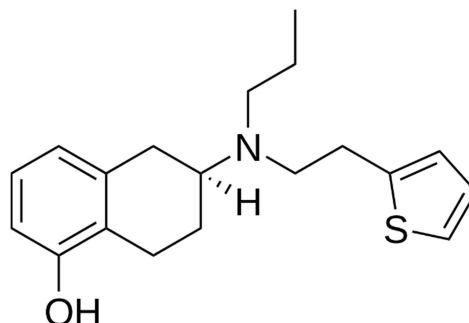


Figura 5. Estrutura química da rotigotina na forma de base livre (C₁₉H₂₅NOS).

Estudos em animais demonstraram que a rotigotina pode ter efeitos neuroprotetores, como, por exemplo, redução da degeneração neuronal aguda e atenuação da redução da proliferação de células precursoras associadas a depleção de dopamina (PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011).

O uso transdérmico da rotigotina foi aprovado em 2007 nos Estados Unidos, sendo retirado do mercado em 2008, com posteriormente relançamento em 2012, após reformulação do medicamento. O medicamento transdérmico contendo rotigotina também é comercializado na Europa (WATKINSON, 2013). A rotigotina administrada por via transdérmica fornece uma liberação e absorção do fármaco de forma contínua através da pele em comparação com as formulações orais de agonistas da dopamina. Além disso, a administração transdérmica de rotigotina também evita os efeitos de primeira passagem e é adequada para pacientes com disfagia. As concentrações plasmáticas de rotigotina aumentam proporcionalmente à dose em uma média de 1 mg/24 horas a 24 mg/24 horas. A C_{máx} é de 0,47 ng/mL e o t_{máx} é de 14 horas. A AUC_{24h} de rotigotina é de 8,48 ng.h/mL. Com a aplicação diária do adesivo transdérmico de rotigotina, as concentrações do fármaco em estado de equilíbrio foram atingidas em um a dois dias, sendo mantidos em um nível estável durante o período de aplicação de 24 horas.

A biodisponibilidade absoluta da rotigotina após a aplicação do adesivo transdérmico é maior que 37%. A variação do local de aplicação do adesivo pode resultar em diferenças diárias nos níveis plasmáticos, no entanto, não há indicação de um impacto

relevante no resultado clínico da rotigotina. O volume de distribuição aparente em humanos é de aproximadamente 84L/kg. *In vitro*, a rotigotina ligou-se aproximadamente 92% às proteínas plasmáticas (JANKOVIC *et al.*, 2007; SANFORD; SCOTT, 2011; BRASIL, 2021d).

A rotigotina é extensivamente metabolizada por N-dealquilação por diferentes enzimas do citocromo P450 hepático (CYP) e por conjugação direta e secundária. Os principais metabólitos são os sulfatos e glucuronídeo conjugados, assim como, os metabólitos N-desalquil, que são biologicamente inativos. Aproximadamente 71% da dose de rotigotina é excretada na urina e 23% nas fezes. Após a administração transdérmica, a meia-vida de eliminação da rotigotina foi de 5 a 7 horas e a depuração foi de aproximadamente 10L/min (PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011; BRASIL, 2021d).

A eficácia terapêutica do adesivo transdérmico de rotigotina foi avaliada em ensaios randomizados, duplo-cegos, em pacientes com DP precoce e sem exposição prévia à levodopa. Também foram avaliados os efeitos da rotigotina em pacientes com DP avançada com tratamento oral com levodopa. Entre outros instrumentos, a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS) partes I a III foram usadas para avaliar a resposta à terapia nesses ensaios (PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011; BRASIL, 2021d).

Conforme Pham e Nogid (2008), a UPDRS é uma escala abrangente, prática e de uso fácil, sendo composta por quatro partes:

- I. Parte I avalia os problemas comportamentais (por exemplo, declínio intelectual, alucinações, depressão);
- II. Parte II avalia a percepção dos pacientes sobre sua capacidade de realizar atividades da vida diária (por exemplo, vestir-se, caminhar, comer);
- III. Parte III avalia a deficiência motora, incluindo classificações de tremor, lentidão (bradicinesia), rigidez (rigidez) e equilíbrio;
- IV. Parte IV avalia as complicações do tratamento, incluindo movimentos involuntários (discinesias), câibras dolorosas (dystonia) e resposta irregular à medicação (flutuações motoras).

Em pacientes com DP precoce observou-se que a rotigotina iniciada sem levodopa foi eficaz na melhora do funcionamento motor e geral. Em geral, a rotigotina em dosagens nominais de manutenção variando de 2 a 8 mg/24 horas administradas por até 6 meses produziu uma melhora significativamente maior do que o placebo na UPDRS. No estudo com o ropinirol oral 24 mg/dia levou a uma melhora significativamente maior na pontuação motora e pontuação das atividades do dia-a-dia (ADL) somadas e uma taxa de resposta significativamente maior do que o placebo. Mas a diferença entre as taxas de resposta à rotigotina e ropinirol não atendeu ao critério de não inferioridade pré-especificado. Em uma nova análise a alteração média da linha de base no motor UPDRS somado e pontuação ADL em pacientes tratados com ropinirol 12 mg/dia apresentou resultados mais consistente com um efeito de dosagem. O acompanhamento de longo prazo sugeriu que a eficácia da rotigotina foi mantida (PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011).

Em pacientes com DP avançada observou-se que a rotigotina, em combinação com a levodopa, foi eficaz na melhora do funcionamento motor. Nos ensaios clínicos, a rotigotina em dosagens variando de 4 a 16 mg/24 horas levou a uma redução significativamente maior no tempo absoluto gasto no estado *off* e a uma melhora significativamente maior no escore motor UPDRS em comparação com placebo. A taxa de resposta com base na mudança no tempo *off* absoluto foi significativamente maior com a administração da rotigotina do que em pacientes tratados com placebo. Em comparação com o placebo, os pacientes tratados com rotigotina passaram significativamente mais tempo no estado *on* sem discinesia problemática, e o número de períodos *off* por dia foi significativamente reduzido. Sendo assim, nos ensaios clínicos, a rotigotina apresentou vantagens significativamente maiores do que o placebo nas atividades diárias, de acordo com as alterações nas pontuações ADL UPDRS (PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011).

A rotigotina foi geralmente bem tolerada, com a maioria dos eventos adversos emergentes do tratamento de gravidade leve a moderada. Os eventos adversos emergentes mais frequentes do tratamento que ocorrem em aproximadamente 10% dos pacientes de rotigotina foram reações no local da aplicação, náusea, sonolência, tontura, vômito e dor de cabeça. Dentre os eventos adversos dopaminérgicos, a discinesia foi o evento mais comum

em pacientes com DP avançada (LEWITT; LYONS; PAHWA, 2007; PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011).

De forma geral, a Portaria Conjunta nº 10 (2017), que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DP, preconiza que:

A monitorização dos efeitos adversos dos medicamentos usados no tratamento da DP deve ser feita por meio de anamnese. Em caso de aparecimento de efeitos adversos significativos que comprometam a qualidade de vida dos pacientes, deve ser feito o ajuste de dose, interrupção de tratamento ou troca de medicamento (BRASIL, 2017b, p. 13).

Em todos os ensaios, as reações no local da aplicação da rotigotina foram geralmente de gravidade leve a moderada e resolvidas após a remoção do adesivo. No entanto, apenas 3% dessas reações foram consideradas graves, todas no grupo de 12 mg/24 horas. Não houveram alterações clinicamente importantes nos parâmetros bioquímicos laboratoriais associados ao tratamento com rotigotina. A sonolência foi geralmente um evento adverso comum entre os grupos de tratamento (LEWITT; LYONS; PAHWA, 2007; PHAM; NOGID, 2008; SANFORD; SCOTT, 2011).

De acordo com a bula do medicamento Neupro[®], o mesmo deve ser aplicado uma vez ao dia, aproximadamente no mesmo horário. O adesivo é mantido na pele por 24 horas e então deve ser repostado por um novo, em local de aplicação diferente. Em pacientes com DP em estágio inicial, a dosagem inicial é 2 mg/24 horas de rotigotina. Após, a dose pode ser aumentada em incrementos semanais de 2 mg/24 horas até alcançar uma dose efetiva de no máximo 8mg/24 horas. Em pacientes com DP avançada com flutuações, a dosagem inicial é 4 mg/24 horas de rotigotina, que pode ser aumentada em incrementos semanais de 2 mg/24 horas até uma dosagem máxima de 16 mg/24 horas de rotigotina (BRASIL, 2021d).

Para a DP, a rotigotina (Neupro[®]) está disponível no Brasil como adesivos transdérmicos liberam de 2, 4, 6 ou 8 mg em um período de 24 horas, porém contêm, respectivamente, 4.5, 9.0, 13.5 e 18.0 mg. O adesivo deve ser aplicado na pele limpa, seca e intacta do abdômen, coxa, quadril, flanco, ombro ou parte superior do braço. O adesivo não deve ser aplicado na pele que apresentar vermelhidão, irritada ou machucada. O

adesivo transdérmico de rotigotina deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Os excipientes são adesivo de silicone BIO-PSA Q7-4301, adesivo de silicone BIO-PSA Q7-4201, povidona, metabissulfito de sódio, palmitato de ascorbila, racealfatocoferol (vitamina E), PET (revestido, siliconizado, aluminizado, colorido), PET (revestido fluoropolimerizado), nitrogênio, etanol anidro (com 1% de metiletilcetona), n-heptano e água purificada. É possível observar que a formulação inclui antioxidantes e o fármaco está incorporado em uma matriz adesiva (Figura 4) que controlará sua liberação para a pele (BRASIL, 2021d).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desta forma, a via de administração transdérmica tem sido explorada como uma alternativa de terapia farmacológica que apresenta muitas vantagens em comparação com a via oral. Dentre elas, reduz o efeito de primeira passagem no fígado, que ocorre em larga extensão após a administração oral; fornece uma liberação prolongada de fármacos; melhora a adesão do paciente ao tratamento; são confortáveis e fáceis de usar. Além disso, os sistemas transdérmicos não são invasivos e podem ser auto administrados.

O adesivo transdérmico de rivastigmina é considerado uma alternativa terapêutica eficaz na melhoria da função cognitiva e global em pacientes com DA. É geralmente bem tolerado, com menores eventos adversos gastrointestinais colinérgicos do que o fármaco administrado rivastigmina oralmente e associado a boa tolerabilidade e adesão da pele. Assim, a evidência atual sugere que o adesivo transdérmico de rivastigmina é uma opção de tratamento para pacientes com DA, podendo fornecer benefício clínico devido à sua facilidade de uso e perfil de tolerabilidade, geralmente classificado como favorável. Desta forma, o uso deste medicamento transdérmico tem potencial para proporcionar uma melhor qualidade de vida ao idoso com DA e facilitar o trabalho do cuidador. Por isso, o adesivo transdérmico de rivastigmina está disponível no SUS, devidamente recomendado pelo relatório da CONITEC nº 224. Além disso, houve recentemente (julho de 2021) registro na Anvisa de um adesivo de rivastigmina genérico, como um fator positivo que pode ampliar o acesso a população a este medicamento, com menor custo, trazendo benefícios clínicos evidentes.

Os tratamentos medicamentosos, terapias cognitivas e físicas tem por objetivo melhorar a capacidade funcional e a qualidade de vida, controlando os sintomas motores e não motores, e preservar a memória. Os medicamentos usados para o tratamento da DP incluem levodopa, agonistas da dopamina, inibidores da MAO-B, amantadina, anticolinérgicos e apomorfina. A levodopa é a terapia medicamentosa mais eficaz disponível para o controle dos sintomas motores. A rotigotina é o primeiro agonista da dopamina disponível para uso transdérmico. Este fármaco se mostrou eficaz no tratamento da DP precoce e avançada e apresenta como vantagem contornar os efeitos gastrointestinais, como disfagia e gastroparesia, que são muito comuns na DP. Os ensaios

clínicos realizados com o adesivo transdérmico de rotigotina fornecem evidências da eficácia e tolerabilidade aceitável na DP precoce (como terapia dopaminérgica sem levodopa) e avançada (em combinação com levodopa). Também foi observado amenização dos efeitos adversos dopaminérgicos, com flutuações motoras matinais. Entretanto, apesar de ter o registro do medicamento ativo no site da Anvisa, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da DP do Ministério da Saúde não incluiu o fármaco como uma opção de terapia farmacológica, pois não há evidências de superioridade da rotigotina frente aos demais medicamentos, além da falta de evidência por parte dos estudos farmacoeconômicos que possam respaldar a inclusão do fármaco neste Protocolo.

Por fim, esta revisão narrativa demonstrou que os medicamentos transdérmicos podem permitir o tratamento de doenças que acometem o sistema nervoso central, sendo para isso necessário assegurar que permeiem a pele, alcancem níveis significativos na circulação sistêmica, e por fim, possam atravessar a barreira hematoencefálica, chegando ao cérebro. Conforme demonstrado, comercialmente, há adesivos transdérmicos registrados, e comercialmente disponíveis para tratar a DA e a DP.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, Amit *et al.* Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 164, n. 1, p. 26–40, 2012. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.09.017>>.
- ANISSIMOV, Yuri G. *et al.* Mathematical and pharmacokinetic modelling of epidermal and dermal transport processes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 2, p. 169–190, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.04.009>>.
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 855 p.
- AZEVEDO, Lucian Lemos de; CARDOSO, Francisco. Ação da levodopa e sua influência na voz e na fala de indivíduos com doença de Parkinson. **Revista da Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia**, v. 14, n. 1, p. 136-141, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1516-80342009000100021>>.
- BARRY, B. W. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 14, n. 2, p. 101–114, 2001. Disponível em: <[https://doi.org/10.1016/S0928-0987\(01\)00167-1](https://doi.org/10.1016/S0928-0987(01)00167-1)>.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rivastigima, 2021. Disponível: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=8053>>. Acesso em 15 de agosto de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rotigotina. 2021. Disponível: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?substancia=24135>>. Acesso em 15 de agosto de 2021.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. CONITEC nº 224. Rivastigmina via transdérmica (adesivo) para o tratamento de pacientes com demência leve e moderadamente grave do tipo Alzheimer. 39 p. 2016. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_Rivastigmina_Alzheimer_final.pdf>. Acesso em: 17 agosto 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doenças de Alzheimer. 31 p. 2017a.

Disponível em:

<<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/dezembro/08/465660-17-10-MINUTA-de-Portaria-Conjunta-PCDT-Alzheimer-27-11-2017---COMPLETA.pdf>>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Portaria Conjunta nº 10. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Doenças de Parkinson. 26 p. 2017b.

Disponível em:

<<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2017/novembro/14/Portaria-Conjunta-PCDT-Doenca-de-Parkinson.pdf>>.

BRUNTON, Laurence L; GOODMAN, Louis Sanford; GILMAN, Alfred; KNOLLMANN, Bjorn C; CHABNER, Bruce. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. xxi, 2079 p.

CAETANO, Liandra Aparecida Orlando; SILVA, Felipe Santos da; SILVEIRA, Cláudia Alexandra Bolela. Alzheimer, sintomas e grupos: uma revisão integrativa. **Vínculo**, São Paulo, v. 14, n. 2, p. 84-93, 2017. Disponível em

<http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-24902017000200010&lng=pt&nrm=iso>.

CROUS-BOU, Marta *et al.* Alzheimer's disease prevention: From risk factors to early intervention. **Alzheimer's Research and Therapy**, v. 9, n. 1, p. 1–9, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s13195-017-0297-z>>.

DHILLON, Sohita. Rivastigmine Transdermal Patch: A review of its use in the management of dementia of the Alzheimer's type. **Drugs**, v. 71, n. 9, p. 1209–1231, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2165/11206380-000000000-00000>>.

FARAHMAND, Sara; MAIBACH, Howard I. Transdermal drug pharmacokinetics in man: Interindividual variability and partial prediction. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 367, n. 1–2, p. 1–15, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2008.11.020>>.

FRAMPTON, James E. Rivastigmine transdermal patch 13.3 mg/24 h: A review of its use in the management of mild to moderate Alzheimer's dementia. **Drugs and Aging**, [s. l.], v.

31, n. 8, p. 639–649, 2014. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s40266-014-0197-x>>.

JANKOVIC, Joseph; *et al.* Transdermal rotigotine: Double-blind, placebo-controlled trial in parkinson disease. **Archives of Neurology**, v. 54, n. 1397, p. 68, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1001/archneur.64.5.676>>.

KURZ, A.; FARLOW, M.; LEFÈVRE, G. Pharmacokinetics of a novel transdermal rivastigmine patch for the treatment of Alzheimer's disease: A review. **International Journal of Clinical Practice**, v. 63, n. 5, p. 799–805, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02052.x>>.

LEWITT, Peter A.; LYONS, Kelly E.; PAHWA, Rajesh. Advanced Parkinson disease treated with rotigotine transdermal system: PREFER Study. **Neurology**, v. 68, n. 16, p. 1262–1267, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000259516.61938.bb>>.

MASSANO, João. Doença de Parkinson: Atualização clínica. **Acta Medica Portuguesa**, v. 24, n. Suppl. 4, p. 827–834, 2011. Disponível em: <<https://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1588/1171>>.

MOFFAT, Anthony C.; OSSELTON, M. David; WIDDOP, Brian. **Clarke's analysis of drug and poisons:** in pharmaceuticals, body fluids and postmortem material. 4 ed. London: Pharmaceutical Press, 2011. 2609 p.

NAIR, Anroop *et al.* Basic considerations in the dermatokinetics of topical formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 49, n. 3, p. 423–434, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1984-82502013000300004>>.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem Compound Summary for CID 77991, Rivastigmine. 2021a. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rivastigmine>>. Acesso em: 18 agosto 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. PubChem: Compound Summary for CID 59227, Rotigotine. 2021b. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rotigotine>>. Acesso em: 18 agosto 2021.

TAVARES, Patrycy Assis Noronha; NEGRÃO; Igor Patrik Ramos; LIMA, Rafael

Rodrigues. Predisposição às doenças neurodegenerativas durante o envelhecimento. **Revista Paraense de Medicina (Impresso)**, v. 25, n. 4, p. 1–5, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-5907/2011/v25n4/a3064.pdf>>.

NOTMAN, Rebecca; ANWAR, Jamshed. Breaching the skin barrier - Insights from molecular simulation of model membranes. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 65, n. 2, p. 237–250, 2013. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.02.011>>.

PHAM, David Q.; NOGID, Anna. Rotigotine transdermal system for the treatment of Parkinson's disease. **Clinical Therapeutics**, v. 30, n. 5, p. 813–824, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2008.05.007>>.

PRAUSNITZ, Mark R.; LANGER, Robert. Transdermal drug delivery. **Nature Biotechnology**, v. 26, n. 11, p. 1261–1268, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nbt.1504>>.

RODRIGUES, Tamiris de Queiroz *et al.* Impacto da Doença de Alzheimer na qualidade de vida de pessoas idosas: revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [s. l.], v. 12, n. 4, p. e2833, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.25248/reas.e2833.2020>>.

RUELA, André Luís Morais *et al.* Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 3, p. 527–544, 2016. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000300018>>.

RUELA, André Luís Morais. Partículas de polímeros de impressão molecular como sistemas para liberação controlada de fármacos. 2015. 152 f. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2015. Disponível em: <<https://bdtd.unifal-mg.edu.br:8443/handle/tede/908>>.

RUELA, André Luís Morais. Polímeros impressos molecularmente como sistemas para liberação transdérmica de nicotina. 2012. 102 f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2012. Disponível em: <<http://bdtd.unifal-mg.edu.br:8080/handle/tede/171>>.

SANFORD, Mark; SCOTT, Lesley J. Rotigotine transdermal patch: A review of its use in the treatment of Parkinsons disease. **CNS Drugs**, v. 25, n. 8, p. 699–719, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.2165/11206750-000000000-00000>>.

SANTOS, Gustavo Alves Andrade dos *et al.* Influence of Rivastigmine transdermal on butyrylcholinesterase levels in patients with Alzheimer's disease. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 4, p. 332–336, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/s1980-57642011dn05040012>>.

WATKINSON, Adam C. A commentary on transdermal drug delivery systems in clinical trials. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 12, n. 9, 2013. Disponível em: <<https://10.1002/jps.23490>>.

WERNECK, Antonio Luiz S. Doença de Parkinson: Etiopatogenia, Clínica e Terapêutica. **Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto**, v. 9, n. 1, p. 10–19, 2010. Disponível em: <<https://www.e-publicacoes.uerj.br/index.php/revistahupe/article/view/9026/6922>>.