



Faculdade de Pindamonhangaba



Kátia Aparecida Alves de Almeida

Tamiris Almeida Amaral

Thalyta Paula Lyra

**USO POTENCIAL DO PENTRAVAN PARA VEICULAÇÃO DE
EUGENOL POR VIA TRANSDÉRMICA**

Pindamonhangaba – SP

2014



Faculdade de Pindamonhangaba



Kátia Aparecida Alves de Almeida

Tamiris Almeida Amaral

Thalyta Paula Lyra

USO POTENCIAL DO PENTRAVAN PARA VEICULAÇÃO DE EUGENOL POR VIA TRANSDÉRMICA

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Orientador: Prof^ª MSc Heleneide C Campos Brum

Pindamonhangaba – SP

2014

Almeida, Kátia Ap. Alves de; Amaral, Tamiris Almeida; Lyra, Thalyta Paula.

Uso potencial do Pentravan para veiculação de Eugenol por via transdérmica / Kátia Ap. Alves de Almeida; Tamiris Almeida Amaral; Thalyta Paula Lyra / Pindamonhangaba-SP : FAPI Faculdade de Pindamonhangaba, 2014.

XXf. : II

Monografia (Graduação em Farmácia) FAPI-SP.

Orientador: Prof^a Heleneide Cristina Campos Brum.

1 Pele. 2 Eugenol. 3 Transdérmicos. 4 Pentravan.

I Penetrabilidade do Eugenol em Formulação Transdérmica. II Kátia Ap. Alves de Almeida; Tamiris Almeida Amaral; Thalyta Paula Lyra.



Faculdade de Pindamonhangaba



KÁTIA APARECIDA ALVES DE ALMEIDA

TAMIRIS ALMEIDA AMARAL

THALYTA PAULA LYRA

**USO POTENCIAL DO PENTRAVAN PARA VEICULAÇÃO DE EUGENOL POR
VIA TRANSDÉRMICA**

Monografia apresentada como parte dos requisitos para obtenção do Diploma de Bacharel pelo Curso de Farmácia da Faculdade de Pindamonhangaba.

Orientador: Prof^ª MSc Heleneide C Campos Brum

DATA: _____

Resultado: _____

BANCA EXAMINADORA:

Prof: _____ Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura: _____

Prof: _____ Faculdade de Pindamonhangaba

Assinatura: _____

Prof: _____

Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida e saúde.

Às nossas famílias pelo total apoio, incentivo e compreensão em todas as horas.

Aos queridos Mestres da Faculdade de Pindamonhangaba, por tudo que nos foi ensinado, pela paciência e inspiração.

"Clara manhã, obrigado.

Essencial é viver. "

Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

O eugenol é um composto fenólico volátil e o principal constituinte do óleo extraído do cravo da Índia. Este extrato demonstrou ações efetivas em estudos farmacológicos e suas aplicações populares se mostram eficazes. Atividades como antitumoral, antibiótico, antifúngico, antiparasitário, inseticida, analgésico e até antidiabético já foram relatadas. O conhecimento sobre as atividades terapêuticas do cravo da Índia tanto para uso parenteral, como tópico, viabiliza o desenvolvimento de apresentações farmacêuticas com aplicação clínica, que preservem as propriedades farmacológicas úteis do mesmo, sugerindo como alternativa a via transdérmica. As vantagens oferecidas ao administrar fármacos pela pele, correspondem à diminuição das variações plasmáticas e das frequências de administração, sendo que se necessário, há a possibilidade de interromper imediatamente a administração, melhorando assim a biodisponibilidade do medicamento. Diante da alta penetrabilidade dos óleos essenciais e das ações farmacológicas efetivas do eugenol permite a incorporação deste em formulação transdérmica, bem como sua possível eficácia na penetração da membrana celular, podendo resultar em uma alternativa terapêutica eficaz. O objetivo deste trabalho foi buscar uma nova possibilidade terapêutica, com menos efeitos colaterais, por meio de incorporação do eugenol, em formulação transdérmica, utilizando-se Pentravan® como base veiculadora e considerando o potencial de permeabilidade do mesmo, por meio de revisão bibliográfica de artigos nacionais e internacionais.

Palavras chave: Eugenol. *Syzygium aromaticum*. Preparação transdérmica. Emulsão. Pentravan. Permeabilidade.

ABSTRACT

The Eugenol is a volatile phenolic compound and the main component of the oil extracted from the Clove. This extract show some effective action in pharmacological studies and his popular applications have proven effective. Activities such as antitumor, antibiotic, antifungal, antiparasite, insecticide, analgesic and even antidiabetic has already been reported. The knowledge about the therapeutic activities of the Clove for the parental uses, such as topic use, enables the development of pharmaceutic presentations with clinic applications, which preserve the pharmacological properties of the subject, suggesting as an alternative, the transdermal way. The advantages offered in administering drugs on the skin correspond to the decrease of the plasma variations and the administration frequencies, whereas if necessary, there is the possibility of interrupt immediately the administration, this way improving the bioavailability of the medicine. given the high penetration of the essential oils and the effective pharmacological actions of the Eugenol, the incorporation of this in transdermal formulation, as well as its possible effectiveness in the cell membrane penetration, may result in a effective therapeutic alternative, with less side effects, enabling the Eugenol incorporation in transdermal formulation and considering the permeability potential thereof, by means of bibliographic revision of national and international articles.

Key Words: Eugenol. *Syzygium aromaticum*. Transdermal preparation. Emulsion Pentravan. Permeation.

SUMÁRIO

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 11 |
| 2 | METODOLOGIA | 13 |
| 3 | REVISÃO DA LITERATURA | 14 |
| 3.1 | Pele | 14 |
| 3.1.1 | EPIDERME | 15 |
| 3.1.2 | DERME | 15 |
| 3.1.3 | HIPODERME | 16 |
| 3.1.4 | ANEXOS CUTÂNEOS | 16 |
| 3.2 | O cravo da Índia | 17 |
| 3.2.1 | OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE CRAVO DA ÍNDIA | 17 |
| 3.2.2 | EUGENOL | 18 |
| 3.2.3 | ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS | 19 |
| 3.2.3.1 | Efeito Antioxidante | 19 |
| 3.2.3.2 | Efeito Anti-Inflamatório | 20 |
| 3.2.3.3 | Efeito Antitumoral e Anticarcinogênico | 20 |
| 3.2.3.4 | Efeito Antidiabético | 21 |
| 3.2.3.5 | Efeito Antimicrobiano | 22 |
| 3.2.4 | REAÇÕES ADVERSAS E TOXICIDADE | 23 |
| 3.3 | Formas farmacêuticas transdérmicas | 24 |
| 3.3.1 | COMO AGEM OS TRANSDÉRMICOS | 24 |
| 3.3.2 | VANTAGENS E DESVANTAGENS | 25 |
| 3.3.3 | PENTRAVAN | 26 |
| 3.3.4 | ESTUDOS DE PERMEAÇÃO | 27 |
| 3.3.4.1 | Estudos In Vitro..... | 28 |
| 3.3.4.2 | Célula de Difusão de Franz | 28 |
| 4 | DISCUSSÃO | 31 |

5 CONCLUSÃO32
REFERÊNCIAS33

1 INTRODUÇÃO

O eugenol é um composto fenólico volátil e é o principal constituinte do óleo extraído do cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*), sendo muito utilizado na odontologia como anti-séptico de seladores e outros produtos de higiene pessoal, tendo comprovado efeito bactericida.¹

Conforme descrito na literatura, os extratos de *S. aromaticum* têm mostrado ações efetivas em estudos terapêuticos, suas aplicações populares se mostram eficazes e com atividades farmacológicas relatadas.^{2,3}

O conhecimento sobre as atividades terapêuticas do cravo da Índia tanto para uso parenteral, como tópico, subsidia e viabiliza o desenvolvimento de apresentações farmacêuticas com aplicação clínica, que preservem as propriedades farmacológicas úteis do mesmo, com menores riscos de efeitos tóxicos e adversos.^{4,5}

O eugenol e o óleo de *S. aromaticum* mostraram boa tolerabilidade em contato com a pele e baixa alergenicidade quando adicionado a produtos de higiene pessoal, sendo constituídas por substâncias de baixo peso molecular geralmente lipofílicas, características que permitem uma penetração eficiente na membrana celular. Estudos comprovam que os óleos essenciais penetram nos tecidos cerca de 100 vezes mais rapidamente que a água.³

Sugerindo como alternativa a via transdérmica de administração de fármacos, que oferece vantagens como: a diminuição das variações plasmáticas; diminuição das frequências de administração; anulação da variabilidade de absorção oral; anulação do metabolismo pré-sistêmico e possibilidade de interromper imediatamente a administração.^{6,7}

Como uma das melhores alternativas de veículo em formulação transdérmica, o Pentravan® por ser uma emulsão óleo em água pronta para uso, apresenta praticidade na vinculação do fármaco ao veículo, além de ser uma base semelhante à camada fosfolipídica da pele, tornando-a compatível e permeável.

Para comprovação da permeabilidade da formulação é necessário que testes sejam realizados. O teste mais utilizado e preciso é o da célula de difusão de Franz, teste este que utiliza membranas artificiais ou biológicas.

As pesquisas sobre o eugenol viabilizam a busca de alternativa terapêutica eficaz, com menos efeitos colaterais, justificando a incorporação do mesmo, em formulação transdérmica como uma alternativa de tratamento, aumentando as opções terapêuticas dos profissionais de saúde.

Este trabalho teve como objetivo buscar possibilidades terapêuticas, por meios de revisão bibliográfica, as quais visam incorporar o eugenol em formulação transdérmica, uma vez que este apresenta boa penetrabilidade e efeitos terapêuticos comprovados.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão, onde os dados foram coletados da literatura sobre aplicação do eugenol em emulsão transdérmica. O presente trabalho foi realizado a partir de pesquisas em periódicos, teses, monografias realizadas e/ou publicadas nos periódicos indexados nas bases de dados Scielo, Pubmed, Biblioteca Bireme e Google Acadêmico.

As palavras chave utilizadas foram: Eugenol. *Syzygium aromaticum*. Preparação transdérmica. Emulsão. PENTRAVAN. Permeabilidade do eugenol.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Pele

Sabe-se que a pele é um dos maiores órgãos do corpo humano e que tem as funções de regulação da temperatura do corpo, controlar o fluxo sanguíneo, funções sensoriais e proteção contra agentes do meio ambiente.⁸

Junqueira e Carneiro comprovam essa informação:⁸

A pele é um dos maiores órgãos, atingindo 16% do peso corporal. Desempenha múltiplas funções. Graças à camada córnea da epiderme, protege o organismo contra a perda de água e contra o atrito. Através de suas terminações nervosas sensitivas, recebe constantemente informações sobre o ambiente e as envia para o sistema nervoso central. Por meio dos seus vasos sanguíneos, glândulas e tecido adiposo, colabora na termorregulação do corpo.

A pele é formada pela epiderme e derme, que são as duas camadas principais, e outra camada variável, a hipoderme é constituída de um tecido subcutâneo e adiposo.⁹

Uma característica que diferencia a epiderme da derme e hipoderme, é que na epiderme predominam componentes celulares, já na derme e hipoderme predominam substâncias intracelulares.¹⁰

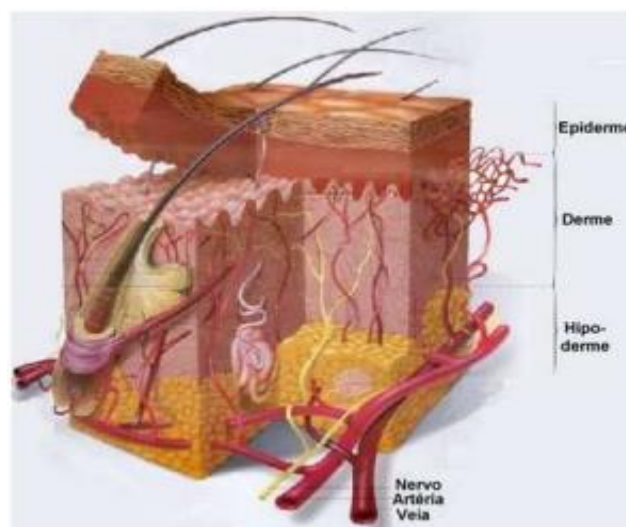


Figura 1: Representação esquemática da pele

Fonte: Saúde total. Disponível em: <http://www.saudetotal.com.br/prevencao>

3.1.1 EPIDERME

É constituída por epitélio estratificado pavimentoso queratinizado. Apresenta em sua superfície epitelial externa o estrato córneo, formado por uma camada de células mortas queratinizadas que serve como barreira contra entrada de microrganismos controla a permeação dos componentes pela pele, sendo este o principal estrato de permeação dos fármacos pela pele.^{8, 9}

O estrato córneo apresenta cerca de 15% de hidratação frente a outras estruturas que chegam a 70%, sendo umas das razões da dificuldade de permeação dos fármacos por essa via. Outra razão da dificuldade de permeação é o escasso espaço intracelular sendo este na ordem de 0,1 μm . O estrato córneo também tem uma renovação celular constante, procedendo de duas a três semanas, o que auxilia na função de barreira da pele.¹⁰

Logo abaixo do estrato córneo encontra-se o estrato granuloso com células achatadas e citoplasma granular. O estrato granuloso é seguido pelo estrato espinhoso constituído pelos queratinócitos que são formados pela divisão das células basais. E por fim, o estrato basal, que dá origem as células da epiderme, que se encontra unida a derme. Esta é constituída por colágeno, responsável pela estabilidade mecânica deste estrato e por laminina e fibronectina responsáveis pela conectividade dos queratinócitos as células basais.^{11,10}

Na camada basal observa-se ainda três tipos de células: os melanócitos, as células de Langerhans e as de Merkel.⁸

3.1.2 DERME

É definida como tecido conjuntivo e conectivo onde se apóia a epiderme e une a pele ao tecido celular subcutâneo ou hipoderme. A derme apresenta espessura variável de acordo com a região observada, atingindo um máximo de 3 mm na planta do pé. Sua superfície externa é irregular, observando-se saliências, as papilas dérmicas, que acompanham as reentrâncias correspondentes da epiderme.⁸

A derme apresenta fibras colágenas em maior quantidade seguidas por fibras elásticas e reticulares, e os componentes celulares são: fibroblastos, mastócitos, leucócitos e

melanócitos. Essa matriz possui uma substância mucopolissacarídeo amorfa, que proporciona elasticidade a derme por conter distintas fibras.¹⁰

A derme é constituída por duas camadas de limites pouco distintos: a papilar e a superficial, sendo essa a mais delgada, compostas de fibras de colágeno organizadas de forma aleatória. A camada reticular é mais profunda e espessa e se estende desde a camada papilar até o tecido subcutâneo, formado de fibras de colágeno organizadas paralelamente a superfície da pele.^{8,11}

3.1.3 HIPODERME.

É formada por tecido conjuntivo frouxo, que une de maneira pouco firme a derme aos órgãos adjacentes. É a camada responsável pelo deslizamento da pele sobre as estruturas nas quais se apoia. Dependendo da região e do grau de nutrição do organismo, a hipoderme poderá ter uma camada variável de tecido adiposo que, quando desenvolvida constitui o panículo adiposo. O panículo adiposo modela o corpo, é uma reserva de energia e proporciona proteção contra o frio. Encontram-se também na hipoderme a maior parte das terminações nervosas cutâneas, vasos sanguíneos e órgãos sensoriais.^{8,10}

3.1.4 ANEXOS CUTÂNEOS

Uma das funções mais importantes da pele, graças à sua grande extensão e abundante inervação sensorial, é receber estímulos do meio ambiente. A pele é o receptor sensorial mais externo do organismo. Além das numerosas terminações nervosas livres localizadas na epiderme, folículos pilosos e glândulas, existem receptores encapsulados e não encapsulados na derme e na hipoderme, sendo mais freqüentes nas papilas dérmicas. As terminações nervosas livres são sensíveis ao toque e a pressão (receptores tácteis). São sensíveis também a variações de temperatura, dor, coceira e outras sensações.⁸

3.2 O cravo da Índia

O cravo da Índia (*Syzygium aromaticum*) é uma especiaria muito apreciada desde a antiguidade, não só por seu sabor e qualidades culinárias, mas também por suas utilizações terapêuticas.³

O craveiro da Índia pertence à família das mirtáceas (*Myrtaceae*) e é atualmente conhecido cientificamente pelo nome de *Syzygium aromaticum* [L] Merr. et Perry, porém também já foi classificado como: *Eugenia caryophyllus* (Sprengel) Bullock et Harrison, *Caryophyllus aromaticum* L. *Eugenia caryophyllata* Tumb e *Eugenia aromática* (L) Baill.¹²

A árvore produtora do cravo da Índia é endêmica nas Molucas do Norte (Arquipélagos de Molucas na Indonésia), tendo sido disseminada pelos alemães durante a colonização pelas outras ilhas do arquipélago, assim como para outros países.¹

Atualmente Zanzibar e Madagascar são os principais produtores de cravo da Índia seguidos pela Indonésia. Hoje, no Brasil o grande pólo produtor de cravo da Índia, encontra-se na Bahia, principalmente na região Sul, em cidades como Valença, Ituberá, Taperoá, Camamu e Nilo Peçanha.^{1,3}

Conforme é descrito na literatura, os extratos de *S. aromaticum* têm mostrado ações efetivas em estudos farmacológicos e suas aplicações populares se mostraram eficazes. As atividades como antitumoral, antimicrobiano, antifúngico, antiparasitário, inseticida, analgésico e até antidiabético já foram relatadas.^{3,2}

3.2.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DO CRAVO DA ÍNDIA

Em laboratório o óleo essencial de *S. aromaticum* pode ser extraído por destilação simples em rotoevaporador e hidrodestiladores em aparelhos tipo Clevenger, mas para a produção em larga escala o processo de extração mais utilizado atualmente é a destilação por arraste a vapor. Todavia o óleo pode também ser obtido por extração com solvente ou extração por CO₂ supercrítico.^{3,13}

Devido à volatilidade do óleo essencial do cravo da Índia, os métodos mais utilizados para a identificação dos compostos são: a cromatografia gasosa (CG) com detector de chama

(DIC); a CG com detector de massa (EMI) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).
3,1,13,2

Fatores extrínsecos como a influência do clima e dos locais de cultivo podem ocasionar variações nos teores e nas composições químicas dos óleos essenciais.¹⁶

A tabela 01 que se encontra abaixo descreve os teores encontrados por CG - FID ou DIC (detector por ionização em chama), para os componentes do óleo essencial de *S. aromaticum* de acordo com vários autores. Conforme a tabela o componente mais abundante encontrado no extrato, segundo muitos autores é o Eugenol que também é o responsável por grande parte dos efeitos farmacológicos atribuídos à planta.³

Tabela 1. Teores encontrados por CG-FID ou DIC para os componentes do óleo de *S. aromaticum* segundo diferentes autores:

| Compostos | Oussalah e col ³⁰ | Prashar e col ³¹ | Pawar e Thaker ³² | Chaieb e col ⁶ | Santoro e col ³³ | Politeo e col ³⁴ | Pereira e col ³⁵ | Oliveira e col ²³ | Scherer e col ³⁶ | Santin e col ³⁷ |
|------------------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | % | % | % | % | % | % | % | % | % | % |
| 2-Heptanona | - | - | - | 0,93 | - | - | - | - | - | - |
| Ácido 2-etil-hexanoico | - | - | - | 0,66 | - | - | - | - | - | - |
| β-Cariofileno | - | 13,00 | 1,35 | 1,39 | 8,20 | 1,20 | 8,20 | 0,64 | 10,98 | 8,60 |
| α-humuleno | - | - | - | 0,20 | - | 0,1 | - | - | 1,26 | - |
| Calameneno | - | - | - | 0,11 | - | - | - | - | - | - |
| Calacoreno | - | - | - | 0,11 | - | - | - | - | - | - |
| Eugenol | 78,00 | 78,00 | 47,64 | 88,59 | 86,34 | 91,2- | 86,30 | 88,38 | 83,75 | 89,60 |
| Acetato de eugenila | 8,00 | - | - | 5,62 | 3,58 | 7,4 | 3,60 | 10,98 | - | 1,7 |
| Humuleno | - | - | - | 0,28 | 0,83 | - | 0,80 | - | - | - |

Fonte: Affonso RS, Rennó MN, Slana GBCA, Franca TCC. Aspectos químicos e biológicos do óleo essencial de cravo-da-índia. Rev Virtual de Química. 2012,Abr;4(2):146-161.

3.2.2 EUGENOL

O eugenol é um composto fenólico volátil conhecido como 4 alil-2-metoxifenol, segundo nomenclatura IUPAC. É um dos principais constituintes do *S. aromaticum*, que após extração apresenta cor amarelo claro, sendo pouco solúvel em água, com característico e agradável odor de cravo.³

Segundo Linard¹⁴ é sintetizado biologicamente a partir do aminoácido fenilalanina, através da rota metabólica dos fenilpropanóides, via: chiquinato, fenilalanina e ácido unâmico. Também é encontrado na noz-moscada, canela, folha de louro, sassafrás, mirra, entre outros.¹⁴

O Eugenol é um importante e reconhecido agente antimicrobiano extraído do cravo da Índia que possui propriedades analgésicas e qualidades antibacterianas. Na odontologia o eugenol é amplamente utilizado na prática clínica em restaurações provisórias, curativos, obturações dos canais radiculares e agente de cimentação. Na indústria de perfumaria, cosméticos, de alimentos e bebidas o eugenol é usado como antioxidante e flavorizante.¹⁵

3.2.3 ATIVIDADES FARMACOLÓGICAS

Muitos estudos tanto *in vitro* como *in vivo* vêm comprovando as ações farmacológicas do eugenol, sua atividade antibiótica, antiinflamatória, antifúngica, antidiabética e até mesmo anticarcinogênica já foram comprovadas, sendo que aspirinas de éster eugenol estão sendo visadas como um candidato a medicamento promissor.^{16, 17, 18}

Apesar de tantas ações comprovadas do eugenol, muitos de seus mecanismos de ação não estão completamente elucidados, sendo necessário que estudos sobre sua farmacodinâmica e farmacocinética sejam feitos.³

3.2.3.1 Efeito Antioxidante

O eugenol e seus isômeros são conhecidos por inibirem radicais livres mediadores de peroxidação lipídica através de seus radicais fenólicos. Por terem ocorrência natural levam vantagem em relação aos antioxidantes sintéticos no tocante à toxicidade, que embora existente é menos lesiva aos tecidos do que os produtos sintéticos. Muitos estudos sugerem que a peroxidação lipídica está relacionada a doenças, tais como diabetes, aterosclerose, isquemia e câncer.^{6, 3}

A estrutura dos compostos fenólicos é um fator determinante para a atividade anti-radical livre e quelante de metais, também conhecido como relação estrutura atividade.

Segundo Affonso³, a atividade antioxidante do *S .aromaticum* pode ocorrer através da eliminação de radicais, ação quelante com íons metálicos (Fe^{+3}) e reações fotoquímicas reforçando assim a sua grande aplicabilidade na indústria. ^{2,3}

Por apresentar ação antioxidante o eugenol também pode ser considerado uma alternativa para substituir antioxidantes sintéticos em alimentos, devido aos efeitos secundários que estes apresentam. ¹⁹

3.2.3.2 Efeito Anti-Inflamatório

O efeito anti-inflamatório do eugenol ocorre pela inibição da síntese da prostaglandina, substância liberada pelos leucócitos durante o processo inflamatório e o efeito sedativo ocorre pela inibição da atividade sensorial das células nervosas locais. ¹⁵

O eugenol é capaz de suprimir a expressão da ciclooxigenase 2 (COX_2) em macrófagos de camundongos. Em testes *in vitro* com macrófagos humanos, foi possível observar que o eugenol suprimiu citocinas pró inflamatória (interleucina 1 e fator de necrose tumoral) e suprimiu também a COX_2 , resultando em efeito anti-inflamatório potencial. ^{20,14}

Ensaio para a atividade anti-inflamatória através do método de edema de pata mostraram que a administração oral do eugenol (400mg/Kg) em ratos inibiu significadamente o edema, sendo a taxa de inibição comparável a dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), tais como a indometacina e o celecoxibe. ³

3.2.3.3 Efeito Antitumoral e Anticarcinogênico

Relatos da literatura mostram que o *S.aromaticum* possui atividade antimutagênica, potencial anticarcinogênico e ação citotóxica para linhagens celulares de tumores humanos, além de induzir a apoptose de células cancerosas humanas. Estudos mostram que o eugenol inibe o crescimento de células de melanoma humano e de ratos, apresentando supressão do crescimento de linhagens de melanoma sem apresentar toxicidade para células sadias.

Nanocápsulas de núcleo lipídico (NCL) vêm sendo estudadas como carreadores de fármacos por serem capazes de promover a distribuição de substâncias ativas no organismo de forma controlada e aumentar sua concentração no alvo desejado, podendo reduzir a toxicidade da formulação.^{3,21}

Apesar de inúmeros testes comprovando a atividade do eugenol como anticancerígeno em animais, o seu mecanismo de ação não está completamente elucidado.²²

Muitas das substâncias capazes de gerar um câncer são metabolizadas pelo citocromo P450 para formar seus metabólitos cancerígenos. Uma das alternativas para impedir a proliferação cancerígena é a inibição de citocromos responsáveis pela formação de metabólitos carcinogênicos, sendo o eugenol um composto capaz de inibir o citocromo P450, onde essa inibição é dependente da dose.²²

Outro mecanismo de ação relatado do eugenol é a inibição de proteínas do fator de transcrição da família E2F, o qual desempenha suas funções na regulação do ciclo celular, sendo que em melanomas ocorre a desregulação na transcrição realizada pela E2F. O eugenol por sua vez, inibe as células de melanoma na fase S do ciclo celular e inibe a atividade de transcrição de E2F.²¹

3.2.3.4 Efeito Antidiabético

A *S. aromaticum* apresenta efeitos hipoglicemiantes ligeiramente inferior a glibenclamida, sendo uma opção para o tratamento de pré-diabéticos ou diabetes leve e controlada.³

Em testes in vivo foi possível observar que ratos diabéticos que se alimentavam de cravo-da-índia, tiveram a redução do açúcar e lipídeos do sangue, tendo também a redução de enzimas antioxidantes.³

Estes resultados demonstram que o consumo de certas dietas à base de plantas, podem ter efeitos benéficos para o tratamento de diabetes, demonstrando potencial para os compostos derivados de cravo como agentes insulino-mimético.³

3.2.3.5 Efeito Antimicrobiano

O principal mecanismo farmacológico descrito para o eugenol, quanto a sua ação bactericida é devido a sua alta penetrabilidade na membrana citoplasmática, promovendo seu rompimento e aumentando sua permeabilidade não específica, desta forma gerando um extravasamento do conteúdo celular e posterior morte da bactéria. O cravo da índia apresentou acentuada atividade antimicrobiana, quando testado para os microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enteritidis*, *Listeria monocytogenes*, 26 cepas de *S. epidermitis*. O eugenol é considerado como o componente dos óleos essenciais que melhor reduz a atividade bacteriana, inibindo dessa forma o crescimento de *Staphylococcus sp.*, *Micrococcus sp.*, *Bacillus sp.* e *Enterobacter sp.* por mais de 30 dias.^{3,15}

Tendo em vista que bactérias resistentes a múltiplos antimicrobianos representam um desafio, é notória a necessidade de se encontrar novas substâncias com propriedades antimicrobianas para serem utilizadas no combate a esses microrganismos.¹⁵

Pelo fato do eugenol ter a capacidade de romper a membrana de bactérias por inibição de ATPase e devido a sua interação com a membrana citoplasmática, o eugenol é capaz de potencializar a ação de alguns antibióticos, tais como oxacilina, eritromicina, ampicilina, tetraciclina, cloranfenicol, norfloxacino, penicilina, vancomicina, polomixina B e rifampicina, por meio de sinergismo.²³

Além destas importantes aplicações, na literatura pode-se encontrar diversas atividades relacionadas ao uso do eugenol, como: Atividades antimicóticas, anti-sépticas, nematicidas, inseticidas, antivirais, antipirético, antinociceptivo, modulador de respostas imunes, relaxante muscular, repelentes, estimulante cardíaco, circulatório, digestivo, respiratório e espasmótico, atividades antihelmínticas, antiúlceras, fungicida e ainda como inibidor da agregação plaquetária induzida pelo ácido araquidônico, pelo fator de ativação plaquetária ou pelo colágeno.^{3, 13, 4,14}

3.2.4 REAÇÕES ADVERSAS E TOXICIDADE

Do ponto de vista toxicológico, toda substância pode ser considerada um agente tóxico, dependendo das condições de exposição, dose administrada ou absorvida, o tempo e a frequência de exposição e vias de administração.⁴

O eugenol e o óleo de *S. aromaticum* mostraram boa tolerabilidade em contato com a pele e baixa alergenicidade quando adicionado a produtos. Tais aspectos facilitam o desenvolvimento de um fitomedicamento para uso tópico, de higiene pessoal e perfumes.^{3,4}

Em baixas concentrações o eugenol inibe atividade nervosa de modo reversível, atuando como um anestésico local, pois penetra com rapidez na bainha de mielina de uma fibra ou feixe nervoso, promovendo um efeito analgésico e anestésico com relação à piscicultura. No entanto, altas concentrações pode acarretar diferentes tipos de toxicidade, como por exemplo bloqueiam irreversível da condução nervosa indicando um efeito neurotóxico.^{15,14}

Linard¹⁴ mostrou que o eugenol, tanto in vivo como in vitro apresenta diferentes tipos de toxicidade, podendo causar ao organismo: dermatites, reações alérgicas, disfunção hepática, coagulação intravascular disseminada, hipoglicemia severa e danos diretos aos tecidos. Porém o eugenol apresenta boa tolerabilidade e baixa alergenicidade se veiculado a produtos de higiene pessoal e perfumes.¹⁴

O eugenol puro ou em concentrações superiores a 10^{-4} mol/L inibe a migração celular e a produção de prostaglandinas, alterando respiração celular, atividade mitocondrial e provocando alteração da atividade enzimática da membrana celular. A severidade do dano é proporcional ao tempo de exposição, dose e concentração do fenol.¹⁵

Testes utilizando aspirinas de ester de eugenol, puderam relatar que este não apresenta atividade mutagênica significativa, porém em teste in vivo foram detectados a formação de alguns agentes genotóxicos.¹⁷

Existem vários relatos comprovando o baixo potencial carcinogênico ou mutagênico do eugenol, porém vários estudos demonstram que o eugenol pode ser tóxico para vários tipos de células, entre elas os hepatócitos, muito embora seu mecanismo de toxicidade não seja conhecido. Pode-se observar em testes de incubação de hepatócitos de ratos com eugenol a formação de três metabólitos, no qual o eugenol se conjugou com sulfato, ácido glicurônico e

glutathione. O eugenol provocou a perda de glutathione intracelular e resultou em morte celular em um período de incubação de cinco horas.²⁴

3.3 Formas farmacêuticas transdérmicas.

A pele como já dito em tópicos anteriores é um órgão protetor que dificulta e até mesmo impede a permeação de várias substâncias para dentro do organismo, porém é possível desenvolver formulações farmacêuticas que transpassem essa barreira, desde que possuam características físico-químicas que permitam o transporte e a liberação do fármaco em camadas mais profundas da pele chegando até a corrente sanguínea sem que haja necessidade de utilização de uma cânula ou agulha.^{1,25}

A eficácia clínica de um fármaco vai depender tanto de suas propriedades farmacológicas como de sua disponibilidade no local de ação, sendo que o fármaco com potencial para ser administrado por essa via deve ser potente, não irritante, com extensa metabolização hepática, com tempo de meia-vida curto, que não sofram metabolismo na pele, que não induzam tolerância e que tenha bons coeficientes de partição.⁷

3.3.1 COMO AGEM OS TRANSDÉRMICOS

Existem três vias possíveis de passagem através da pele, a transcelular, que passa entre os lipídeos da camada córnea, a intracelular, que passa através dos lipídeos do estrato córneo e uma última via transapêndices, que passa através de glândulas e folículos.⁴

Como o estrato córneo é a principal barreira para a permeação cutânea, promotores físicos e químicos tem sido utilizado para aumentar a perfusão dos fármacos através da pele, bem como sistemas vesiculares como lipossomas, etossomas e microemulsões também são utilizados com esse fim. Os promotores de permeação devem ser farmacologicamente inativos e possuírem características capazes de interagir com o estrato córneo de modo que permita a permeação do fármaco.²⁶

Para que ocorra a absorção cutânea é necessário que algumas etapas sejam vencidas, como a formação de um gradiente de concentração o qual apresenta uma força motriz para o movimento do fármaco por entre a pele. ²⁷

O transporte das moléculas pelo estrato córneo pode ser observado através da primeira lei de Fick:

$$J = \frac{(D.K.\Delta C)}{L}$$

Onde:

J= Fluxo de fármaco ($\mu\text{g} \times \text{cm}^{-2} \times \text{seg}^{-1}$);

K= Coeficiente de partição entre o estrato córneo e o veículo do fármaco;

D= Coeficiente de difusão do fármaco no estrato córneo ($\text{cm}^2 \times \text{seg}^{-1}$);

L = Espessura do estrato córneo (cm);

ΔC = Diferença de concentração através da membrana ($\mu\text{g} \times \text{cm}^{-3}$). ¹⁰

A unidade de fluxo é dada em centímetros de pele, o que significa que a quantidade de fármaco liberado em um determinado tempo, vai depender da área total que o sistema transdérmico ocupará na pele. Um sistema ideal deve conter uma relação linear entre a velocidade de difusão e a concentração do penetrante. ¹⁰

Essa equação resume a relação entre a liberação do medicamento para a pele (coeficiente de partição) com a difusão do fármaco através da pele (coeficiente de difusão). ²⁷

3.3.2 VANTAGENS E DESVANTAGENS

Algumas vantagens podem ser citadas a respeito das formulações transdérmicas: ^{25,26}

- Evitam metabolismo de primeira passagem;
- Evitam a passagem de fármacos pelo trato gastrointestinal evitando riscos e inconveniências;
- Podem ser administradas em pacientes que apresentam vômitos ou dificuldade de deglutição;
- Aumentam a adesão do paciente ao tratamento devido a facilidade de aplicação, proporcionando várias doses diárias com uma única aplicação;
- Podem ser aplicadas em diferentes locais do corpo;

- Evitam variações fisiológicas e podem ser removidas caso haja suspensão do tratamento.

As desvantagens apresentadas são: ^{25,26}

- Não podem ser vinculadas a fármacos irritantes e sensibilizantes da pele;
- Somente fármacos relativamente potentes podem ser administrados;
- Podem apresentar reações alérgicas;
- Dificuldades técnicas associadas a adesão dos sistemas e diferentes tipos de pele e em várias condições ambientais.

3.3.3 PENTRAVAN

O Pentravan® é uma emulsão óleo em água, que permite a permeação transdérmica, uma vez que se trata de uma matriz fosfolipídica, uma de suas vantagens é que já é pronta para uso e possui elevada afinidade a membrana plasmática celular. Suas características organolépticas são: creme denso amarelo, com leve odor de lecitina, sendo que, sua coloração pode variar, de amarelo claro ao amarelo escuro, devido a presença de lecitina que é um produto de origem vegetal. ^{28,29}

Sua formulação é composta por: Miristato de isopropila, lecitina (soja), palmitato isopropílico, BHT, simeticone, ureia, sorbato de potássio, estearato de polioxil 40, EDTA, álcool cetílico, álcool esteárico, monoestearato de glicerina, ácido sórbico, ácido benzoico, carbomero 940 e tampão com ácido clorídrico, na qual todos os compostos estão reconhecidos pelo USFDA (Food and Drug Administration/Orgão governamental dos Estados Unidos da América responsável pela administração de alimentos e medicamentos). ²⁹

Suas principais vantagens são: é uma base adequada como veículo para moléculas lipofílicas; possui alta afinidade a membrana celular, suporta hormônios, anti-inflamatórios, corticóides, relaxantes musculares, anestésicos entre outras categorias de fármacos e facilita a adesão do paciente ao tratamento por apresentar rápida absorção e sensorial diferenciado. ²⁷

A escolha do veículo para a produção de um transdérmico eficaz vai depender da partição hidrofóbico/hidrofílico do fármaco, seu peso molecular e sua hidrossolubilidade. ²⁷

Vários estudos comprovam a penetração do Pentravan utilizando célula de Franz, onde seu preparo é rápido sem processos especiais. Tais estudos comprovam que essa emulsão veiculada a testosterona, progesterona, estriol, estradiol 17 beta, cetoprofeno, ciclobenzaprina, nifedipina (tratamento do pé diabético) e resveratrol, obtiveram penetrabilidade satisfatória, sendo esses já disponíveis no mercado.³⁰

3.3.4 ESTUDOS DE PERMEAÇÃO

Os estudos de penetrabilidade das fórmulas farmacêuticas transdérmicas são essenciais tanto para o desenvolvimento de produtos, como para o controle de qualidade dos medicamentos já comercializados.³¹

As realizações dos testes visam avaliar o perfil de liberação, permeação e retenção cutânea, sendo possível a avaliação *in vivo* e/ou *in vitro*.³¹

Os testes *in vitro* permitem avaliar alguns fenômenos que ocorrem entre a aplicação do produto e o efeito medido farmacologicamente, de modo rápido e sem interferência de fatores biológicos.³¹

Alguns fatores tais como: localização da aplicação, uma vez que o estrato córneo pode apresentar espessuras diferentes em determinadas localizações do corpo; hidratação da pele; idade, lactantes prematuros e idosos apresentam maior permeabilidade; pele íntegra e pele lesada; temperatura, oclusão da pele, podem alterar a penetração do fármaco e influenciar nos resultados.²⁷

Outros testes foram realizados comparando Pentravan® com Gel PLO e os resultados mostraram que o Pentravan® proporcionou absorção de testosterona 1,7 vezes superior; Pentravan atingiu pico de permeação mais rapidamente; formulações com Pentravan® resultaram em maior quantidade de hormônio absorvido pelo organismo; Pentravan® absorveu 3,8 vezes mais Cetoprofeno.³²

3.3.4.1 ESTUDOS IN VITRO

As vantagens dos métodos *in vitro* relacionam-se com a facilidade de execução, maior reprodutibilidade, maior controle da variável temperatura e baixo custo operacional. Entre as desvantagens, pode-se citar o transporte de moléculas de baixa solubilidade em água, e especialmente o fato de não levar em conta o metabolismo da pele viva, pois as membranas sintéticas não possuem as propriedades anatômicas e fisiológicas da pele, sendo ideal realizar os estudos com membranas naturais, ou seja, pele humana e de animais.³³

Em 1990 a Farmacopéia Americana (edição XXII) incorpora três aparelhos para liberação de formas farmacêuticas transdérmicas: aparato de pás sobre discos, aparato cilíndrico rotatório e aparato de suporte cilíndrico recíproco.³⁴

Apesar da evolução no número de monografias na farmacopéia americana, não se verificou um consenso sobre qual o melhor método para a avaliação de formas farmacêuticas transdérmicas *in vitro*.³⁴

O método aprovado pelo FDA para testes de permeação e dissolução de preparações tópicas utiliza célula de difusão de Franz, que tem como maior vantagem a aplicabilidade da Lei de Fick de forma facilitada, sendo o sistema ideal para o controle de qualidade de preparações tópicas. Contudo o FDA adverte que o método não deve ser utilizado sozinho, pois o objetivo do teste, não é necessariamente mimetizar o comportamento *in vivo*, mas avaliar indicadores de performance das formulações.^{32,34}

3.3.4.2 CÉLULA DE DIFUSÃO DE FRANZ

O aparelho de difusão foi descrito pela primeira vez por Thomas J. Franz e por este motivo passou a ser chamado de célula de Franz.³⁴

A maioria dos artigos utilizando célula de difusão está baseada nas publicações de Franz em meados de 1970 e de sua célula modificada em 1975. Entre os diferentes tipos de células de difusão, a Vertical Diffusion Cell (VDC) de Franz, em sistema estático e contínuo tem sido a mais empregada no desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade, tanto

para adesivos como para fórmulas semi-sólidas, podendo ser considerada como o aparato mais promissor para tais investigações³⁴.

O aparato de célula de difusão em sistema estático consiste em seis células de vidro termo-aquecidas, cuba com meio receptor para reposição durante a amostragem, hélice para a agitação, coletor automático e suporte. Já o modelo de VDC com fluxo contínuo, apresenta uma composição semelhante, mas neste sistema a solução receptora é bombeada continuamente, a um fluxo constante através de uma bomba de infusão, mimetizando o fluxo sanguíneo da pele.³⁴

A célula vertical de Franz apresenta um compartimento doador e outro receptor, que é preenchido com uma solução receptora capaz de criar uma condição de não saturação, entre os compartimentos é colocada uma membrana que pode ser artificial (acetato de celulose) ou biológica (pele de porco, coelhos, ratos, cobras e humana provenientes de cirurgias plásticas).³²

O procedimento ocorre pela difusão do fármaco por gradiente de concentração, através da membrana, para uma solução receptora onde será realizada a determinação analítica do conteúdo do fármaco permeado através do tempo.^{32,34}

A figura abaixo demonstra o sistema para o ensaio de permeação de célula de Franz

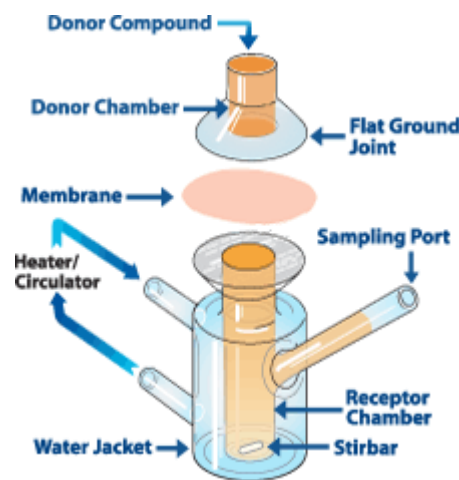


Figura 2: Célula de difusão vertical estática (Célula de Franz)

Fonte: <http://knowwhy.com.br/2013/06/06/absorcao-percutanea-in-vitro-celula-de-difusao>

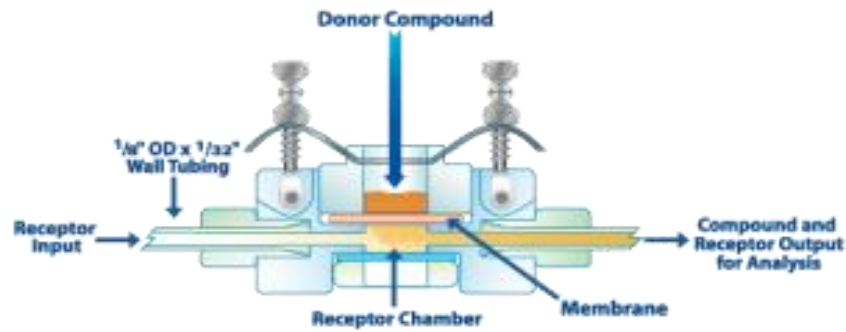


Figura 3: Célula de difusão vertical de fluxo contínuo

Fonte: <http://knowwhy.com.br/2013/06/06/absorcao-percutanea-in-vitro-celula-de-difusao>

Nos experimentos *in vitro* de liberação e penetração cutânea, a quantidade de fármaco a ser analisada normalmente é muito pequena, o que requer metodologias analíticas seletivas e de alta sensibilidade. Em razão disso, a cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) tem sido empregada como método analítico de escolha na maioria dos estudos.^{32,34}

Para uma execução eficiente do método, sugere-se, determinar o tamanho ideal da membrana a ser utilizada de acordo com a quantidade de amostra; controle da temperatura do sistema, a qual deve ser mantida a uma temperatura constante de 32,1°C (temperatura aproximada da pele). Os diferentes designs de equipamento (células) exigem diferentes banhos de água, onde a umidade deve preferencialmente se manter compreendida entre 30 e 70% e a frequência de amostragem de fluido receptor deve permitir que o perfil de absorção da substância em ensaio possa ser apresentados de forma gráfica, sendo possível concluir o perfil de absorção.³⁵

4 DISCUSSÕES

Apesar da dificuldade do fármaco em ultrapassar a pele e da mesma ser considerada um órgão de difícil penetrabilidade, devido sua ação de barreira contra microrganismos e agentes invasores, é possível penetrar essa camada, desde que o produto possua características semelhantes à pele, permitindo assim, a liberação sistêmica do fármaco sem a utilização de materiais invasivos.^{8,1}

O gel transdérmico Pentravan® apresenta grande empregabilidade devida suas principais vantagens tais como: evita metabolismo de primeira passagem, reduz significativamente os efeitos adversos gastrintestinais, hepáticos e sistêmicos, fácil adaptação para mudanças de doses, entre outras, por isso recomenda-se essa formulação como primeira alternativa, evitando assim possíveis efeitos colaterais.³⁰

Partindo desse princípio, vários estudos comprovam a permeabilidade do Pentravan®, sendo que um deles, foi possível comprovar cientificamente, que Pentravan® libera elevados níveis dos hormônios incorporados, conduzido pelo Núcleo de Pesquisa e Inovação em Ciências da Saúde da UFJF e publicado na Química Nova em Março de 2014, onde avalia *in vitro* a permeação dos hormônios contidos nas preparações através de membrana sintética quantificando-os por HPLC.

Fez-se a escolha pelo eugenol por este fenol, possuir atividades farmacológicas que se mostram eficazes. Entre elas podem se citar: antitumoral, antifúngico, antibiótico, antiparasitário, inseticida, antidiabético^{2,3}. Segundo Afonso³ apesar das pesquisas realizadas com o eugenol e de sua diversidade de ações farmacológicas, faz-se necessário, estudos que permitam conhecer aprofundadamente seus mecanismos de ação.

O eugenol por sua vez pode acarretar vários tipos de toxicidade se utilizado em altas concentrações. Porém, de acordo com estudos toxicológicos se utilizado na concentração adequada de até no máximo 2,5 mg/kg, tem baixo potencial de desencadear reações tóxicas.¹⁵

Devido ao fato do Pentravan ser uma matriz fosfolipídica semelhante a pele, ou seja, com elevada afinidade pela membrana plasmática celular, faz dessa base um veículo de permeação transdérmica, que pelo fato de ser uma preparação pronta para uso, justifica a incorporação do eugenol que poderá resultar em uma resposta clínica satisfatória. Outro fator que justifica a vinculação do eugenol em formulação transdérmica é a realização de pesquisas de incorporação do eugenol em nanocápsulas para serem utilizadas no combate de tumores cerebrais.

5 CONCLUSÃO

O interesse em produtos naturais e a busca de opções terapêuticas por inovações de tratamento que possibilitem melhores resultados e adesão do paciente torna-se cada vez mais uma exigência do mercado farmacêutico, fazendo-se necessário pesquisas e desafios aos profissionais. A alta penetrabilidade e a eficácia na penetração da membrana celular dos óleos essenciais e ações farmacológicas do eugenol, viabiliza este, a incorporação em formulação transdérmica e poderá resultar em uma alternativa terapêutica eficaz, ampliando as pesquisas no espectro de variáveis dessa formulação.

Devido as atividades terapêuticas do eugenol e a possibilidade de disponibilizá-lo no mercado, este trabalho deixa a perspectiva de uma nova apresentação farmacêutica, desde que sejam realizados testes que comprovam sua penetrabilidade e ações farmacológicas.

6 REFERÊNCIAS

- 1 Mazzafera P. Efeito alelopático do extrato alcoólico de cravo-da-índia e eugenol. Rev Brasil. Bot. 2003,Jun;26(2):231-238.
- 2 Scherer R, Wagner R, Duarte MCT, Godoy HT. Composição e atividades antioxidante e antimicrobiana dos óleos essenciais de cravo-da-índia, citronela e palmarosa. Rev. Bras. Pl. Med. 2009,Abr;11(4):442-449.
- 3 Affonso RS, Rennó MN, Slana GBCA, Franca TCC. Aspectos químicos e biológicos do óleo essencial de cravo-da-índia. Rev Virtual de Química. 2012,Abr;4(2):146-161.
- 4 Valente ROH. Avaliação das propriedades tóxicas, anti-inflamatórias e cicatrizantes do extrato de cravo-da-índia – *Syzygium aromaticum* (L) Merr. & LM Perry [tese]. João Pessoa: Programa integrado de pós-graduação em odontologia Universidade Federal da Paraíba – Universidade Federal da Bahia; 2006
- 5 Rabêlo WF. Caracterização química, toxicidade e avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial do cravo-da-índia (*Syzygium aromaticum*) [mestrado]. São Luiz: Universidade Federal do Maranhão; 2010.
- 6 Cornelio R, Mayorga P. Estudo da penetração cutânea do flurbiprofeno. Lat. Am. J. Pharm. 2007,Nov;26(6):883-8.
- 7 Martins MRFM, Veiga F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. Rev Brasileira de Ciência Farmacêuticas. 2002,Jan-Mar;38(1):33-54.
- 8 Junqueira LC, Carneiro J. Histologia Básica. 10ª edição. Rio de Janeiro: Editora Guanabara; 2004. Tecido Epitelial; 67-80.
- 9 Silvia JA, Apolinário AC, Souza MSR, Damasceno BPGL, Medeiros ACD. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas Rev. Ciênc.Farm Básica Apl. 2010;31(3):125-131.
- 10 Osorio AMA. Sistemas transdérmicos: influencia Del tipo de membrana em la transferencia del ácido salicílico a través de la piel. Madrid: Universiad Complutense de Madrid – Departamento de farmácia y tecnologia farmacêutica,Espanha; 2004.

11 Habif TP. Dermatologia Clínica: Guia colorido para diagnóstico e tratamento. Quinta edição. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012. Princípios de diagnósticos e anatomia; 1.

12 Maeda JA, Bovi MLA, Bovi AO, Do Lago AA. Craveiro-da-índia: Características físicas das sementes e seus efeitos na germinação e desenvolvimento vegetativo. *Bragantia*. 1990, 49 (1) 23-35.

13 Oliveira RA, Reis TV, Sacramento CK, Lucienir PD, Oliveira FF. Constituintes químicos voláteis de especiarias ricas em eugenol. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2009, Jul/Set; 19(3): 771-775.

14 Linard CFBM. Estudo do efeito antinociceptivo do Eugenol [mestrado]. Fortaleza: Universidade Estadual do Ceará; 2008.

15 Tangerino LMB. Estudo das propriedades antimicrobianas de copolímeros derivados do eugenol. Itajubá; 2006.172p.

16 Amiri A, Dugas R, Pichot AL, Bompeix. In vitro and in vitro activity of eugenol oil (*Eugenia caryophyllata*) against four important postharvest apple pathogens. *International Journal of Food Microbiology*. 2008; 126: 13-19.

17 Li J, Kong X, Li X, Yang Y, Zhang J. Genotoxic evaluation of aspirin eugenol ester using the Ames test and the mouse bone marrow micronucleus assay. *Food and Chemical Toxicology*. 2013; 62: 805-809.

18 Abbaszadeh S, Sharifzadeh A, Shokri H, Khosravi AR, Abbaszadeh A. Antifungal efficacy of thymol, carvacrol, eugenol and menthol as alternative agents to control the growth of food-relevant fungi. *Journal de Mycologie Médicale*. 2014; 24: 51-56.

19 Cortés-Rojas DF, Souza CRF, Oliveira WP. Encapsulation of eugenol rich clove extract in solid lipid carriers. *Journal of Food Engineering*. 2014; 127: 34-42.

20 Lee YY, Hung SL, Pai SF, Lee YH, Yang SF. Eugenol suppressed the expression of lipopolysaccharide-induced proinflammatory mediators in human macrophages. *Journal of Endodontics*. 2007; 33: 698-702.

21 Ghosh R, Nadiminty N, Fitzpatrick JE, Alworth WL, Slaga TJ, Kumar AP. Eugenol causes melanoma growth suppression through inhibition of E2F1 transcriptional activity. *The Journal of Biological Chemistry*. 2005, 280(7): 5812-5819.

- 22 Han EH, Hwang YP, Jeong TC, Lee SS, Shin JG, Jeong HG. Eugenol inhibit 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced genotoxicity in MCF-7 cell: Bifunctional effects on CYP1 and NAD(P):quinone oxidoreductase. *Journal FEBS Letters*. 2007; 581: 749-756.
- 23 Hemaiswarya S, Doble M. Synergistic interaction of eugenol with antibiotics against gram negative bacteria. *Journal Phytomedicine*. 2009; 16: 997-1005.
- 24 Thompson DC, Teodosiu DC, Moldeus P. Metabolism and cytotoxicity of eugenol in isolated rat hepatocytes. *Journal Chemico-Biological Interactions*. 1991; 77: 137-147.
- 25 Sawamura MAS, Franco SL. Sistemas terapêuticos transdérmicos. Maringá: Universidade Estadual de Maringá. Paraná. 2004, Jan.
- 26 Chorilli M, Brizante AC, Rodrigues CA, Salgado HRN. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármaco. *Rev. Bras. Farm.* 2007, 88(1): 7-13.
- 27 Gilman AG, Hardman JG, Limbird LE. As bases farmacológicas da terapêutica. 10^a edição. Rio de Janeiro: Editora Mc Graw Hill;2004. Farmacologia dermatológica;1350-1351.
- 28 Fagron. Pentravan Evidência científica inédita para permeação transdérmica de hormônios. Disponível em: <http://www.fagron.com.br>
- 29 Fagron Pentravan material técnico do fornecedor. Disponível em: Disponível em: <http://www.fagron.com.br>
- 30 Fagron Pentravan Eficácia comprovada em absorção transdérmica. Disponível em: <http://www.fagron.com.br>
- 31 Silvia JA, Apolinário AC, Souza MSR, Damasceno BPGL, Medeiros ACD. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas *Rev. Ciênc.Farm Básica Apl.* 2010;31(3):125-131.
- 32 Lehman PA, Raney SG. In Vitro Percutaneous Absorption of Ketoprofen and Testosterone: Comparison of Pluronic Lecithin Organogel versus Pentravan Cream. *International journal of Pharmaceutical Compounding*. 2012, may/june;16(3):248-252.
- 33 Venter JP, Muller DG, Plessis J, Goosen C. A comparative study of an in study diffusion cell and in vitro Franz diffusion cell method for transdermal absorption of doxylamine. *Eur J Pharm Sci*. 2001; 13(2): 169-77.

34 Praça, FSG. Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo farmacológico de aparatos e de condições experimentais.2010. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto.Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

35 OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section Teste nº428: Skin Absorption : In vitro Method. Paris; France. ,2004.

36 Afonso, RS. et al. Quantificação e Caracterização dos Principais Componentes do Extrato Etanólico de Cravo-da-Índia *Syzygium aromaticum* [L] Merr. et Perry. *Rev Virtual de Química*. 2014,Set;6(5): 1316-1331.

37 Mazzafera, P. Efeito alelopático do extrato alcoólico do cravo-da-índia e eugenol. *Revista Brasileira de Botânica*. 2003, jun;26(2):231-238.

Autorizo cópia total ou parcial desta obra, apenas para fins de estudo e pesquisa, sendo expressamente vedado qualquer tipo de reprodução para fins comerciais sem prévia autorização específica do autor. Autorizo também a divulgação do arquivo no formato PDF no banco de monografias da Biblioteca Institucional.

Kátia Aparecida Alves de Almeida
Tamiris Almeida Amaral
Thalyta Paula Lyra

Pindamonhangaba, Dezembro de 2014.