

EFEITO DO ULTRASSOM TERAPÊUTICO NO MODO PULSADO NA LIBERAÇÃO, RETENÇÃO E PERMEAÇÃO DO ÁCIDO ASCÓRBICO EM SISTEMA DE DIFUSÃO VERTICAL.

Aline Martinazzi¹, João Alberto Fioravante Tassinari², Giovana Sinigaglia³, Magali Quevedo Grave⁴, Lydia Koetz Jaeger⁵

ARTIGO ORIGINAL

Resumo

Administração transdérmica de fármacos oferece muitas vantagens sobre as outras vias de administração como potencial de eficácia superior e efeitos colaterais mínimos. Entretanto, buscam-se novas formas de ampliar a permeação desses fármacos na pele. Um recurso utilizado para essa finalidade é a fonoforese, que através do Ultrassom (US), gera uma onda acústica, também chamada de cavitação, sendo capaz de aumentar a permeação de princípios ativos sobre a pele. O estudo compara o efeito da liberação, retenção e permeação do ácido ascórbico (AA) 5% associada ao US. Em análise de liberação utilizou-se ácido ascórbico com US nos tempos de 5, 10, 15 e 20 minutos. Em análise da retenção e permeação utilizou-se pele de suíno nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas. Observou-se diferença na liberação da substância, porém, quando comparado com os tempos utilizando o US houve diferença nos tempos de 5 e 10 min. Os resultados apontam que existe diferença em termos de retenção do ativo no estrato córneo e na epiderme quando aplicada a técnica de fonoforese no tempo de 1 hora; na derme e na permeação não existe diferença ao ser associada a fonoforese, quando comparado com o grupo controle em todos os tempos analisados.

Palavras-chave: *Fisioterapia, Ultrassom, Fonoforese.*



Effect of therapeutic ultrasound in pulse mode on the release, retention and permeation of ascorbic acid in a vertical diffusion system.

Abstract

Transdermal drug delivery offers many advantages over other routes of administration, such as potential for superior efficacy and minimal side effects. However, ways are sought new to increase the permeation of these active ingredients in the skin. A commonly used resource for this purpose is the phonophoresis; however, the real effectiveness of phonophoresis in numerous topical substances, such as ascorbic acid, is still unknown. In this sense, this study compares the effect of 5% ascorbic acid release, retention and permeation associated with ultrasound from studies in vitro. The release analysis was performed at 5, 10, 15 and 20 minutes, and the retention and permeation analysis was used in pig skin at 20 minutes, 1 and 2 hours. It was observed that in the release assays the ultrasound had the ability to increase the release of the active in the times of 5 and 10 minutes. In relation to the retention tests, the ultrasound was effective when compared to the control group in a time of 1 hour for stratum corneum and epidermis, given the remainder of the analyzed times it was not possible to analyze the difference among the analyzed groups.

Keywords: Physiotherapy, Ultrasound, Phonophoresis.

Instituição afiliada – 1- Fisioterapeuta. Universidade do Vale do Taquari – Univates/Lajeado/RS/Brasil. 2 - Fisioterapeuta, Biomédico, Nutricionista. Doutor em Ciências da Saúde/PUCRS. Docente da Universidade do Vale do Taquari – Univates/Lajeado/RS/Brasil. 3 - Fisioterapeuta. Mestre em Ambiente e Desenvolvimento/Univates. Docente da Universidade do Vale do Taquari – Univates/Lajeado/RS/Brasil. 4- Fisioterapeuta. Doutora em Ciências da Saúde/PUCRS. Docente da Universidade do Vale do Taquari – Univates/Lajeado/RS/Brasil. 5- Fisioterapeuta. Doutora em Ambiente e Desenvolvimento/Univates. Docente da Universidade do Vale do Taquari – Univates/Lajeado/RS/Brasil.

Dados da publicação: Artigo recebido em 15 de Agosto e publicado em 25 de Setembro de 2023.

DOI: <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2023v5n4p2542-2555>

Autor correspondente: Magali Quevedo Grave – mgrave@univates.br



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



1 Introdução

A pele é formada pela epiderme, derme, hipoderme e anexos cutâneos, sendo este último caracterizado pela literatura como uma barreira impermeável, que tem como objetivo proteger o organismo contra a entrada de agentes externos. Contudo, nas últimas décadas pesquisadores vêm demonstrando que a pele sadia pode ser usada como uma porta de administração sistêmica para medicamentos e princípios ativos. A administração transdérmica de fármacos oferece muitas vantagens sobre outras vias de administração, como, por exemplo, o potencial de eficácia superior e efeitos colaterais mínimos. As vantagens culminam ainda na efetividade de tratamento a partir da facilidade de aplicação e competente entrega do princípio ativo no tecido alvo. Neste sentido, tratamentos tópicos estão sendo cada vez mais incluídos nas condutas clínicas de profissionais da área da saúde (BANGA, 2011; CARTER *et al.*, 2013; YANG *et al.* 2019).

Deste modo, tem-se buscado formas de ampliar a permeação de princípios ativos sobre a pele. Dentre os recursos utilizados com o objetivo de aumentar a permeação, ou seja, a passagem do fármaco através do estrato córneo destaca-se a fonoforese, uma técnica baseada na associação de fármacos/cosméticos ao ultrassom (US) terapêutico (TASSINARY *et al.*, 2011; ALMEIDA *et al.* 2023). Esse, por sua vez, consiste em um aparelho gerador de uma onda sonora e possui um circuito que recebe a corrente elétrica da rede e a transforma em oscilações elétricas de alta frequência que são conduzidas ao transdutor construído por um cristal. Quando recebe essa corrente elétrica, o cristal muda seu tamanho na mesma frequência das oscilações elétricas captadas, emitindo ondas ultrassônicas (BORGES, 2010; KUMAR *et al.*, 2022).

Atualmente, profissionais das diferentes áreas vêm aplicando substâncias farmacologicamente ativas através da pele, para o interior dos tecidos cutâneos, sob influência da onda sônica terapêutica, muitos princípios ativos são absorvidos pela pele lentamente e a vibração sonora de alta frequência tem a finalidade de acelerar este processo (LOW; REED, 2001). Dessa forma, destaca-se a técnica de fonoforese que dispõe de energia ultrassônica, abrindo passagem para o transporte de substâncias, aumentando sua efetividade de método direto, empregando um princípio ativo em forma de gel como meio de acoplamento, com o objetivo de introduzir esta substância através da pele, com o auxílio de uma energia ultrassônica. De fato, é potencializada pelo aumento da membrana celular; os ativos em forma de gel apresentam uma formulação mais apropriada para a fonoforese (TASSINARY *et al.*, 2011; PINHEIRO *et al.*, 2023).

Dentre os princípios ativos de grande interesse de utilização sobre a via tópica, destaca-se o ácido ascórbico que possui efeitos fisiológicos importantes na pele, tais como formação de fibras de colágeno, absorção de ferro e proliferação de fibroblastos. A vitamina C ou Ácido Ascórbico (AA) é



uma vitamina hidrossolúvel, termolábil e não é sintetizada pelo organismo humano. O AA desempenha inúmeras funções no organismo, como a formação de colágeno, absorção de ferro, inibição da atividade antioxidante, relacionadas ao sistema imune, aumento das sínteses de fibroblastos e também a proliferação óssea (LIMA, 2009; GIACOMOZZI, 2022). Os únicos mamíferos incapazes de sintetizar o AA são os seres humanos. Neste sentido, atualmente, se investiga como ampliar a permeação dos princípios ativos através da pele, pois assim seria possível inibir os efeitos sistêmicos, eventuais superdosagens e conseqüentemente estudar qual seria o comportamento do AA frente à fonoforese. Entretanto, existem poucos estudos que confirmem a real permeação de princípios ativos na pele. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi analisar a liberação, permeação e retenção do AA associado ao US terapêutico em sistema de difusão vertical, frente a aplicação de fonoforese *in vitro*, para que se possa compreender a efetividade do seu emprego terapêutico.

Metodologia

Pesquisa experimental, de análise quantitativa, na qual foi avaliada a liberação, retenção e permeação *in vitro* do ácido ascórbico em sistema de difusão vertical.

Reagentes e Materiais

Nos ensaios de incidência de onda sônica, as amostras utilizadas para as análises foram alcançadas a partir do gel de hidroxietilcelulose associado ao princípio ativo AA 5%, obtido através de manipulação. Para a realização deste estudo, foram necessários materiais como: Célula de difusão tipo Franz, barra magnética, tubos falcon, água deionizada, água, álcool etílico absoluto 99,5%, metanol, membrana de acetato de celulose, fita transpore, agitador magnético, vórtex, banho termostatizado, banho ultrassônico, US terapêutico.

Aplicação do ultrassom terapêutico in vitro

O aparelho de US terapêutico utilizado para a pesquisa foi fornecido pela empresa DGM eletrônica Ltda., sendo este com frequência 3 MHz, 1,0 W/cm² de potência e ciclo pulsado a 5%.

Análise da liberação do Ácido Ascórbico

O estudo de liberação do AA foi realizado a partir de uma célula de difusão vertical tipo Franz, com solução receptora de água e álcool etílico 99,5%, com proporção de 1:1, de acordo com as normas da FDA (*Food and Drug Administration*). Com a finalidade de separar o meio doador do receptor, foi disposta uma membrana de acetato de celulose (*Sartorius Stedim Biotech*) com porosidade de 0,45



µM. Foi utilizado um banho termostaticado, com água aquecida a 37°C, a fim de simular a temperatura corpórea. Para manter a homogeneidade da amostra foi utilizado um agitador magnético inserido no interior do compartimento receptor.

Foram realizadas análises com e sem aplicação da fonoforese, a partir de varreduras espectrofotométricas de 190 a 990 nm, nos tempos de 5, 10, 15 e 20 minutos, cada tempo realizado em triplicada. A absorção do composto ocorre no comprimento de onda próximo a 251nm como a região de absorbância máxima. Os ensaios foram obtidos por meio de um espectrofotômetro Cary 100 Bio UV/Vis.

Análise da retenção e permeação do Ácido Ascórbico em pele de suíno

Para detectar a permeação *in vitro* do AA, foram utilizados os mesmos parâmetros da espectrofotometria supracitados e o mesmo sistema de difusão vertical.

No caso da retenção, utilizou-se um sistema com 12 fitas de 3 cm de comprimento e 1 cm de largura, sendo que a primeira foi descartada e as outras 11 foram utilizadas para a realização da análise. Todas foram posicionadas no mesmo local, no qual foi simulado um processo de depilação, para se realizar a retirada do estrato córneo. As fitas foram colocadas em um tubo Falcon, no qual se misturou uma solução de 4mL de solução metanol com água, com proporção de 1:1, que após foi posicionado no agitador magnético durante 1 minuto para manter a homogeneidade da amostra e por fim expor a um banho termostaticado com água aquecida a 37°C, durante 30 minutos.

Ainda na avaliação de retenção na epiderme, a mesma foi separada e colocada em outro tubo Falcon. Também se acrescentou a mesma solução de metanol com água, com a quantidade de 4 mL, e em seguida foi posicionado sobre o agitador magnético e exposto ao banho termostaticado com água a temperatura de 37°C, durante 30 minutos.

A permeação do AA em contato com a pele suína foi analisada através de um sistema *in vitro* em uma célula de difusão vertical tipo Franz. No grupo controle, não foi utilizada a técnica de fonoforese e no grupo US foi utilizada a técnica associada ao US terapêutico. Foram realizadas análises de varreduras espectrofotométricas (Cary 100 Bio UV/Vis), com comprimento de onda de 190 a 990 nm, sendo que os tempos de 20 minutos, 1 hora e 2 horas foram realizados em triplicada, a absorção do composto ocorrerá no comprimento de onda de 251nm.

Os resultados foram expressos em média \pm erro padrão da média (EPM). Para averiguar a normalidade dos dados foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. Utilizou-se o Teste de t de *Student* para os parâmetros com os dois grupos. Em todos os casos, os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. Todas as análises foram realizadas utilizando o software SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 18.0.

Resultados e Discussões

Análise da liberação do Ácido Ascórbico

A partir da curva de calibração com equação da reta, sendo que a curva obtida foi $y = 27,4644 - 0,04297.x$, com $R = 0,9862$ e pico em 251 nm, pode-se comparar a liberação do AA 5% para o meio receptor com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 5, 10, 15 e 20 minutos, conforme Gráfico 1. Todas as amostras foram realizadas em triplicatas.

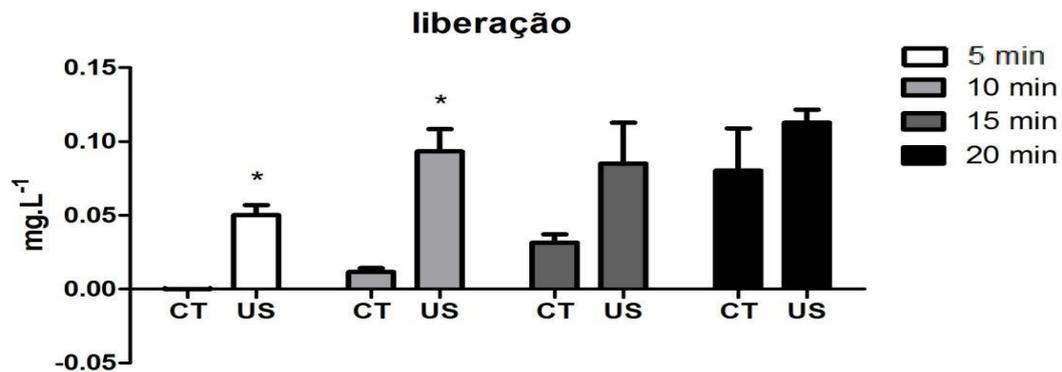


Gráfico 1 – Comparação da liberação do AA através da membrana de acetato de celulose, com e sem a aplicação do ultrassom terapêutico nos tempos de 5, 10, 15 e 20 minutos.

CT: Grupo controle

US: Grupo que foi utilizada a técnica de fonoforese associada ao ultrassom terapêutico

Os resultados demonstrados no Gráfico 1 mostram que existe diferença em termos de liberação do ativo para a solução receptora quando aplicada a técnica de fonoforese nos tempos de 5 e 10 minutos. Em contrapartida, a mesma diferença não pode ser evidenciada nos tempos subsequentes.

Pesquisas demonstram a capacidade das ondas sonoras de ampliar a liberação de diferentes ativos a partir de metodologias semelhantes. Valandro e colaboradores (2015) verificaram que há uma maior liberação da rutina quando combinada ao US terapêutico, assim como, a cafeína teve incremento na sua liberação neste tipo de análise quando associado a fonoforese (TASSINARY et al., 2011; PINHEIRO et al., 2023). A importância neste tipo de análise está diretamente relacionada ao fato de que uma maior saída dos princípios ativos de seus veículos é diretamente proporcional a uma maior permeação e retenção dos mesmos, subsequentemente (MARTINS et al., 2002; ALMEIDA et al., 2023).

Cabe ressaltar que nossos resultados corroboram com a literatura, e confirmam investigações que pressupõem que em sistema de difusão vertical, o US tem a capacidade de aumentar a absorção

espectrofotométrica de substâncias (BIANCHETTI *et al.*, 2009; KENSY, 2021). Neste sentido, e levando em consideração os resultados iniciais, avaliamos, por conseguinte a retenção do AA de acordo com modelo já mencionado na metodologia.

Análise da retenção e permeação do Ácido Ascórbico

O Gráfico 2 mostra a retenção do AA 5% no estrato córneo, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

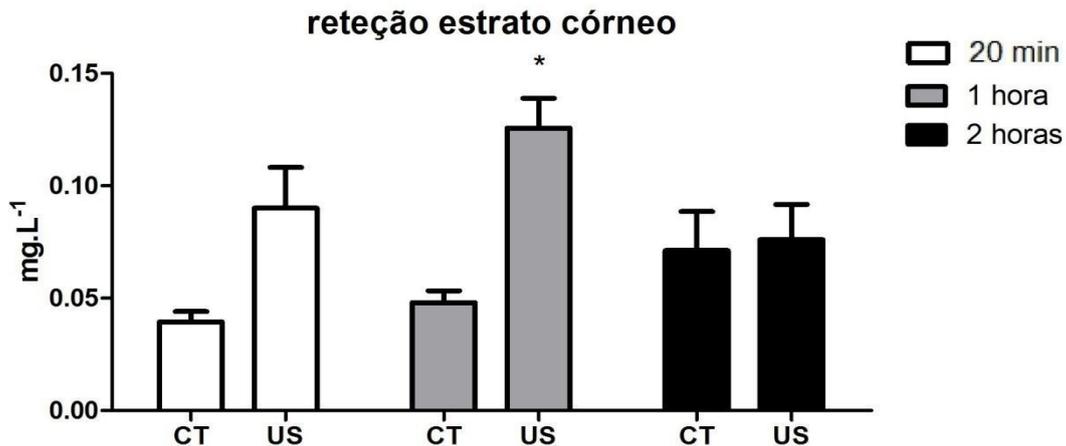


Gráfico 2 – Comparação da retenção do AA no estrato córneo em pele de suíno, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

CT: Grupo controle

US: Grupo que foi utilizada a técnica de fonoforese associada ao ultrassom terapêutico

Os resultados dispostos no Gráfico 2 revelam que existe diferença em termos de retenção do ativo no estrato córneo quando aplicada a técnica de fonoforese no tempo de 1 hora, sendo este incremento significativo de 150%. Cabe frisar que o mesmo não pôde ser evidenciado no tempo inicial de 20 minutos, tão pouco após 2 horas.

É importante mencionar que o estrato córneo é uma camada da pele que possui alta resistência quanto à penetração de ativos e quando associado ao US, este, por sua vez, pode reduzir cerca de 30 % essa resistência, visto que ele desorganiza esta camada da pele (MITRAGOTRI *et al.*, 1995; ALMEIDA *et al.*, 2023).

O Gráfico 3 mostra a retenção do AA 5% na epiderme, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

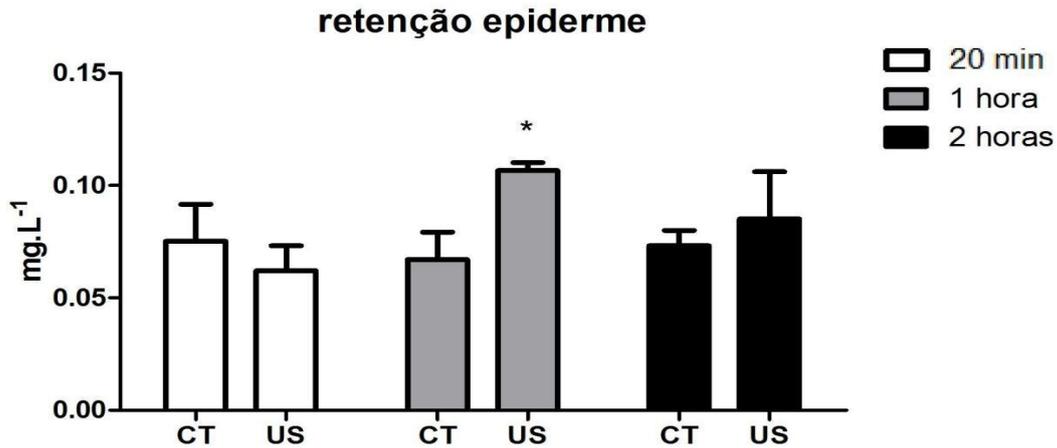


Gráfico 3 – Comparação da retenção do AA na epiderme em pele de suíno, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

CT: Grupo controle

US: Grupo que foi utilizada a técnica de fonoforese associada ao ultrassom terapêutico

Os resultados de retenção na epiderme seguiram a mesma tendência anteriormente descrita no ensaio do estrato córneo. Não se evidenciou diferença entre os grupos ultrassom e controle nos tempos de 20 minutos e 2 horas, entretanto, no tempo de 1 hora o ultrassom incrementou a retenção do ativo em 58%.

O Gráfico 4 demonstra a retenção do AA 5% na derme, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

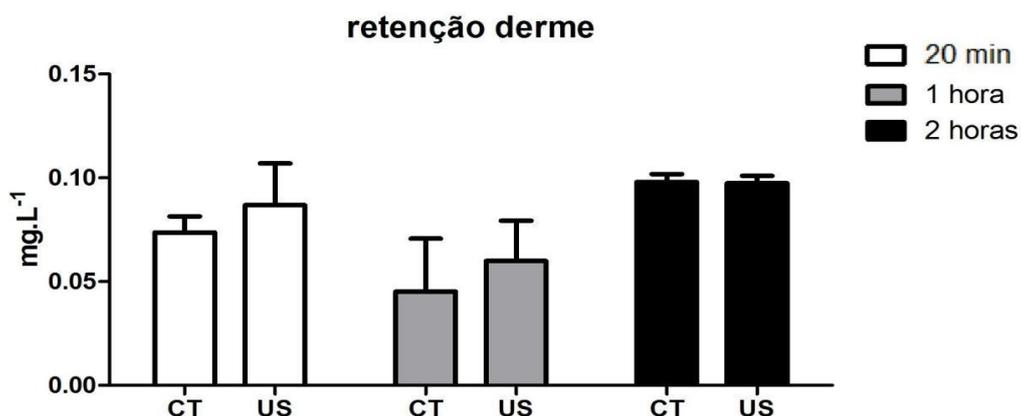


Gráfico 4 – Comparação da retenção do AA na derme em pele de suíno, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

CT: Grupo controle

US: Grupo que foi utilizada a técnica de fonoforese associada ao ultrassom terapêutico

Os nossos resultados denotam que não existe diferença em termos de retenção do AA na derme associado a fonoforese, quando comparado com o grupo controle, em todos os tempos analisados.

Por fim, avaliamos a permeação do AA 5% com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

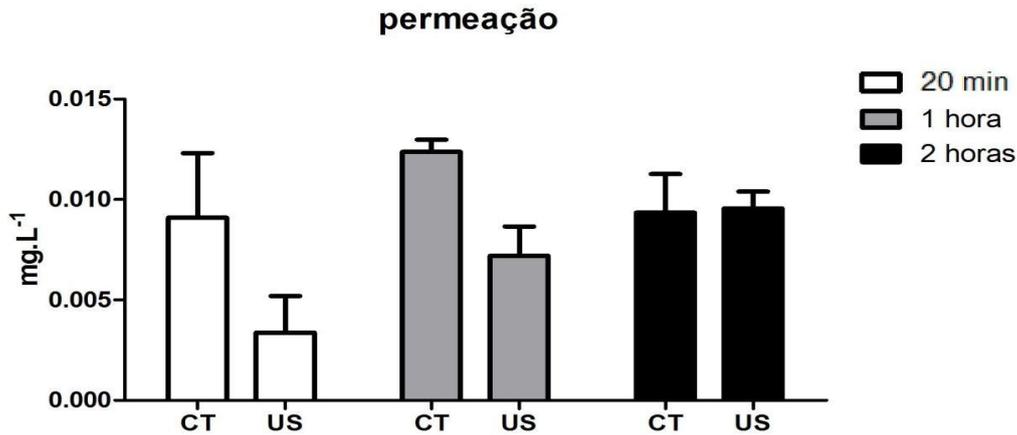


Gráfico 5 – Comparação da permeação do AA em pele de suíno, com e sem a aplicação da fonoforese nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

CT: Grupo controle

US: Grupo que foi utilizada a técnica de fonoforese associada ao ultrassom terapêutico

Conforme gráfico 5, os resultados retratam que não existe diferença em termos de permeação do AA para o meio receptor independente da aplicação do ultrassom terapêutico nos tempos de 20 minutos, 1 e 2 horas.

Em síntese, o US se mostrou favorável no que diz respeito a ampliar a retenção do AA quando comparado com o grupo controle nos tempos de 1 hora para estrato córneo e epiderme. Conforme descrito anteriormente, a fonoforese vem sendo muito estudada devido aos seus potenciais benéficos. Contudo, ainda são raros estudos que se dediquem a explicar a atuação da onda sonora na permeação de substâncias terapêuticas sobre a via cutânea. Jesus *et al.* (2006) e Rocha *et al.* (2016) sugerem que os efeitos do US nestes sistemas aceleram a reabilitação, diminuindo o tempo de tratamento, aumentando assim, a taxa de absorção dos compostos utilizados. Por apresentar efeitos térmicos e mecânicos, a onda sonora amplia e acelera a permeação na pele de substâncias farmacológicas e cosméticas.



Cabe descrever que o US gera uma onda acústica, também chamada de cavitação, capaz de aumentar a permeação de princípios ativos sobre a pele e esta, por sua vez, é capaz de desorganizar a camada córnea produzindo a formação de microbolhas gasosas, que rapidamente se rompem, permitindo a passagem do fármaco (MILLER, 2000; UEDA *et al.*, 1996; FANG *et al.*, 1999; SILVA, LEITE, ARAÚJO, 2023).

Segundo Ebrahimi e colaboradores (2012), o mecanismo chamado *microstreaming* é o principal meio responsável pela fonoforese em estudos *in vitro*. É uma manifestação acústica que se relaciona com movimentos de força e deformações que se faz presente em meios líquidos. Os efeitos são estabelecidos de acordo com a oscilação, o crescimento e o colapso de bolhas de gás que estão sobre pressão da onda sonora em um meio, neste caso, o ácido ascórbico 5%.

Sobre a não diferença de retenção nos demais tempos analisados e também nos ensaios de permeação entre o grupo US e controle, sugere-se maiores investigações no que diz respeito às estruturas das camadas de pele e também, a natureza da molécula estudada após a incidência da onda ultrassônica, uma vez que, para se ter uma liberação e permeação de um ativo na pele, as propriedades físico-químicas da molécula, condições do tecido cutâneo e do perfil do veículo farmacêutico são variáveis importantes conforme relatam SILVA e colaboradores (2010) e CHORILLI e colaboradores (2017), cujos estudos apontam que a permeação transdérmica dos ativos necessita da analogia do composto, com o tipo celular encontrado nas camadas da pele, da estrutura do ativo, do pH, acidez do meio, entre outros fatores.

Conclusões

Atualmente, profissionais de diferentes áreas da saúde vem aplicando substâncias farmacologicamente ativas através da pele para o interior dos tecidos cutâneos, sob influência da onda sônica terapêutica, a fim de obterem resultados clínicos mais rápidos e seguros. Neste sentido, cabe a preposição de investigações científicas acerca do assunto.

Os resultados do presente estudo sugerem que existe diferença em termos de liberação do AA 5% para a solução receptora, quando aplicada a fonoforese nos tempos de 5 e 10 minutos. Já nos ensaios de 1 hora na retenção do ativo no estrato córneo e epiderme, o US teve a capacidade de incrementar em 150% e 58%, respectivamente, a concentração do mesmo; nos demais ensaios de retenção não existiu diferença entre os grupos controle e tratado em todos os tempos analisados, levando em consideração fatos já relacionados à liberação, retenção e permeação de substâncias



terapêuticas sobre a via transdérmica, como por exemplo, natureza da molécula e efeitos físicos do US. Dada a relevância do tema e o crescente interesse dos profissionais no tema abordado neste estudo, sugere-se que as investigações continuem.

Referências

- ALMEIDA, Stefani et al. Eficácia e segurança da Carboxiterapia associada à corrente de alta voltagem no tratamento de estrias atróficas em glúteos. *Research Society and Development*, v.12 n. 8, p. 230-242, 2023.
- BANGA, A. K. Transdermal and intradermal delivery of therapeutic agents: application of physical technologies. *New York: CRC Press*, 2011.
- BIANCHETTI, P.; TASSINARY, J. A. F.; CERUTTI, D. G. U.; BARNES, D.; ETHUR, E. M.; STULP, S. Avaliação eletroquímica e espectrofotométrica de soluções de rutina submetidas a ultrassom terapêutico. *Revista Liberato*, v. 10, n. 14, p. 139-148, 2009.
- BORGES, F. S. Modalidades Terapêuticas nas Disfunções Estéticas. 2. ed. São Paulo: *Phorte*, 2010.
- CARTER, S. G.; ZHU, Z.; VARADI, G.; VEVES, A.; RIVIERE, J. E. Vasomodulation influences on the transdermal delivery of ibuprofen. *Journal of pharmaceutical sciences*, v. 102, n. 11, p. 4072-4078, 2013.
- CHORILLI, M.; BRIZANTE, A. C.; RODRIGUES, C. A.; SALGADO, H. R. N. Aspectos gerais em sistemas transdérmicos de liberação de fármacos. *Revista Brasileira Farmacêutica*, v. 88, n. 1, p. 7-13, 2007.
- EBRAHIMI, S.; ABBASNIA, K.; MOTEALLEH, A.; KOOROSHFARD, N.; KAMALI, F.; GHAFFARINEZHAD, F. Effect of lidocaine phonophoresis on sensory blockade: pulsed or continuous mode of therapeutic ultrasound? *Physiotherapy*, v. 98, n. 1, p. 57-63, 2012.
- FANG, J. Y.; FANG, C. L.; SUNG, K. C.; CHEN, H. Y. Effect of low frequency ultrasound on the vitro percutaneous absorption of clobetasol 17-propionate. *Int. J. Pharm*, v. 191, n. 1, p. 33-42, 1999.
- GIACOMOZZI, Letícia Morgana. Efetividade do ácido ascórbico e solução fisiológica no acesso venoso central pediátrico: ensaio clínico randomizado. *Cogitare Enferm*. 27 (12), 2022.
- JESUS, G. S.; FERREIRA, A. S.; MENDONÇA, A. C. Fonoforese x Permeação Cutânea. *Fisioterapia em movimento*, v. 19, n. 4, p. 83-88, 2006.
- KENSY, Bruna dos Santos et al. Avaliação da permeação transcutânea de formulações cosméticas contendo cafeína e centella asiatica por meio de sistema de difusão vertical. *Saúde*, v.47, n1, 2021.
- KUMAR, A. Srivast., VIPIN, Saini, DEEKSHA, Sharma, JOHN, A. Samuel. Terapia a laser de alta intensidade (Class IV) e fonoforese em gel de ibuprofeno para o tratamento de osteoartrite de joelho entre pessoas que vivem em terreno montanhoso: um protocolo de ensaio multicêntrico, duplo-cego randomizado. *Rev. Pesqui. Fisioter*, v.12, n.1, p. 47-54, 2022
- LIMA, A. L. S.; LIMA, K. S. C.; COELHO, M. J.; SILVA, J. M.; GODOY, R. L. O.; PACHECO, S. Avaliação dos Efeitos da Radiação Gama nos Teores de carotenóides, Ácido Ascórbico e



Açúcares do Fruto Buriti do Brejo (*Mauritia flexuosa* L.). *Acta Amazônica*, v.39, n.3, p. 649-654, 2009.

LOW, J.; REED, A. Ultrassom terapêutico. In: Eletroterapia Explicada Princípios e Prática. 3. ed. São Paulo: *Manole*, 2001.

MILLER, M. W. Gene transfection and drug delivery. *Ultrasound in Med. & Biol*, v. 26, n. 1, p. 59-62, 2000.

MARTINS, M. R. F. M.; VEIGA, F. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 1, p. 33-54, 2002.

MITRAGOTRI, S.; EDWARDS, D. A.; BLANKSCHTEIN, D.; LANGER, R. A mechanistic study o f ultrasonically enhanced transdermal delivery. *J. Pharm. Sci*, v. 84, n. 6, p. 697-706, 1995.

PINHEIRO, Emili Braga et al. Synthesis and preliminary stability study of natrosol gels containing Hamamelis virginiana extract. *Research, Society and Development*, v.12 n 7, 2023.

ROCHA, P. B. R., SOUZA, B. D., ANDRADE, L. M., ANJOS, J. L.V., MENDANHA, S.A., ALONSO. Enhanced asiaticoside skin permeation by Centella asiatica-loaded lipid nanoparticles: Effects of extract type and study of stratum corneum lipid dynamics. *J Drug Deliv Sci Tec*, v. 50 n. 13, p. 305-312, 2019.

SILVA, J. A.; APOLINARIO, A. C.; SOUZA, M. S. R.; DAMASCENO, B. P. G. L.; MEDEIROS, A. C. D. Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*, v. 31, n. 3, p. 125-131, 2010.

SILVA, F. Claudilene; LEITE, G. Paloma; ARAÚJO, F.A. Igor. Design of gummies fortified with retinoic acid (vitamin A), ascorbic acid (vitamin C), cholecalciferol (vitamin D) and tocopherol (vitamin E). *Scientific Electronic Archives Issue ID:Sci. Elec. Arch.*, v.16, n. 6, 2023.

TASSINARY, J. A.; BIANCHETTI, P.; REMPEL, C.; STULP, S. Avaliação dos efeitos do ultrassom terapêutico sobre a cafeína e verificação da liberação em sistema de difusão vertical. *Quim. Nova*, v. 34, n. 9, p. 1539-1543, 2011.

UEDA, H.; OGIHARA, M.; SUGJBAYASHI, K.; MORIMOTO, Y. Difference in the enhancing effects of ultrasound on the skin permeation o f polar and non-polar drugs. *Chem. Pharm. Bull*, v. 44, n. 10, p. 1973-1976, 1996.

VALANDRO, F.; TASSINARY, J. A. F.; BIANCHETTI, P.; SCHMITT, B.; BRESCIANI, L.; STULP, S. Avaliação da liberação da rutina associada ao ultrassom contínuo. *Ciência e Natura*, v. 37, n. 4, p. 678-683, 2015.

YANG H, WU X, ZHOU Z, CHEN X, KONG M. Enhanced transdermal lymphatic delivery of doxorubicin via hyaluronic acid based transfersomes/microneedle complex for tumor metastasis therapy. *Int J Biol Macromo*, v. 6, n. 2, p. 125-129, 2019.