

PERFIL DE FORMAS TÓPICAS DO ÁCIDO TRICLOROACÉTICO

Leila Bastos Leal da SILVA
Davi Pereira de SANTANA

NUDFAC-Núcleo de Desenvolvimento Farmacêutico e Cosmético- Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco, Rua Prof. Arthur de Sá S/N, 50740-520 - Recife, PE.
e-mail: leilaleal@hotmail.com e d-santana@bol.com.br

INTRODUÇÃO

As lesões intraepiteliais provocadas pelo Papilomavírus humano (HPV) são a segunda forma mais freqüente de lesões precursoras do câncer cervical em mulheres e um dos problemas mais comuns de saúde pública, no Brasil, principalmente, no Nordeste do País(Kenney, 1994; Mitchell, 1996). A infecção por HPV induz uma proliferação anormal das células epiteliais da região anogenital, conhecidas como condilomas (Bergeron, 1987).

Dados epidemiológicos demonstram uma forte associação entre este vírus e as neoplasias anogenitais, incluindo condilomas, displasias, e câncer cervical (Lorincz, 1992, McQuiston, 1989). Mais de 70 genótipos diferente de HPV têm sido descritos e destes, aproximadamente 20 são considerados do tipo genital-mucosal, devido à sua prevalência em infecções, nesta região, sendo classificadas de alto e baixo risco, de acordo com a freqüência em que são detectadas em cânceres cervicais (Ferencky, 1992, Kurman, 1990).

Estudos indicam que 90% dos tumores invasivos cervicais apresentam DNA de HPV, e o genótipo do tipo 16 foi detectado em aproximadamente 50% dos casos de carcinoma de células escamosas do cérvix, que têm sido diagnosticado por técnicas de hibridização molecular (Mitchell, 1996, Bergeron, 1987). Os condilomas genitais são de difícil tratamento, devido à sua natureza multifocal.

A difusão do HPV na periferia e sua tendência para reincidência, bem como a variedade de apresentações clínicas, promovem dificuldade para o diagnóstico Bergeron, 1987, Berck, 1989). O ATA apresenta-se como um dos tratamentos de escolha, devido à sua atividade ceratolítica. Esta substância é diluída em concentração de 50% para utilização em mucosas e 85% para utilização cutânea, sendo aplicada, duas a três vezes por semana, durante, em média, três a quatro semanas.

Promove uma rápida desnaturação das proteínas celulares, não sendo contra-indicado, durante a gravidez, pois não apresenta ação sistêmica. Este tratamento corresponde a um dos mais utilizados, nos Estados Unidos (Ferencky, 1992). Estudos realizados em animais de laboratório demonstraram que o ATA apresenta hepatotoxicidade, através da proliferação anormal de peroxissomos. No entanto, este fenômeno só é observado, quando ocorre inalação ou ingestão de percloroetileno, que apresenta como produto de sua metabolização o Ácido tricloroacético (ATA) e o Ácido dicloroacético.

OBJETIVO

Formular racionalmente preparações farmacêuticas, utilizando o ATA em concentrações que variam de 5 a 60% em formas tópicas geleificadas, utilizando diferentes polímeros, a fim de obter uma melhor estabilidade das referidas formulações aliada a uma diminuição de efeitos colaterais e maior eficácia terapêutica.

MÉTODOLOGIA

Formulações

Foram manipulados geis de ATA, utilizando-se a goma xantana a 2,5% nas concentrações de 5 a 60%. As formulações foram armazenadas, durante todo o período do teste (90 dias), em condições de temperatura diferenciadas: a 7, 36 e 50±2°C e avaliados o pH e viscosidade.

TESTE DE DIFUSÃO TRANSMEMBRANAR

Foram utilizadas membranas artificiais hidrofílicas (millipore), com diâmetro de poro de 0.45µm, em células de difusão do tipo Franz (Franz, 1992, Zuber, 1980, Santana, 1992, Leal, 1999).

MÉTODO DE DOSAGEM

Foi utilizada cromatografia por ionização de chama e as seguintes condições de análise: coluna capilar de sílica fundida (50m x 0,25mm x 0,25µ) carbowax 20m; temperatura da coluna : 95°C; temperatura do injetor : 250°C; temperatura do detector : 290°C; vazão dos gases: hidrogênio (H₂/ gás de arraste): 1ml/min; ar sintético: 300ml/min; Nitrogênio (makep): 30ml/min; hidrogênio (chama): 30ml/min; razão de split: 1:10; purga do septo: 3ml/min

ESTUDOS TOXICOLÓGICOS

Teste de irritação cutânea primária e irritação ocular

Foi realizado, seguindo o Teste de Draize (Draize, 1959) e as avaliações foram feitas em acordo com a "Tabela Draize" para reações cutâneas, no método de Kay (Kay, 1962). As avaliações foram baseadas nas tabelas I e II.

TABELA I - Tabela de Draize para reações cutâneas

ERITEMA	EDEMA
0 - sem eritema	0 - sem edema
1 - eritema leve	1 - edema apenas perceptível
2 - eritema bem definido	2 - edema leve com bordas elevadas
3 - eritema moderado e grave	3 - edema moderado com superfície saliente de 1 mm
4 - eritema grave com lesões profundas	4 - edema grave estendendo-se além da área de exposição

TABELA II - Tabela de Draize (Método kay)

Parte do olho	Parâmetro	Reação negativa	Reação positiva
Córnea	Opacidade	0-1	2-4
	Área	0-1	2-4
	Pannus	0	1-2
Ires	Irite	0	1-3
Conjuntiva	Hiperemia	0-1	2-3
	Quimose	0-1	2-4
	Secreção	0-1	2-3

RESULTADOS

As formulações de goma xantana apresentaram boa estabilidade em relação à viscosidade, com exceção da formulação contendo 60% de ATA, que apresentou diminuição da viscosidade com o aumento do tempo de armazenamento (Tabela III).

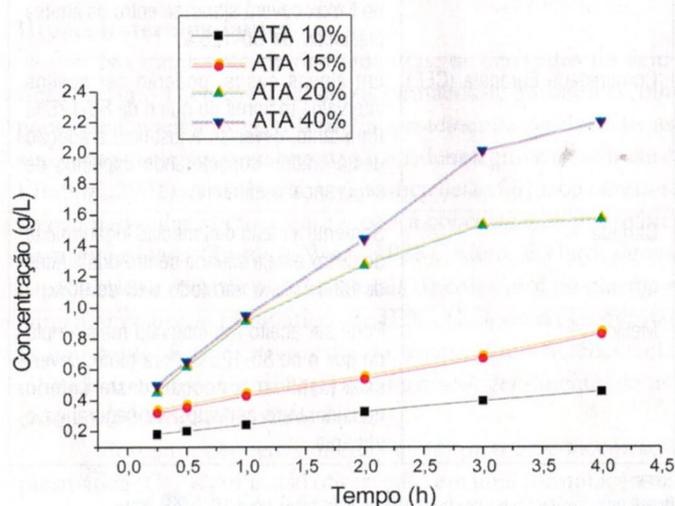
TABELA III: Viscosidade (d.Pas) das formulações de Goma xantana.

FORMULAÇÕES	APÓS PREPARAÇÃO	24 HORAS	48 HORAS	07 DIAS	30 DIAS	90 DIAS
5%	90	65	60	60	60	60
10%	70	70	65	60	60	60
20%	80	65	65	65	65	65
40%	65	70	65	70	70	70
60%	50	70	65	70	60	50

Quando armazenadas a temperatura de $7^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, ocorreu aumento na viscosidade das amostras e, com o aumento da temperatura, foi observado que as preparações tornaram-se opacas. O pH manteve-se constante no decorrer do tempo observado.

O perfil de liberação de cada formulação é mostrado na Figura 1.

Figura 1 - Perfil de liberação dos géis de goma xantana em concentração de 5 a 40% de ácido tricloroacético.



Com relação ao teste de irritação cutânea primária, o índice de irritação foi igual a zero, sendo, portanto, classificado como não irritante. No entanto, o índice de irritação ocular foi igual a $83,5 \pm 5$, e, por isso, enquadrado na classe V, sendo classificado como irritante máximo.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Globalmente, o ATA apresenta uma boa liberação, quando incorporado em formas gelificadas, utilizando-se a goma xantana como polímero. Com a análise da liberação em relação à concentração do ATA na formulação, verificou-se que o perfil de liberação das formulações de 5% a 20% foi linear. Por outro lado,

as formulações contendo de 20% a 40% de princípio ativo apresentaram liberações semelhantes, nas primeiras horas, e não linear, no final, verificando-se uma tendência a diminuição da cedência, em função da provável proximidade do ponto de saturação do ATA na membrana.

A utilização da goma xantana como agente gelificante apresentou uma boa estabilidade em relação ao pH e viscosidade, possivelmente, por este polímero apresentar-se estável em uma larga faixa de pH (variando 1 a 11).

Com base nos estudos toxicológicos, ressalta-se a importância de cuidados relativos à administração deste medicamento à base de ATA, ressaltando-se, nesta ocasião, a importância da orientação prestada no balcão da Farmácia, de modo a evitar problemas decorrentes do seu mau uso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERCK, H. Genital Human Papillomavirus (HPV) Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. Rockville, Maryland: American College Health Association, 1989
- BERGERON, C.; FERENCKY, A. Les Infections à Papillomavirus Humains de l'Appareil Génital Féminin. *Rev. Prat.*, n. 37, p. 107-114, 1987.
- DRAIZE, J.H. Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics. In: Association of Food and Drugs Officials of the United States, Austin, Texas, 1959.
- FERENCKY, A. Epidemiology and Pathophysiology of Condyloma Acuminatum: Clinical implications. Paper Presented at Current Treatment Strategies in Management of HPV. Infection Conference, San Diego, 1992
- FRANZ, T. J. Kinetics of Cutaneous Drug Penetration. *Int. J. Dermatol.*, v.22, p. 499-405, 1992
- KAY, J.H.; CALANDRA, J.C. Interpretation of eye irritation tests. *J. Soc. Cosmet. Chem.*, n.13, p. 281-289, 1962.
- KENNEY, J.W. Comparison of Risk Factors, Severity, and Treatment of Women with Genital HPV. *Cancer Nurs.*, v.17 n.4, p. 308-17, 1994.
- KURMAN, R. Human Papillomavirus: What Role Does it Play in Cervical cancer? *Female Patient*, n. 15, p. 17-9, 23-8, 1990;
- LEAL, L.B.L. Preparação e Avaliação biofarmacêutica de Formas Semi-sólidas da Aroeira da Praia (*Schinus terebinthifolius* Raddi). 1999. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade Federal de Pernambuco, Recife.
- LORINCZ, A.; REID, R.; JENSON B. Human Papillomavirus Infection of the Cervix: Relative Risk Associations of 15 common anogenital types. *Obst. Gynecol.*, n.79, p.328-336, 1992.
- MCQUISTON, C. The Relationship of Risk Factors for Cervical Cancer and HPV in College Woman. *Nurs. Pract.*, n. 14, v. 18, p. 23-24, 1989.
- MITCHELL, F.M. *et all.* Cervical Human Papillomavirus Infection and Intraepithelial Neoplasia: A review. *J. Nat. Cancer. Int. Monog.*, n. 21, p.17-25, 1996.
- SANTANA, D. P. Evaluation biopharmaceutique de différents formulations Galéniques de l'isotretinoïne en gel. 1992. Tese (Doutorado em Tecnologia dos Medicamentos)- Université Joseph Fourier- Grenoble I- UFR de Pharmaci. FRANCA.
- ZUBER, M; CHENTOB, C.; CHAUMEIL J. C. Disponibilité à partir des formes dermiques IV- Utilisation de membranes et de phases réceptrices de natures différentes. *Sci Techn. Pharm.* v.9, n. 5, 1980.