

Artigo principal

Formas farmacêuticas semissólidas para tratamento tópico

Viviane Otto, Fernanda França, Rogério Hoefler

Introdução

Diversos medicamentos podem ser aplicados sobre a pele, em seus apêndices ou em orifícios corporais, sob a forma líquida, semissólida ou sólida, para o tratamento de afecções locais ou sistêmicas. Em geral, os medicamentos aplicados sobre a pele destinam-se a ação tópica⁶ e, para tanto, são formulados de modo a promover contato prolongado com a pele, com mínima absorção sistêmica. Entre as classes de medicamentos usualmente empregados para ação local sobre a pele, podem ser citados: antissépticos, antifúngicos, anti-inflamatórios, anestésicos, emolientes, além de protetores contra radiação solar, picadas de insetos e irritação por outros agentes físicos ou químicos.

As principais formas farmacêuticas semissólidas empregadas são: creme, gel, pomada e pasta, cada uma com suas peculiaridades e algumas similaridades. Inicialmente, a seleção da forma farmacêutica mais apropriada deve levar em consideração as características e preferências do paciente, assim como o benefício tera-

pêutico a ser alcançado. Devem ser também consideradas as propriedades físicas e químicas dos componentes farmacologicamente ativos, da base empregada e dos excipientes^{1,2}. Neste artigo, que não tem a pretensão de exaurir o tema, serão discutidos os principais aspectos considerados na seleção de uma forma farmacêutica semissólida para tratamento tópico de afecções na pele ou mucosas.

Absorção e ação de fármacos na pele

Os fármacos podem ser aplicados sobre a pele com o objetivo de produzir efeito na superfície, no interior do extrato córneo, na epiderme e derme, ou para efeito sistêmico¹. Embora os efeitos sistêmicos não sejam o foco deste artigo, sabe-se que o tratamento tópico pode desencadear efeitos sistêmicos não intencionais.

A potência e a capacidade de penetrar a pele são aspectos importantes na ação de um fármaco. Porém, outros fatores devem ser levados em consideração, para maximizar a efetividade e minimizar os efeitos adversos, tais como: a região do corpo afetada, a es-

⁶ Tópico, do grego *tópikós*, refere-se a uma área de superfície particular, como anti-infeccioso tópico, aplicado em uma certa área da pele, que afeta apenas o local no qual é aplicado. Fonte: *Dicionário Médico Ilustrado Dorland*. 28ª. Edição. 1ª. Edição Brasileira [Tradução: Dr. Nelson Gomes de Oliveira]. São Paulo: Editora Manole; 1999.

essura e a integridade do estrato córneo, a frequência de aplicação, a concentração do fármaco na formulação, o tipo de veículo, a propriedade oclusiva do veículo, a compatibilidade do veículo com o fármaco e o período de uso^{3,4}.

Em geral, os medicamentos aplicados sobre a pele apresentam índice de absorção baixo e lento, o que não significa dizer que têm baixa efetividade⁴.

Efeito sobre a superfície da pele

A barreira de proteção que a pele proporciona ao organismo é de extrema importância para impedir ou minimizar a entrada de agentes externos no organismo e para evitar sua desidratação².

O estrato córneo constitui a primeira e principal barreira, por sua composição de ceramidas, ácidos graxos livres e colesterol. A espessura do estrato córneo, que varia de acordo com a região do corpo, é indiretamente relacionada à penetração do fármaco. Por exemplo, a absorção ocorre mais facilmente através das mucosas do que da região plantar e das unhas⁴.

Um medicamento pode ser aplicado sobre a superfície da pele para diversas finalidades, tais como: formar filme de barreira física, produzir ação antimicrobiana ou limpeza. A formação de filme pode produzir efeito oclusivo e umidificador, pois reduz a perda de água através da pele. Para a ação antimicrobiana na superfície, todavia, faz-se necessário que o fármaco aja sobre os microrganismos ali presentes; nesse caso, o veículo deve facilitar o contato entre a substância ativa e os microrganismos da superfície. Os produtos para a limpeza da pele contêm sabões ou surfactantes, os quais facilitam a remoção da sujeira superficial¹.

Efeito no interior do estrato córneo

Certos protetores solares agem no interior do estrato córneo. O ácido para-aminobenzoico (PABA), por exemplo, é substrato para as células do estrato córneo. Agentes ceratolíticos, como o ácido salicílico, produzem rompimento ou descamação dos agregados celulares do estrato córneo. Isso é importante, particularmente, no tratamento de afecções do estrato córneo, como a psoríase, doença caracterizada pelo espessamento e pela formação de placas escamosas na pele¹.

Efeito na epiderme ou derme

O estrato córneo funciona como uma barreira semipermeável, onde as moléculas podem permear por difusão passiva. Os fármacos podem permear o estrato córneo e atingir a epiderme ou derme, por via transcelular (através das células) ou intercelular (através dos espaços entre as células). A velocidade de permeação depende da concentração do fármaco no veículo, da solubilidade do mesmo em água e do coeficiente de partição óleo-água (O/A) entre o estrato córneo e o veículo; para ter efeito, o fármaco não pode ficar retido na formulação².

Outra forma de permeação é através dos apêndices. Os folículos capilares e as glândulas podem proporcionar entrada para fármacos; porém, em razão da pequena área que ocupam, se comparada à superfície total da pele, são pouco relevantes em termos de quantidade absorvida².

O fármaco deve ter a capacidade de permear o estrato córneo e atingir a epiderme ou a derme, dependendo do local em que deverá agir; portanto, a formulação deve ser escolhida de acordo com as propriedades do fármaco e com a camada da pele a ser por ele alcançada².

É importante considerar que a pele a ser tratada pode estar com o estrato córneo alterado e sua função de barreira comprometida. Uma pele adelgada e lesionada apresenta menor barreira à penetração. Uma simples hidratação da pele, por exemplo, pode aumentar em até cinco vezes a absorção de esteroides. Solventes, surfactantes e álcoois podem desnaturar o estrato córneo e aumentar a permeabilidade; dessa forma, formulações tópicas com esses componentes podem potencializar a absorção de um fármaco⁴.

Penetração do fármaco

A penetração de um fármaco na pele depende de vários fatores, incluindo suas propriedades físico-químicas, característica do veículo (base) e condição da pele².

Em geral, a frequência de aplicação tem pouco efeito sobre o aumento da eficácia. Para os glicocorticoides de ação tópica, por exemplo, uma aplicação diária é suficiente. Por outro lado, quando se busca uma ação emoliente ou de proteção, o efeito aumenta com a frequência da aplicação⁴.

A quantidade aplicada deve ser suficiente para cobrir a área afetada e permanecer por tempo apropriado. Por outro lado, a aplicação de quantidade excessiva pode afetar a adesão do paciente ao tratamento, em razão de eventual incômodo ou aparência esteticamente desagradável, como oleosidade, endurecimento, produção de brilho ou alteração na cor da pele. A quantidade a ser aplicada deve ter como referência a área da superfície a ser tratada, a frequência e a duração do tratamento (Quadro 1).

Quadro 1. Quantidades sugeridas para aplicação de medicamentos de ação tópica (cremes ou pomadas), conforme a área.

Área tratada	Área de superfície estimada %	Aplicação única (g)	Duas vezes ao dia, durante 1 semana (g)	Três vezes ao dia, durante 1 semana (g)
face	3	1	15	20
couro cabeludo	6	2	30	45
uma mão	3	1	15	20
um braço	7	3	45	60
tronco frontal	14	4	60	90
tronco dorsal	16	4	60	90
uma perna, incluindo o pé	20	5	70	100
área anogenital	1	1	15	20
corpo inteiro	100	30-40	450-500	600-1000

Fonte: New York University's Dermatologic Formulary - Skin and Cancer Unit.

A aplicação de medicamento sobre a pele, com fricção vigorosa ou massagem, aumenta a área de cobertura e a irrigação sanguínea. Além disso, pode causar efeito esfoliativo local e aumento da permeabilidade. A presença de folículos pilosos na região da

aplicação também aumenta a liberação do fármaco. As áreas do couro cabeludo e da barba, por exemplo, apresentam menor barreira quando comparadas às regiões pouco pilosas do corpo. Apesar de ter estrato córneo mais fino, a pele dos indivíduos idosos

é menos hidratada do que a de jovens, com menor quantidade de folículos pilosos e menor permeabilidade aos fármacos⁴.

A redução do tamanho das partículas da substância ativa potencializa sua dispersão no veículo e aumenta a superfície de cobertura em relação ao volume aplicado. Isto explica o aumento da absorção de certos fármacos micronizados⁴.

Veículos empregados em formas farmacêuticas semissólidas de ação tópica

O desafio de desenvolver um produto de ação tópica que seja efetivo decorre de vários requisitos. Devem ser considerados aspectos relacionados à embalagem, às condições de estabilidade do produto, à capacidade de penetração da substância ativa na pele, à tolerabilidade e à aceitabilidade cosmética⁵.

As formulações semissólidas para ação tópica apresentam-se, normalmente, sob a forma de creme, gel, pomada ou pasta. Elas contêm pelo menos uma substância ativa dissolvida ou uniformemente dispersa em uma base apropriada e alguns excipientes compatíveis, como emulsificantes, espessantes, conservantes, antioxidantes e estabilizantes. As formulações suscetíveis ao crescimento de microrganismos devem conter um agente antimicrobiano adequado, em concentração apropriada. Os excipientes não podem prejudicar a estabilidade do produto final ou a disponibilidade da(s) substância(s) ativa(s) no local de ação, e não pode haver qualquer incompatibilidade entre os componentes da formulação⁶.

Muitas vezes, o veículo de uma formulação de ação tópica apresenta efeitos benéficos inespecíficos, em razão de propriedades adicionais (protetora, emoliente, oclusiva ou adstringente). A terapia tópica racional corresponde a um veículo apropriado que con-

tém uma concentração eficaz do fármaco. As propriedades do veículo otimizam a fórmula quando é física e quimicamente estável e não inativa o fármaco. O veículo não pode ser irritante nem alergênico, e deve ser cosmeticamente aceitável e de fácil aplicação. Além disso, deve liberar o fármaco no compartimento alvo da pele⁴.

Pomadas

Pomadas são formulações semissólidas homogêneas, de fácil espalhamento, para aplicação externa na pele ou em membranas mucosas. São usadas como emolientes, lubrificantes ou hidratantes, ou para a aplicação de substâncias ativas na pele, com fim protetor, terapêutico ou profilático, quando se deseja promover um efeito oclusivo^{6,7}.

A ação terapêutica pode ser potencializada pelo veículo da pomada, quando este tem a propriedade de aumentar a penetração do fármaco⁴.

Frequentemente, as pomadas são farmacologicamente mais efetivas do que os cremes, mas, em geral, os pacientes preferem os cremes⁴.

Pomadas hidrofóbicas

Usualmente, as pomadas hidrofóbicas (lipofílicas) são anidras e absorvem apenas pequenas quantidades de água. As bases típicas usadas para sua formulação são hidrocarbonetos insolúveis em água, como parafinas, óleos vegetais, gorduras animais, ceras, entre outras⁶. Elas servem para manter os fármacos em contato prolongado com a pele e agem como curativos oclusivos. São usadas, principalmente, por seus efeitos emolientes, e são de difícil lavagem. Elas não “secam” ou alteram visivelmente com o tempo⁷.

Pomadas emulsificáveis em água e pomadas hidrofílicas

As pomadas emulsificáveis em água podem absorver grandes quantidades de água. Tipicamente, consistem de uma base gordurosa, hidrofóbica, na qual um agente emulsificante A/O (gordura de lanolina, álcool de lanolina, éster de sorbitano, monoglicerídeo ou álcool graxo) é incorporado para torná-las hidrofílicas, permitindo a incorporação de quantidades adicionais de soluções aquosas⁶.

As bases de pomada hidrofílica são miscíveis e removíveis com água. Usualmente, são misturas de polietilenoglicóis líquidos e sólidos (macrogois)^{6,7}. Estas podem ser chamadas de géis⁷.

Cremes

Cremes são formulações semissólidas homogêneas, que consistem de sistemas opacos de emulsão. Sua consistência e propriedades reológicas^a dependem do tipo de emulsão, água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A), e da natureza dos sólidos contidos na fase interna. Os cremes são destinados à aplicação na pele ou em membranas mucosas, para fins protetor, terapêutico ou profilático, especialmente quando não há necessidade de efeito oclusivo. O termo creme é mais frequentemente usado para descrever tipos de formulações suaves e cosmeticamente mais aceitáveis⁶.

Cremes hidrofóbicos (A/O)

Cremes hidrofóbicos são normalmente anidros e absorvem apenas pequenas quantidades de água. Eles contêm agentes emulsificantes A/O, como lanolina, ésteres de sorbitano e monoglicerídeos⁶.

Cremes hidrofílicos (O/A)

Cremes hidrofílicos contêm bases miscíveis com água. Também contêm agentes emulsificantes O/A, como sabões de sódio ou de trietanolamina, álcoois graxos sulfatados e polissorbatos, combinados, se necessário, com agentes emulsificantes A/O. Esses cremes são essencialmente miscíveis com secreções da pele⁶.

Géis

Os géis são formulações semissólidas, usualmente homogêneas, transparentes, que consistem de uma fase líquida dentro de uma matriz tridimensional polimérica com ligações cruzadas, físicas ou químicas, por meio de agentes gelificantes adequados⁶.

Géis hidrofóbicos

Usualmente, as bases de gel hidrofóbico (gel oleoso) consistem de parafina líquida com polietileno ou óleos graxos gelificados com sílica coloidal ou com sabões de alumínio ou zinco⁶.

Géis hidrofílicos

Geralmente, as bases de gel hidrofílico (hidrogel) consistem de água, glicerol ou propilenoglicol, gelificado com agentes como goma adraganta, amido, derivados da celulose, polímeros carboxivinílicos e silicatos de magnésio e alumínio⁶.

Os géis podem ser tixotrópicos (semissólidos em repouso e líquidos quando agitados). Estes devem ser agitados antes do uso, para garantir homogeneidade. Os géis de uma fase consistem de macromoléculas orgânicas totalmente distribuídas, uniformemente,

^a Reologia é a ciência da deformação e fluxo da matéria. Propriedades reológicas estão relacionadas à capacidade de deformação e de fluidez da matéria, nesse caso, de cremes.

sem aparente limite entre a macromolécula dispersa e o líquido⁷.

Pastas

Pastas são formulações semissólidas, homogêneas, que contêm elevadas concentrações de substâncias sólidas finamente dispersas na base (usualmente, não menos de 20%). As pastas são menos gordurosas, mais absorptivas e com consistência mais firme do que as pomadas, em razão da presença de alta concentração de substâncias sólidas pulverizadas. As pastas devem apresentar boa aderência à pele e, geralmente, formam um filme protetor que controla a evaporação da água⁶.

Certas pastas possuem uma única fase aquosa em gel (ex.: pasta de carmelose sódica); outras são gordurosas (ex.: pasta de óxido de zinco). Ambas são como pomadas firmes, espessas, e, normalmente, não fluem à temperatura corporal^{6,7}.

Escolha da base para formulação de medicamento semissólido de ação tópica

Na escolha da base ideal para uma formulação de ação tópica, deve-se considerar muitos fatores, como a ação desejada, a natureza do fármaco a ser incorporado, sua biodisponibilidade e estabilidade física e química. Em certos casos, faz-se necessário o uso de uma base que confira melhor estabilidade ao produto final, em detrimento de maior efetividade. Os fármacos que se hidrolisam rapidamente, por exemplo, são mais estáveis em bases de hidrocarbonetos do que em bases que contenham água, ainda que sejam mais efetivos nas últimas⁷.

A base não deve irritar nem sensibilizar a pele ou retardar a cicatrização de feridas. Deve ser uniforme, inerte, inodora, física e quimicamente estável, compatível com a pele e com a(s) substância(s) ativa(s) a

ser(em) incorporada(s). Em geral, deve ter consistência que permita fácil espalhamento e que amoleça quando se aplica tensão⁶.

Outras características que influenciam na escolha são o efeito do fármaco sobre a consistência da base, a necessidade ou não de oclusão e a taxa de liberação da substância ativa a partir da base².

Precauções com medicamentos de ação tópica

É importante que o paciente seja orientado quanto à frequência de aplicação e à duração do tratamento. Advertências especiais, como as relacionadas à gravidez ou amamentação, podem ser aplicáveis a essas formulações. Os pacientes também devem ser orientados a respeito dos objetivos e resultados terapêuticos esperados, sinais e sintomas de efeitos adversos, reações de hipersensibilidade e alergia, e sobre fracasso do tratamento².

Se persistirem sinais e/ou sintomas da doença após o tratamento, ou ocorrer irritação, deve-se procurar orientação profissional. Podem ocorrer reações alérgicas, incluindo erupções na pele, relacionadas ao princípio ativo ou a excipientes da formulação. Se necessário, deve-se substituir a formulação por uma alternativa, a qual não deve conter o componente que se suspeita ser o desencadeador da reação².

Considerações finais

As bases empregadas na formulação de formas farmacêuticas semissólidas de ação tópica são variadas e, por vezes, de difícil distinção. Por exemplo, há pomadas hidrofílicas e cremes e géis hidrofóbicos. Portanto, a escolha da base mais apropriada para um produto de ação tópica requer um bom conhecimento da afecção que se pretende tratar, da área afetada, das propriedades de

cada base, da substância ativa e das características e preferências de cada paciente.

Em geral, quando houver necessidade de uma barreira física protetora, as pastas são preferidas, pois proporcionam melhor oclusão e são mais efetivas do que as pomadas na absorção de secreção serosa.

Quando for necessária uma ação farmacológica, pomadas e cremes são mais apropriados.

Bases gordurosas proporcionam melhor efeito oclusivo e emoliente do que as hidrofílicas ou bases laváveis. Cremes espalham mais facilmente que pomadas e são de mais fácil remoção. Bases solúveis em água não são gordurosas e são de fácil remoção.

Os géis são os menos gordurosos, facilmente aplicados e removidos, suaves e ideais para pele oleosa, porém, não hidratam a pele.

Referências

1. Allen LV. Remington: the science and practice of pharmacy. London: Pharmaceutical Press; 2013.
2. Allen LV, Popovich NG, Ansel HC. Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. Philadelphia: Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
3. Sanjeev S, Singh SP. Dermatological preparations, formulation and evaluation of various semi-solid dosage form. Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development 2014;2(1):10-25.
4. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, et al. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. New York: McGraw-Hill Medical; 2012.
5. Bhowmik D, Gopinath H, Kumar BP, Duraivel S, Kumar KPS. Recent Advances In Novel Topical Drug Delivery System. The Pharma Innovation. 2012;1(9):12-31.
6. World Health Organization. The International Pharmacopoeia 5th ed. Geneva: WHO; 2015.
7. Ueda CT, Shah VP, Derdzinski K, Ewing G, Flynn G, Maibach H, et al. Topical and Transdermal Drug Products. Pharmacopeial Forum. 2009;35(3):750-64. doi: 10.14227/DT170410P12.

Acesso aos dados de relatórios de ensaios clínicos na Europa

Em outubro de 2016, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) tornou público, aos cidadãos europeus, o acesso aos relatórios de ensaios clínicos (*Clinical Studies Reports - CSR*), os quais são apresentados pelas companhias farmacêuticas nos procedimentos centralizados[‡] para a concessão da autorização de introdução no mercado (AIM), dos medicamentos de uso em humanos.

Esta medida da EMA tem como objetivos:

- Evitar duplicação de ensaios clínicos, promover inovação e encorajar o desenvolvimento de novos medicamentos;
- Gerar confiança e segurança dos cidadãos, com relação aos processos científicos e de tomadas de decisões da EMA;

[‡] Nos procedimentos centralizados, a concessão da AIM tem validade em todos os estados-membros da União Europeia.