

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Departamento de Farmácia

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE HIDRATAÇÃO NA
PENETRAÇÃO DE FÁRMACOS PARA DERMATITE
ATÓPICA**

Orientanda: Daiane Luiza Rost (19/0011742)

Orientadora: Prof. Dr^a. Taís Gratieri

Coorientador: Dr. Venâncio Alves Amaral

Brasília – DF

2024

DAIANE LUIZA ROST

AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE HIDRATAÇÃO NA
PENETRAÇÃO DE FÁRMACOS PARA DERMATITE
ATÓPICA

Trabalho apresentado ao curso de graduação em
Farmácia da Universidade de Brasília como requisito
parcial de obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Orientanda: Daiane Luiza Rost (19/0011742)

Orientadora: Prof. Dr^a. Taís Gratieri

Coorientador: Dr. Venâncio Alves Amaral

Brasília – DF

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

Daiane Luiza Rost

Avaliação do potencial de hidratação na penetração de fármacos para dermatite atópica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Universidade de Brasília como requisito parcial para obtenção de grau Farmacêutico.

Dr. Venâncio Alves Amaral (Presidente)

Dr^a . Geisa Nascimento Barbalho

RESUMO

O tratamento da dermatite atópica envolve a aplicação de fármaco sob forma tópica e o uso de hidratante para além de reduzir a condição inflamatória da doença, o uso contínuo do hidratante evitar crises e minimizar as possíveis manifestações da doença: descamação devido ao ressecamento localizado, áreas esfoladas decorrentes de prurido intenso, fissuras na pele ou áreas espessas semelhantes a couro, que podem surgir após episódios prolongados de irritação e coceira. A aplicação sequencial de hidratantes e medicamentos é uma prática comum, geralmente começando com o produto mais fluido e consequentemente a aplicação do produto mais denso. No entanto, não há evidências de que esse protocolo possa afetar a penetração do medicamento. Portanto, este estudo examinou como essa sequência de aplicação afeta a permeação cutânea. Para avaliar a penetração do medicamento em diferentes ordens de aplicação e tipos de hidratantes, visando diferenciar os efeitos de acordo com as variáveis testadas foram usadas duas amostras comerciais (formas farmacêuticas de creme e pomada) contendo dipropionato de betametasona. O medicamento foi quantificado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). Testes de penetração ex-vivo na pele foram realizados usando pele de porco em um sistema de célula de Franz modificado por 12 horas. O medicamento foi extraído da camada córnea e das camadas restantes da pele e quantificado para avaliar a profundidade de penetração. Os protocolos dos estudos de permeação in vitro incluíram (i) formulações comerciais aplicadas por 6h; (ii) formulações comerciais aplicadas por 12h; e (iii) hidratantes aplicados na pele 20 minutos antes das formulações comerciais, deixados por 12h. A maior quantia de dipropionato de betametasona foi obtida a partir das formulações de creme ($9,8 \pm 5,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) em comparação com a pomada ($1,2 \pm 1,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Quando o hidratante foi previamente aplicado, a permeação do medicamento manteve a quantidade na camada córnea para o creme ($9,3 \pm 5,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), mas a quantidade da pomada não pôde ser determinada. Esses achados destacam a importância da formulação do produto para o tecido alvo e da ordem de aplicação de cosméticos e medicamentos na permeação desses na pele, influenciando diretamente a eficácia da terapia medicamentosa e a absorção do medicamento através da aplicação tópica na derme.

Palavras-chave: Ordem de aplicação de produtos, cosméticos, skincare, betametasona, dermatite atópica, eczema atópico.

ABSTRACT

The treatment of atopic dermatitis involves the topical application of medication and the use of moisturizers. Besides reducing the inflammatory condition of the disease, continuous use of moisturizers prevents flare-ups and minimizes possible manifestations of the disease: flaking due to localized dryness, excoriated areas resulting from intense itching, skin fissures, or thickened, leather-like areas that can arise after prolonged episodes of irritation and itching. The sequential application of moisturizers and medications is a common practice, usually starting with the most fluid product and subsequently applying the densest product. However, there is no evidence that this protocol can affect drug penetration. Therefore, this study examined how this application sequence affects cutaneous permeation. To evaluate drug penetration in different orders of application and types of moisturizers, aiming to differentiate the effects according to the variables tested, two commercial samples (cream and ointment formulations) containing betamethasone dipropionate were used. The drug was quantified by High-Performance Liquid Chromatography (HPLC). Ex-vivo skin penetration tests were performed using pig skin in a modified Franz cell system for 12 hours. The drug was extracted from the stratum corneum and remaining skin layers and quantified to evaluate the penetration depth. The in vitro permeation study protocols included (i) commercial formulations applied for 6 hours; (ii) commercial formulations applied for 12 hours; and (iii) moisturizers applied to the skin 20 minutes before the commercial formulations, left for 12 hours. A higher amount of betamethasone dipropionate was achieved from the cream formulations ($9.8 \pm 5.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) compared to the ointment ($1.2 \pm 1.0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). When the moisturizer was applied beforehand, drug permeation maintained the amount in the stratum corneum for the cream ($9.3 \pm 5.1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), but the ointment's quantity could not be determined. These findings highlight the importance of product formulation for the target tissue and the order of application of cosmetics and medications in skin permeation, directly influencing the effectiveness of drug therapy and drug absorption through topical application to the dermis.

Keywords: Product application order, cosmetics, skincare, betamethasone, atopic dermatitis, atopic eczema.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Composição da pele.....	5
Figura 2. Camadas da pele.....	6
Figura 3. Modelo de "tijolo e argamassa".....	7
Figura 4. Lesões eritematosas, com pápulas, escoriação leve e crostas hemáticas acometendo região poplíteia bilateral (A) e punhos (B), classificado como leve pelo SCORAD.....	8
Figura 5. Fluxograma para estabelecer gravidade clínica da dermatite atópica.....	10
Figura 6. Pacientes com dermatite atópica na fase infantil, lesões eritematosas com pápulas, vesículas e crostas na face, poupando o maciço central.....	12
Figura 7. Dermatite atópica com lesões eczematosas com liquenificação em regiões flexurais cubital e poplíteia, típicos da fase pré-puberal.....	12
Figura 8. Dermatite atópica na fase adulta no tornozelo com intensificação da liquenificação.....	13
Figura 9. Potência dos corticosteroides tópicos.....	14
Figura 10. Pomada candidort.....	16
Figura 11. Creme dermatológico dipropionato de betametasona 0,5mg/g, EMS.....	17
Figura 12. Exemplos de alguns produtos comerciais indicados para higiene e hidratação dos pacientes com dermatite atópica.....	22
Figura 13. Creme Hidratante Cetaphil.....	24
Figura 14. Creme Hidratante Nivea Milk Pele Seca a Extrasseca.....	24
Figura 15. Aplicação inicial do creme dermatológico contendo 0,5mg/g de dipropionato de betametasona, da marca EMS. A) Volume de 0,04 mL. B) Volume de 0,06mL.....	27

Figura 16. Aplicação do creme dermatológico contendo 0,5mg/g de dipropionato de betametasona, da marca SEM, após 20 minutos. A) Volume de 0,04 mL. B) Volume de 0,06mL.....	27
Figura 17. Aplicação inicial da pomada contendo 0,64mg/g de dipropionato de betametasona, candidort. A) Volume de 0,06 mL. B) Volume de 0,08 mL.....	28
Figura 18. Aplicação inicial da pomada contendo 0,64mg/g de dipropionato de betametasona, candidort. A) Volume de 0,06 mL. B) Volume de 0,08 mL.....	28
Figura 19. Aplicação inicial do creme Cetaphil. A) Volume de 0,1 mL. B) Volume de 1,4 mL.....	29
Figura 20. Aplicação do creme Cetaphil após 20 minutos. A) Volume de 0,1 mL. B) Volume de 0,14 mL.....	29
Figura 21. Aplicação inicial da loção Nívea. A) Volume de 0,02 mL. B) Volume de 0,04 mL.....	30
Figura 22. Aplicação da loção Nívea, após 20 minutos. A) Volume de 0,02 mL. B) Volume de 0,04 mL.....	30
Figura 23. Fluxograma de variações do estudo de permeação.....	31
Figura 24. Gráfico da concentração de recuperação de betametasona após permeação em pele suína.....	33

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Eluição por gradiente e vazão para análise cromatográfica da betametasona...	26
---	----

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo geral.....	3
2.2 Objetivo específico.....	3
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	5
3.1 Composição da derme.....	5
3.2 Dermatite atópica e saúde da pele.....	7
3.3 Tratamento.....	13
3.4 Fármaco de escolha.....	14
3.5 HIDRATANTES.....	18
3.5.1 Hidratante para dermatite atópica.....	20
3.5.2 Hidratantes escolhidos.....	22
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	25
4.1 Material.....	25
4.2 Métodos analíticos para quantificação de betametasona.....	26
4.3 Quantificação de produtos para a permeação.....	26
4.4 Variações de aplicação.....	31
4.5 Aplicação do Método em Experimentos de Permeação Cutânea.....	31
5. RESULTADOS.....	32
6. CONCLUSÕES.....	34
7.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

1. INTRODUÇÃO

É de senso comum da população que se tratando de skincare ou a aplicação de medicamentos tópicos conjuntos que a ordem deve ser do produto visivelmente menos denso, mais fluído, ao produto mais espesso. Entretanto, não é de fácil acesso algum dado científico em que possa verificar a validade desse raciocínio.

A pele é composta por três camadas distintas: a hipoderme, derme e a camada mais externa, a epiderme, que apresenta em sua superfície o estrato córneo. O estrato córneo atua como uma barreira protetora contra substâncias externas e serve como via para aplicação de substâncias tópicas devido à sua composição e estrutura. Esta camada mais externa da pele é formada por células mortas queratinizadas, organizadas em uma matriz lipídica, o que cria uma barreira relativamente permeável a substâncias lipofílicas (que se dissolvem em lipídios) e hidrofóbicas (que repelem a água) (Camilion et al., 2022). Essa estrutura permite que substâncias aplicadas topicamente possam penetrar gradualmente através do estrato córneo e alcançar camadas mais profundas da epiderme, onde podem exercer seus efeitos terapêuticos ou cosméticos (Yang et al., 2020).

A principal vantagem da aplicação de emulsões tópicas (cremes) é que elas aumentam a solubilidade e a biodisponibilidade de medicamentos terapêuticos, além de favorecerem o transporte tópico de solutos hidrofílicos. As aplicações tópicas também evita o ambiente gastrointestinal e o efeito de primeira passagem (Carvalho et al., 2017; Gentile & Cecatto, 2023).

Algumas formulações são criadas com o objetivo de que a sua absorção cutânea seja realmente mais superficial, para tratamento de condições tópicas e que não necessitam desse maior alcance do órgão em questão.

Para a avaliação da interferência na ordem de aplicação de produtos na absorção cutânea do fármaco, foi escolhido um medicamento modelo que seu uso propriamente é recomendado em conjunto com hidratantes, em virtude que o fármaco de escolha é um corticóide (Anti-inflamatório Hormonal) e sua principal indicação é para dermatite atópica em que os protocolos brasileiros para tal doença citam o uso do fármaco em questão e frisam a importância da aplicação de hidratante.

Não há um consenso sobre a ordem ideal de aplicação entre o corticosteroide e o hidratante. A maioria dos estudos sugere que eles sejam aplicados em momentos distintos. Recentemente, um estudo demonstrou que a ordem de aplicação entre hidratante e corticosteroide não causou alterações significativas na evolução da dermatite atópica, um tipo de eczema tópico (Carvalho et al., 2017).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Avaliação do potencial de hidratação na penetração de fármacos para dermatite atópica, este estudo tem como objetivo principal avaliar como a hidratação da pele e a ordem de aplicação de produtos influencia a penetração de medicamentos utilizados no tratamento da dermatite atópica. A dermatite atópica é uma condição crônica e inflamatória da pele, caracterizada por episódios de prurido intenso, ressecamento e inflamação. O tratamento eficaz muitas vezes requer a combinação de medicamentos tópicos e hidratantes para aliviar os sintomas e melhorar a condição da pele.

2.2 Objetivos específicos

1. **Comparação de Formulações:** Comparar a eficácia de diferentes formulações de medicamentos tópicos (creme e pomada) contendo dipropionato de betametasona na penetração cutânea.
2. **Sequência de Aplicação:** Avaliar o impacto da sequência de aplicação de hidratantes e medicamentos na penetração do fármaco. Investigaremos se a aplicação de um hidratante antes do medicamento afeta a eficácia da penetração cutânea.
3. **Tipos de Hidratantes:** Analisar como diferentes tipos de hidratantes influenciam a penetração do medicamento. Será considerado o uso de hidratantes com diferentes consistências e composições químicas.
4. **Tempo de Aplicação:** Estudar a influência do tempo de aplicação de medicamentos na penetração do fármaco. Avaliaremos diferentes períodos (6 horas e 12 horas) para determinar o impacto na absorção do medicamento.
5. **Avaliação da Profundidade de Penetração:** Medir a profundidade de penetração do dipropionato de betametasona nas diferentes camadas da pele (estrato córneo e camadas subjacentes) utilizando testes de penetração ex-vivo e quantificação por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Composição da derme

A pele, maior órgão do corpo humano, atua como uma interface entre o organismo e o ambiente externo, fornecendo proteção e suporte. A barreira epidérmica desempenha três funções principais: limitar a perda passiva de água, restringir a absorção de produtos químicos ambientais e prevenir infecções microbianas (Yang et al., 2020).

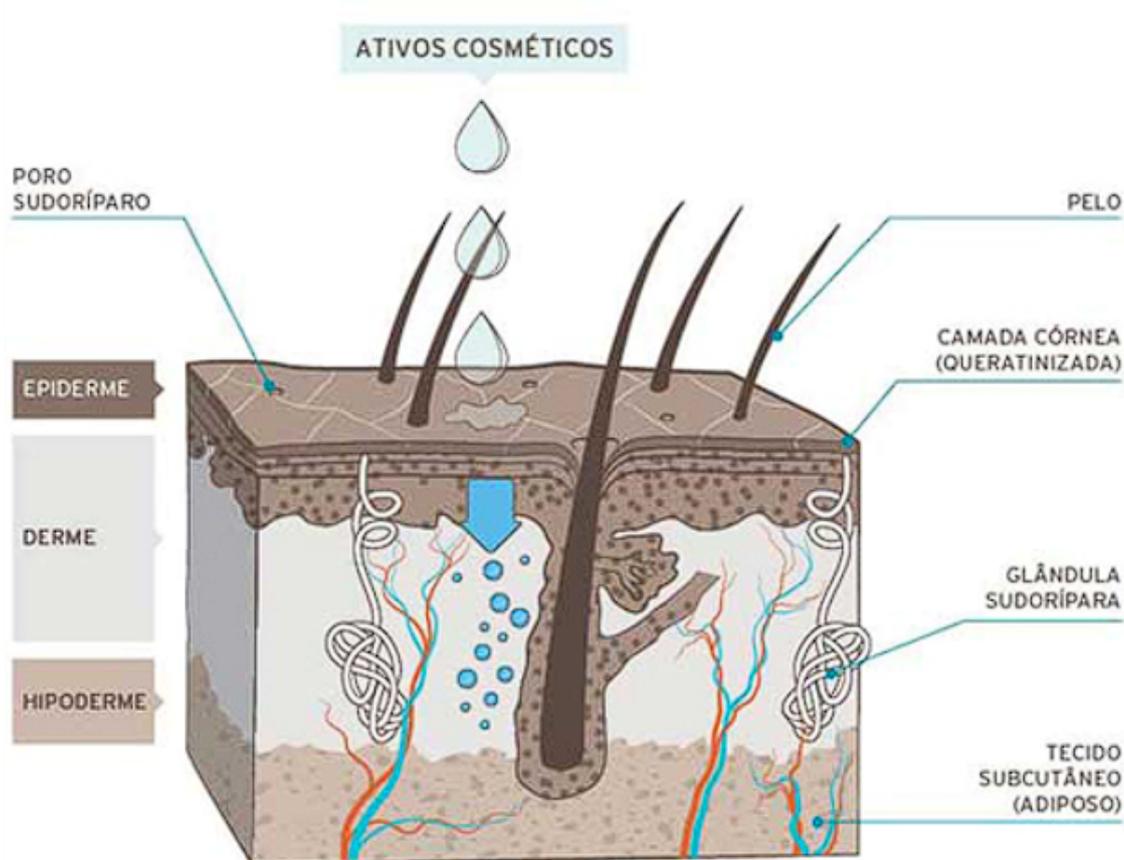


Figura 1. Composição da pele, adaptada da revista FAPESP, disponível em: <https://revistapesquisa.fapesp.br/parceria-bem-sucedida/>.

Esse órgão, que protege o organismo contra lesões químicas e mecânicas é composto por várias camadas, cada uma com funções específicas para manter a integridade e a homeostase do organismo. A camada mais externa, o estrato córneo é responsável por mais de 90% da barreira de permeabilidade da pele. Ela é responsável por manter a homeostase, prevenindo a perda de água, íons e proteínas séricas, e também por defender contra ataques químicos e microbianos. Essa camada também é capaz de

manter a acidez natural da pele, que é essencial para a função normal da pele (Yang et al., 2020).

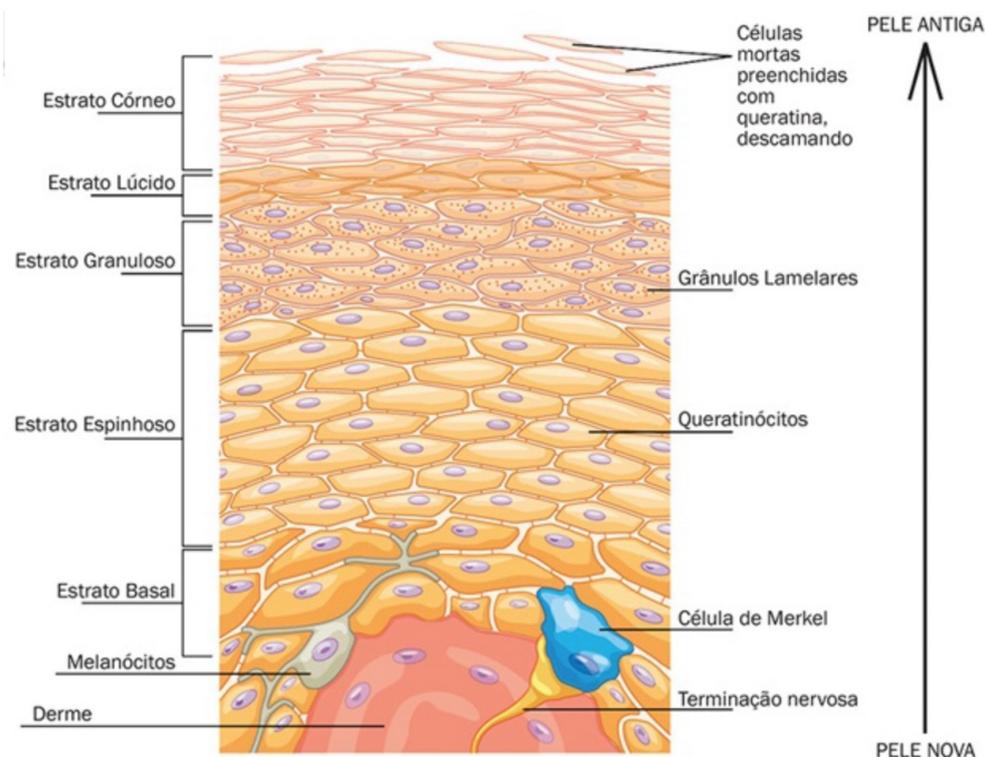


Figura 2. Camadas da pele, retirada da base de conteúdos de histologia interativa sobre pele e anexos da Universidade Federal de Alfenas.

Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>

O estrato córneo é composto por corneócitos e uma matriz de lipídios intercelulares, incluindo ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres, ambos derivados do processo de diferenciação terminal dos queratinócitos. O modelo de "tijolo e argamassa" propõe que os corneócitos (tijolos) estão imersos em uma matriz contínua de lipídios intercelulares especializados (argamassa), sendo os corneócitos responsáveis pela proteção contra lesões químicas e mecânicas, enquanto a matriz lipídica fornece o componente essencial da barreira hídrica (Camilion et al., 2022).

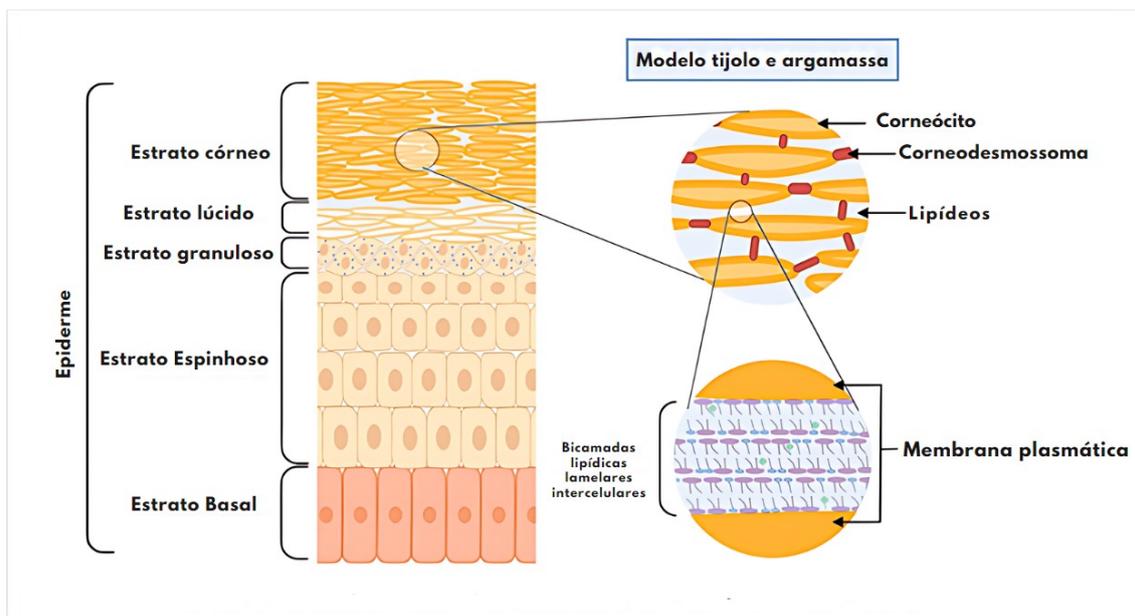


Figura 3. Modelo de "tijolo e argamassa", adaptada da referência Yang et al., 2020.

Os lipídios intercelulares são compostos por ceramidas (40%), colesterol (25%), sulfato de colesterol (10%) e ácidos graxos livres (25%). Entre esses lipídios, as ceramidas desempenham um papel crucial na retenção de água no espaço entre as células. Na dermatite atópica, observa-se uma diminuição no conteúdo de ceramidas no estrato córneo, particularmente nas subfrações 1 e 3 desses compostos (Furue et al., 2017; Katayama et al., 2017).

Para garantir uma maior eficiência dessa barreira de proteção é necessário manter a integridade da barreira cutânea a fim de garantir o equilíbrio do controle hídrico, de íons e proteínas (Katayama et al., 2017). A hidratação da epiderme depende de uma série de fatores, como a quantidade de água proveniente da derme, sua difusão entre as camadas da epiderme e a capacidade do estrato córneo reter (do meio interno) e capturar (do meio externo) a água. A pele saudável e hidratada é caracterizada por sua maciez e elasticidade, aspectos mantidos através da renovação celular regular, da hidratação adequada e da composição equilibrada da epiderme (Santos et al., 2021).

Quando um ativo consegue penetrar até a derme, alcançando mais camadas, mas sem chegar aos vasos sanguíneos, esse processo é chamado de absorção transcutânea ou permeação cutânea. Certas formulações são elaboradas para garantir que a absorção pela pele ocorra de maneira superficial, sendo adequadas para tratar condições tópicas que não requerem uma penetração profunda. Já quando se deseja alcançar a derme, a formulação

é concebida para ser compatível com esse tecido e favorecer uma penetração mais intensa. (Silva et al, 2010).

Modificações na barreira cutânea, como alterações nos lipídios que compõe essa barreira e aumento do fluxo passivo de água, aumentam significativamente a taxa de perda de água transdérmica, afetando assim a hidratação da pele (PONS-GUIRAUD, 2007). Em peles ressecadas, o espessamento da camada córnea é uma característica proeminente devido ao baixo teor de água na epiderme. Isso ocorre porque a perda de água compromete as funções enzimáticas necessárias para a descamação natural, que normalmente é discreta e individual. Com a deficiência de água, os filamentos que conectam as células mais superficiais, levando a uma esfoliação em forma de blocos de células visíveis. Isso resulta na aparência perceptível de pele seca e escamosa (Santos et al., 2021).

3.2 Dermatite atópica e saúde da pele

A dermatite atópica pode se apresentar de forma variada, desde casos localizados até formas disseminadas. Caracteriza-se clinicamente por prurido e lesões crônicas ou recorrentes, cuja distribuição e aparência morfológica variam conforme a idade do paciente. O eczema é a lesão clássica, marcada por inflamação cutânea e manifestações como eritema, pápulas, vesículas, escamas, crostas e liquenificação. Geralmente aparece nas dobras dos braços e atrás dos joelhos. Pode ser uma reação breve a uma substância específica, durando apenas algumas horas ou dias, ou pode se tornar crônica, persistindo por um período mais longo (Antunes et al., 2017; Rios et al., 2021).

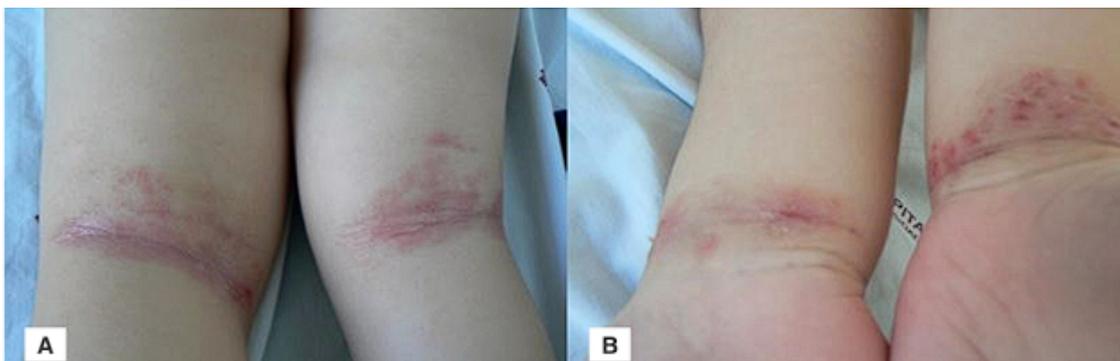


Figura 4. Lesões eritematosas, com pápulas, escoriação leve e crostas hemáticas acometendo região poplíteia bilateral (A) e punhos (B), classificado como leve pelo SCORAD (Antunes et al., 2017).

Praticamente todos os pacientes com dermatite atópica apresentam pele ressecada, um dos principais sinais característicos da doença. A xerose por si só pode desencadear prurido. Outros sinais e sintomas frequentemente observados incluem erupções cutâneas vermelhas, descamação devido ao ressecamento localizado, áreas esfoladas decorrentes de prurido intenso, fissuras na pele, mudanças na coloração da pele, edema localizado, e inflamação ao redor de bolhas ou áreas espessas semelhantes a couro, que podem surgir após episódios prolongados de irritação e coceira (Antunes et al., 2017; Araujo et al., 2023; Rios et al., 2021).

Além disso, o prurido intenso, especialmente notável no fim do dia e à noite, contribui para distúrbios do sono e irritabilidade, sendo influenciado por diversos fatores como calor, transpiração, banhos, atividades físicas, mudanças abruptas de temperatura, variações emocionais ou situações estressantes, além do uso de roupas feitas de lã ou materiais sintéticos (Antunes et al., 2017).

O diagnóstico baseia-se exclusivamente em avaliação clínica, é essencial investigar a história pessoal e familiar do paciente, além de realizar um exame clínico para descartar outras condições ou complicações associadas (Patrizi et al., 2015). O indivíduo com dermatite atópica apresenta principalmente prurido nos últimos 12 meses, acompanhado de três ou mais dos seguintes achados clínicos: pele ressecada nos últimos 12 meses, histórico de outras doenças alérgicas como rinite ou asma na família, início dos sintomas antes dos 2 anos de idade, e presença de lesões visíveis nas áreas de flexão mais afetadas (Antunes et al., 2017). Não é necessário realizar exame histopatológico, uma vez que seus achados são geralmente inespecíficos (Rios et al., 2021).

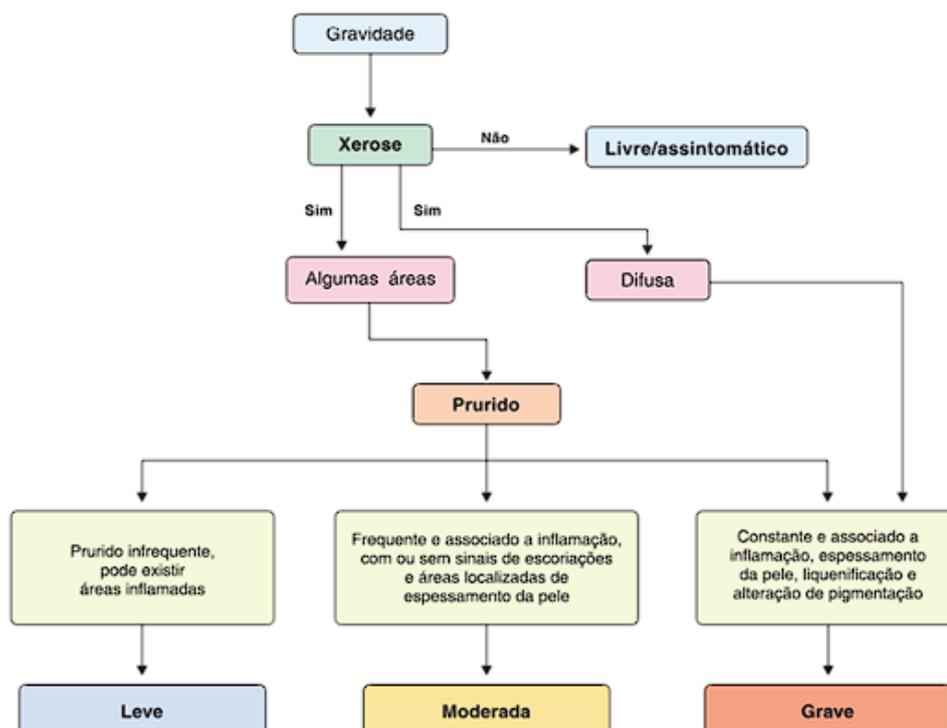


Figura 5. Fluxograma para estabelecer gravidade clínica da dermatite atópica (Carvalho et al., 2017).

Naqueles com formas leves da doença, é comum ocorrerem crises intermitentes que podem se resolver espontaneamente. No entanto, em casos de dermatite moderada a grave, os sintomas geralmente persistem sem tratamento adequado (Illi et al., 2004).

A dermatite atópica é frequentemente descrita como resultante de uma tríade complexa de fatores: disfunção da barreira cutânea, desregulação do sistema imunológico e alterações no microbioma da pele (Czarnowicki et al., 2019). Resulta de uma complexa interação de fatores endógenos e exógenos que comprometem a barreira cutânea e desregulam o sistema imunológico. Essa disfunção na barreira permite a penetração de antígenos, desencadeando uma resposta inflamatória exacerbada, caracterizada por inflamação crônica e remodelação da pele na fase crônica da doença. Em fases agudas, o dano na barreira facilita ainda mais a entrada de alérgenos e irritantes, intensificando a inflamação local e o prurido, contribuindo para o ciclo de deterioração das lesões cutâneas. Além disso, na fase de pele sã, observa-se não apenas alterações na barreira cutânea, mas também uma inflamação subclínica sistêmica, evidenciando a complexidade e a extensão da resposta inflamatória na dermatite atópica (Araujo et al., 2023).

Como relatado no Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica: Etiopatogenia, Clínica e Diagnóstico em Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, as características clínicas variam de acordo com a faixa etária do paciente, porém um considerável número de pacientes apresenta lesões características simultâneas de mais de uma faixa etária (Antunes et al., 2017).

Na fase inicial da vida, que vai do nascimento até os seis meses, a dermatite atópica se caracteriza por intenso prurido e lesões cutâneas como eritema, pápulas, vesículas e formação de crostas. Essas lesões geralmente ocorrem na face, poupando a área central do rosto, mas também podem afetar a face extensora dos membros e o tronco. Infecções secundárias são comuns, manifestando-se com exsudação e crostas melicéricas. Os surtos de eczema podem ser desencadeados por infecções respiratórias, mudanças climáticas, fatores emocionais e alimentos (Antunes et al., 2017).

Entre os oito e dez meses de idade, as lesões frequentemente se estendem para as regiões extensoras dos membros, possivelmente devido à fricção causada pelo ato de engatinhar ou se arrastar no chão. Pacientes que apresentam eczema generalizado nesta fase podem experimentar melhora; no entanto, o desaparecimento completo da doença é improvável. A presença de dermatite seborreica não é incomum, especialmente nos primeiros meses de vida. A associação de prurido e escamas típicas de dermatite seborreica no couro cabeludo sugere uma combinação dessas duas condições (Antunes et al., 2017).

A partir dos 2 anos de idade até a puberdade, as lesões se concentram principalmente nas dobras dos joelhos e cotovelos, pescoço, pulsos e tornozelos. Inicialmente marcadas por pápulas eritematosas e vesículas, essas lesões gradualmente evoluem para liquenificação, caracterizada pelo espessamento, escurecimento e acentuação dos sulcos da pele. O prurido persistente pode ser desafiador de controlar. Importante notar que 60% dos pacientes apresentam melhora significativa ou remissão total das lesões durante esta fase da doença (Antunes et al., 2017).



Figura 6. Pacientes com dermatite atópica na fase infantil, lesões eritematosas com pápulas, vesículas e crostas na face, poupando o maciço central, retirada da referência (Antunes et al., 2017).

Na fase adulta da dermatite atópica, observa-se uma apresentação semelhante à fase pré-puberal, porém com lesões mais frequentemente liquenificadas, especialmente nas dobras da pele e nas mãos. A face e as mãos são áreas frequentemente afetadas nessa faixa etária. Lesões nos mamilos são comuns em mulheres e adolescentes jovens. Casos de eritrodermia ou lesões generalizadas não são incomuns nesta fase (Antunes et al., 2017).



Figura 7. Dermatite atópica com lesões eczematosas com liquenificação em regiões flexurais cubital e poplíteas, típicos da fase pré-puberal (Antunes et al., 2017).



Figura 8. Dermatite atópica na fase adulta no tornozelo com intensificação da liquenificação, (Antunes et al., 2017).

Pacientes que apresentaram formas graves da doença na infância e sofreram impactos psicológicos significativos têm maior probabilidade de persistência da doença na idade adulta. Isso enfatiza a necessidade de um cuidado emocional abrangente em crianças com dermatite atópica (Antunes et al., 2017).

3.3 Tratamento

Após o diagnóstico, é crucial iniciar um tratamento adequado, que geralmente começa com medidas para hidratar a pele e o uso de medicamentos anti-inflamatórios conforme necessário, para aliviar o prurido e reduzir as inflamações cutâneas. Também são implementadas estratégias para evitar o contato com substâncias irritativas que possam desencadear crises de dermatite atópica (Carvalho et al., 2017; Eichenfield et al., 2014).

Os corticosteroides tópicos surgiram pela primeira vez na década de 1950 e desde então são amplamente empregados no tratamento da dermatite atópica. Esses medicamentos são conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias e são eficazes no controle dos sintomas principais da dermatite atópica, como prurido e lesões eczematosas.

No entanto, seu uso prolongado, especialmente quando aplicados em áreas de pele mais fina com corticosteroides de alta potência, pode resultar em efeitos colaterais locais e aumento da absorção percutânea, potencialmente levando a efeitos colaterais sistêmicos (Carvalho et al., 2017; Eichenfield et al., 2014).

Os corticosteroides são indicados para serem aplicados de forma reativa assim que as lesões se manifestam durante as crises. Embora alguns estudos sugiram duas aplicações diárias para melhor eficácia, evidências recentes indicam que a aplicação uma vez ao dia de certos compostos pode ser tão eficaz quanto. Atualmente, as novas formulações frequentemente recomendam apenas uma aplicação diária, o que facilita a adesão ao tratamento e fortalece sua utilização (Siegfried et al., 2016). O tempo de uso durante as crises deve ser mantido até que haja melhora significativa das lesões e redução de sua espessura, o que pode variar de alguns dias a semanas, dependendo da resposta individual ao tratamento (Carvalho et al., 2017).

O Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica: Etiopatogenia, Clínica e Diagnóstico em Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria fez uma revisão de corticosteroides indicados para a dermatite atópica e seu potencial, conforme imagem abaixo.

Potência dos corticosteroides tópicos²¹

Grupo I (superpotentes)

Propionato de clobetasol 0,05% (creme e pomada)

Grupo II (potentes)

Dipropionato de betametasona 0,05% (pomada)

Valerato de betametasona 0,1% (pomada)

Halcinonida 0,1% (pomada)

Valerato de Difluocortolona (creme e pomada)

Grupo III – Potentes

Dipropionato de betametasona 0,05% (creme)

Valerato de betametasona 0,1% (creme)

Halcinonida 0,1% (creme)

Acetonido de triamcinolona (pomada)

Grupo IV – Potência Média

Furoato de mometasona 0,1% (pomada)

Acetonido de fluocinolona (pomada)

Prednicarboato (pomada)

Acetonido de triamcinolona (creme)

Desonida (pomada)

Acetonato de metilprednisolona (creme)

Grupo V – Potência Média

Furoato de mometasona 0,1% (creme)

Acetonido de fluocinolona (creme)

Prednicarboato (creme)

Desonida (creme)

Acetonato de metilprednisolona (creme)

Grupo VI – Potência Leve

Fluorandrenolida (creme ou pomada)

Hidro cortisona (pomada)

Pivalato de flumetasona (creme ou pomada)

Grupo VII - Leve

Hidrocortisona (creme)

Dexametasona

Prednisolona

Metilprednisolona

Figura 9. Potência dos corticosteroides tópicos (Carvalho et al., 2017).

Não há um consenso estabelecido quanto à ordem de aplicação entre corticosteroide e hidratante. A maioria dos estudos sugere aplicar o corticosteroide em momentos separados do uso do hidratante. No entanto, uma publicação recente destacou que não há interferência nem alteração significativa na progressão da doença ao seguir essa prática (Yang et al., 2020).

3.4. Fármaco de escolha

Para a avaliação do potencial de hidratação na penetração de fármacos para dermatite atópica o fármaco de escolha foi o dipropionato de betametasona, corticosteroide sintético fluorado, nas formas farmacêuticas de creme e pomada.

Na formulação de creme, pomada, o fármaco foi classificado como no grupo II de terapia medicamentosa potente pela referência Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica - Parte II: Abordagem Terapêutica em Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. Enquanto que na forma de creme, foi classificado no grupo III de potentes.

Uma vantagem da formulação em pomada é que as pomadas apresentam textura gordurosa e menos conservantes em sua formulação, proporcionando menor irritabilidade, principalmente na pele lesada (Catherine MacK Correa & Nebus, 2012). A base da pomada usualmente é composta por 70% de vaselina sólida e 30% de lanolina. Já a composição da forma de creme há uma maior variação de excipientes.

Em virtude da dificuldade de encontrar a pomada apenas com o dipropionato de betametasona como princípio ativo, a pomada utilizada foi a candicort, da Aché, que conta com 20mg de cetozonazol e 0,64mg de dipropionato de betametasona, equivalente a 0,5mg de Betametasona, por grama de produto.



Figura 10. Pomada candicort, figura do autor.

Excipientes: álcool cetosteárilico, base de lanolina e petrolato, clorocresol, petrolato líquido, fosfato de sódio monobásico monohidratado, dimeticona, simeticona, propilenoglicol e água purificada.

A bula do produto indica que não deve ser usado em áreas extensas, em grande quantidade e por períodos maiores que 2 semanas. Em crianças menores de 12 anos, devem ser utilizadas pequenas quantidades de Candicort. Para a utilização a indicação é de aplicar uma fina camada da pomada sobre a área afetada da pele, 1 vez ao dia. Em casos mais graves ou conforme orientação médica, pode ser necessária a aplicação 2 vezes ao dia. Candicort não deve ser utilizado por períodos maiores que 2 semanas. Em crianças menores de 12 anos, devem ser usadas pequenas quantidades de Candicort. Adultos e crianças não devem utilizar mais que 45 gramas por semana.

O genérico da EMS com 0,5mg/g de betametasona foi escolhido para o estudo com a forma de creme dermatológico, com entrega de fármaco equivalente a 0,5mg de betametasona por grama de produto,



Figura 11. Creme dermatológico dipropionato de betametasona 0,5mg/g, EMS, figura do autor.

Excipientes: Cera autoemulsionante não iônica, oleato de decila, petrolato líquido, propilenoglicol, fenoxietanol + parabenos, simeticona, água purificada.

Modo de aplicação segundo bula: Aplique dipropionato de betametasona creme em quantidade suficiente para cobrir toda a área afetada, uma vez ao dia, ou de manhã e à noite (de 12 em 12 horas). Em alguns pacientes poderá ser feito um tratamento de manutenção, com aplicações uma vez ao dia, todos os dias. Nesses casos, a frequência da aplicação e a duração do tratamento, devem ser determinadas pelo seu médico.

Como ocorre com todos os medicamentos com corticosteroide de uso tópico, o tratamento deverá ser interrompido logo que o problema da pele melhorar. A duração do tratamento pode variar, dependendo da melhora do paciente, não podendo ultrapassar quatro semanas de tratamento sem que o médico faça uma nova avaliação do paciente. Não ultrapassar a quantidade máxima diária de aplicação que é de 2 vezes por dia.

3.5 HIDRATANTES

Os cremes hidratantes desempenham um papel crucial não apenas na estética, mas também como aliados no alívio dos sintomas decorrentes de condições médicas. O ressecamento da pele, por exemplo, é um dos efeitos mais desconfortáveis associados a doenças crônicas. Entre as condições que impactam a saúde e a qualidade da pele estão o diabetes mellitus, vitiligo, dermatites e outras, cada uma contribuindo para ressecamento, sensibilidade aumentada devido à falta de melanina e lesões leves na epiderme, respectivamente (Souza et al., 2023).

Entre os diferentes cosméticos existentes, as emulsões são amplamente usadas para a hidratação da pele seca, chamada também de xerose senil (Lúcia et al., 2007).

Emulsões são sistemas compostos por dois líquidos que naturalmente não se misturam, onde um é disperso na forma de pequenas gotículas dentro do outro, que serve como fase contínua. Esses sistemas são termodinamicamente instáveis, necessitando de um agente emulsionante para estabilizá-los. Em uma emulsão, a fase aquosa e a fase oleosa são distintas, sendo a primeira mais polar e a segunda menos polar. A organização dessas fases determina o tipo de emulsão: se as gotículas de fase oleosa estão dispersas na fase aquosa, trata-se de uma emulsão óleo em água (O/A); se as gotículas de fase aquosa estão dispersas na fase oleosa, temos uma emulsão água em óleo (A/O). As emulsões cosméticas mais comuns consistem de cremes e loções para hidratação da pele (Rosário et al., 2021).

Os hidratantes são categorizados de acordo com os mecanismos de ação de seus componentes. Em relação a sua composição, os principais são os de oclusão e umectação. Quanto a sua textura há principalmente os veículos de loção ou creme. As loções têm alto teor de água, o que permite maior tolerância e evaporação. Os cremes têm textura uma textura menos fluída se comparada a loção, são caracterizados como uma emulsão bifásica de água em óleo ou óleo em água (Catherine MacK Correa & Nebus, 2012).

Hidratantes oclusivos formam um filme hidrofóbico na epiderme, que previne a evaporação e a perda de água, essencial para manter a hidratação da pele. Geralmente, esses produtos contêm substâncias oleosas, que também proporcionam maciez e suavidade à superfície cutânea (emoliência) (Catherine MacK Correa & Nebus, 2012). Quando óleos, ésteres e manteigas são aplicados sobre a pele, eles criam um filme

oclusivo que evita a perda de água da pele para o ambiente externo. Isso resulta em uma maior retenção de água na camada córnea (Rawlings & Matts, 2005).

Já os hidratantes umectantes possuem propriedades higroscópicas, ou seja, absorvem umidade do ambiente, sendo eficazes quando a umidade relativa do ar é adequada. Esses produtos são predominantemente hidrossolúveis. Isso significa que têm a capacidade de atrair e reter água tanto do ambiente externo quanto da água perdida pela pele por evaporação. Esses compostos imitam os fatores naturais de hidratação da pele (NMF) e, quando aplicados, ajudam a manter a água na superfície da pele, aumentando assim sua hidratação (Rawlings & Matts, 2005).

O representante mais comum das substâncias com propriedade higroscópica é a glicerina, presente em grande parte dos hidratantes. A glicerina é um líquido viscoso e transparente frequentemente utilizado para melhorar a aplicação de cremes e loções, tornando-os mais agradáveis ao uso. Essa substância tem capacidade de atrair a água presente no ambiente, aumentando assim a retenção de água na derme. Esse processo facilita reações enzimáticas e promove a renovação celular na camada córnea (Rawlings & Matts, 2005).

Os ingredientes hidratantes desempenham um papel crucial na preservação da umidade natural da pele, alguns estimulando essa capacidade e outros complementando-a. Dentre os diversos tipos de substâncias hidratantes, destacam-se os ativos de alto peso molecular, como colágeno, ácido hialurônico e ureia, que são essenciais por serem naturalmente encontrados na pele, como as ceramidas (Antunes et al., 2017).

A aceitação dos consumidores depende da aparência, da sensação inicial ao toque na pele, da facilidade de aplicação e da presença residual de oleosidade após o uso. (Morais et al., 2005). Emulsões cosméticas cremosas devem ter a viscosidade adequada, sem comprometer a rapidez e a facilidade de espalhamento durante a aplicação (Lúcia et al., 2007).

Dentre os principais fatores reológicos que influenciam a escolha do público pelo produto, temos a viscosidade, A viscosidade é uma medida da resistência ao movimento entre camadas sucessivas de um fluido e à sua resistência a mudanças de volume, sendo determinada pela força de cisalhamento necessária para iniciar o movimento ou distribuição do fluido. Os fluidos podem ser classificados como newtonianos e não newtonianos. Os não newtonianos podem ser subdivididos, como os pseudoplásticos,

onde a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento e a estrutura se recupera quando a taxa de cisalhamento retorna a zero; e os dilatantes, onde a viscosidade aumenta com o aumento da taxa de cisalhamento (Rosário et al., 2021).

A tensão de cisalhamento é a força tangencial aplicada em uma área específica, atuando como a interface entre uma placa superior e o líquido abaixo, induzindo o fluxo na camada líquida. A velocidade do fluxo pode ser mantida por uma força constante controlada pela resistência interna do líquido, ou seja, sua viscosidade (Antunes et al., 2017; Eichenfield et al., 2014).

3.5.1 Hidratante para dermatite atópica

Nas lesões de pacientes com dermatite atópica, as cadeias de ceramida, ácidos graxos livres e ácidos graxos esterificados também são reduzidas, o que causa anomalias na organização de lipídios epidérmicos e resulta em anomalias de permeabilidade da barreira epidérmica (Elias & Wakefield, 2014).

O estado de perturbação dessa barreira lipídica permite a penetração de alérgenos na pele e conseqüente sensibilização, essas observações sugerem que a disrupção da barreira epidérmica não é secundária a reações imunológicas, mas pode ser primária em pacientes com dermatite atópica, apoiando o conceito de uma barreira externo-interna perturbada. Portanto, é necessário um enfoque não apenas do tratamento terapêutico durante crises e o início dessas, mas também no uso de produto com potencial hidratante adequado para restaurar essa barreira epidérmica e assim evitar quadros de piora do paciente. Da mesma forma, é importante saber como os medicamentos tópicos já utilizados no tratamento da dermatite atópica afetam essa barreira epidérmica (Carvalho et al., 2017).

Para a prescrição de hidratante para pacientes com dermatite atópica, é essencial escolher produtos livres de fragrâncias, conservantes e substâncias que possam causar sensibilização. Também é importante considerar as preferências individuais dos pacientes em relação à textura (loção, creme ou pomada) e o custo do hidratante, pois será utilizado diariamente e, em muitos casos, várias vezes ao dia ao longo dos anos (Rubel et al., 2013). O uso adequado de hidratantes não apenas reduz a frequência de crises agudas, mas

também alivia o ressecamento e o prurido da pele. Para garantir uma hidratação eficaz, é recomendável aplicar o hidratante pelo menos duas vezes ao dia (Carvalho et al., 2017).

Os hidratantes formulados especificamente para dermatite atópica são os mais recomendados, pois contêm ingredientes como ceramidas, glicerina, ácidos graxos e ésteres de colesterol, que são essenciais para a pele de pacientes com essa condição, frequentemente deficientes nesses componentes. Quando aplicados corretamente, esses hidratantes podem reduzir a necessidade de corticosteroides tópicos (Carvalho et al., 2017).

Durante períodos de crise, o uso de hidratantes deve ser combinado com tratamento anti-inflamatório tópico, seja com corticosteroides ou imunomoduladores, nas áreas afetadas. Não é recomendado, o uso isolado de emolientes, sem tratamento anti-inflamatório adequado, em virtude que apenas a hidratação da pele não trata a condição inflamatória e o uso isolado do hidratante pode aumentar o risco de infecções bacterianas e virais (Carvalho et al., 2017).

A escolha do hidratante deve ser personalizada, levando em conta as características individuais de cada paciente. Existem diversas opções comerciais disponíveis (conforme figura 11), cada uma com suas próprias características, e é crucial aplicá-los em quantidades adequadas em toda a superfície da pele, diariamente. Durante a presença da derme lesionada, deve-se evitar algumas substâncias como a ureia e o lactato de amônio, que em altas concentrações acabam por piorar o quadro de lesão cutânea (Carvalho et al., 2017).

O custo pode ser substancial, especialmente considerando que uma criança pode usar entre 150 a 200 gramas por semana, enquanto um adolescente pode usar aproximadamente 500 gramas por semana (Eichenfield et al., 2014).

O Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica: Etiopatogenia, Clínica e Diagnóstico em Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria traz como recomendação que a aplicação do hidratante seja realizada nos primeiros minutos após o banho, com a pele ainda úmida, independentemente da pele estar lesionada. Com recomendação de retirada do produto hidratante após o período máximo de 12 horas.

O guia mencionado elencou uma relação de recomendação de produtos de skincare para a pele do paciente com dermatite atópica, o enfoque tratado será sobre as recomendações de hidratantes, que basearam a escolha dos hidratantes de referência para a pesquisa prática.

A reparação da barreira epidérmica pode se tornar um objetivo importante no desenvolvimento de novos medicamentos para o tratamento da dermatite atópica.

Hidratantes ^a com ureia	Dardia [®] loção/pomada 5% ureia micronizada Dermovance [®] S Emoderm [®] creme Eucerin [®] 3% e Eucerin [®] Complete repair 10% Hidrapel Plus [®] creme/loção Iso-urea [®] creme/loção 5% Nutraplus [®] creme/loção Ureactiv [®] creme/loção 3%, 5%, 10% Ureadin [®] creme/loção 3%, 5%, 10% Ureadin [®] Rx Urehidra [®] creme gel Uremo [®] creme/ fluido 10%	Bayer FQMderma Theraskin Aché Stiefel La Roche-Posay Galderma Gienmark Isdin Isdin Biolab Stiefel /GSK
Hidratantes ^b com ceramidas, colesterol, ácidos graxos, fosfolípidos, manteiga de karité	Atoderm [®] creme/baume CeraVe [®] creme/loção Cetaphil [®] Advanced Cetaphil [®] crème/loção Cetaphil [®] Restoraderm Cold Cream [®] Epidrat [®] Ultra Eucerin [®] pH 5 loção Fisioativ [®] creme/loção Fisiogel [®] creme/loção Hydracell [®] creme Hydraporin [®] loção Lipikar Baume [®] Nutratopic [®] creme/loção Saniskin [®] loção Stelatopia [®] creme Xeracalm [®] AD creme	Bioderma Valeant Galderma Galderma Galderma Avène/La Roche-Posay Mantecorp Aché Gienmark Stiefel Germed Mantecorp La Roche-Posay Isdin Saniplan Mustela Avène
Hidratantes ^b com glicerina/aveia pantenol/petrolato	Aveeno [®] loção Neutrogena [®] body care pele extra-seca Norwegian [®] hidratante corporal Umiditá [®] loção	Johnson & Johnson's Neutrogena Neutrogena Libbs
Hidratantes ^b com ação sobre o prurido	Fisiogel [®] AI Lipikar [®] AP+ Nutratopic [®] Rx Umiditá [®] AI	Stiefel La Roche-Posay Isdin Libbs

^a Para pele seca e não escoriada.
^b Para hidratar nos períodos de exacerbação aguda da doença.

Figura 12. Exemplos de alguns produtos comerciais indicados para higiene e hidratação dos pacientes com dermatite atópica (Carvalho et al., 2017).

3.5.2 Hidratantes escolhidos

Para a escolha do hidratante foi levada em consideração as opções mais recorridas pela população e sua variação em relação a custo e textura dentre loção e creme, como suposta maior concentração de ativos.

Dessa forma, como hidratante mais potente e denso, presente na indicação do Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica: Etiopatogenia, Clínica e Diagnóstico em

Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, foi escolhido o produto Cetaphil Pele Extremamente Seca e Sensível, em versão de creme.



Figura 13. Creme Hidratante Cetaphil, figura do autor.

Descrição de ação do produto pela marca: O Creme Hidratante Cetaphil foi reformulado e conta com uma nova composição de ingredientes como: niacinamida, pantenol e glicerina hidratante. Recomendado por dermatologistas, ajuda a melhorar a resistência da pele sensível. Enriquecido com óleo de amêndoas doces, este creme de uso diário é clinicamente comprovado para proporcionar uma hidratação intensa e duradoura por 48 horas. Protege contra os 5 sinais da pele sensível: aspereza, desconforto, repuxamento, ressecamento e barreira cutânea enfraquecida.

Vantagens citadas pela marca: Sem fragrância, hipoalergênico, livre de parabenos, não comedogênico, protege contra 5 sinais da pele sensível. Dermatologicamente testado.

Composição: água, glicerina, petrolato amarelo, éter dicaprílico, dimeticona, monoestearato de glicerina álcool cetílico, óleo da semente de girassol, estearato de peg-30, acetato de tocoferila, dimeticonol, crosopolímero de acrilatos/acrilato de alquila c10-

30, álcool benzílico, fenoxietanol, óleo de amêndoa-doce, propilenoglicol, pantenol, niacinamida, edetato dissódico, carbômer, hidróxido de sódio, tocoferol, pantolactona, ácido cítrico, butil-hidroxitolueno. fil 1765.

Levando-se em consideração o custo, foi escolhida uma loção de valor mais acessível e amplamente utilizada pelo público brasileiro, o Creme Hidratante Nivea Milk - Pele Seca a Extrasseca.



Figura 14. Creme Hidratante Nivea Milk Pele Seca a Extrasseca, figura do autor.

Descrição de ação do produto pela marca: Ideal para pele seca e extrasseca, o Creme Hidratante Nivea Milk hidrata profundamente a pele e oferece 48 horas de cuidado intenso. Sua fórmula, enriquecida com 2 vezes mais Óleo de Amêndoas do que a versão anterior e ingredientes cuidadosamente selecionados, promove uma agradável sensação de maciez na pele, protegendo do ressecamento.

Vantagens mencionadas pela marca: Ideal para pele seca e extrasseca, 48 horas de hidratação profunda, fácil de espalhar e rápida absorção, 2x mais óleo de amêndoas, fórmula cremosa, não contém corantes nem álcool etílico, livre de ingredientes de origem animal. Dermatologicamente testado.

Composição: aqua, paraffinum liquidum, glycerin, isopropyl palmitate, cera microcristallina, peg-40 sorbitan perisostearate, polyglyceryl-3 diisostearate, prunus amygdalus dulcis oil, maris sal, magnesium sulfate, sodium citrate, citric acid, potassium sorbate, linalool, benzyl alcohol, geraniol, citronellol, butylphenyl methylpropional, alpha-isomethyl ionone, parfum, ethylhexylglycerin.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material

Foram adquiridos em farmácia o creme dermatológico com Dipropionato de betametasona 0,5mg/g (EMS), a pomada candidort (Aché), Creme Hidratante Cetaphil Pele Extremamente Seca e Sensível e o Creme Hidratante Nivea Milk - Pele Seca a Extrasseca. O padrão analítico da Betametasona (> 99%) foi adquirido da Sigma-Aldrich (Steinheim, Alemanha). Para as análises em High Performance Liquid Chromatography (HPLC), foi utilizado acetonitrila grau HPLC, adquirido da J.T Barker (Philisburg, EUA), e ácido fosfórico adquirido da SigmaAldrich (Steinheim, Alemanha). Todas as análises foram realizadas com água ultrapura (Millipore, Illkirch-Graffenstaden, França. Para a recuperação do fármaco foi utilizado metanol grau HPLC, adquiridos da J.T Barker (Philisburg, EUA).

Orelhas suínas foram obtidas de um matadouro local, o material foi transportado para o laboratório sob refrigeração, onde a pele foi limpa e separada do tecido adiposo, músculos e vasos sanguíneos utilizando-se tesouras. Em seguida, a pele foi cortada em círculos com uma área aproximada de 2 cm² e armazenada a -4°C.

4.2 Métodos analíticos para quantificação de betametasona

A betametasona foi quantificado utilizando um sistema de HPLC Shimadzu LC 20-AD, equipado com duas bombas LC 20-AT, um injetor automático 9SIL20AD, um forno de coluna CTO-20AS, um detector espectrofotométrico DAD SPD M20A e um

computador com software de análise cromatográfica Shimadzu LC. Para a análise cromatográfica, utilizou-se uma coluna de fase reversa C8 (150 mm x 4,6 mm) da Zorbax Eclipse Plus (Santa Clara, EUA). A fase móvel foi composta por água ultrapura como solvente A e acetonitrila como solvente B, seguindo um gradiente de eluição e vazão descritos na Tabela 1. O volume de injeção das amostras foi de 25 µL, o forno foi utilizado à temperatura de 45°C e a detecção no UV foi realizada em 245 nm (Camila & Cardoso, n.d.). $Y = 37637x + 14920$, $R^2 = 0.9997$. A curva foi linear de 0,50 µg/mL a 40,00 µg/mL.

Tempo (min)	Solvente B (%)	Vazão (mL/min)
0-8	47	1,0
8-12	55	1,2
12-18	47	1,0

Tabela 1. Eluição por gradiente e vazão para análise cromatográfica da betametasona, adaptada da referência Camila & Cardoso, n.d.

4.3 Quantificação de produtos para a permeação

Para determinar a quantidade adequada de aplicação de cada produto, foram testadas diversas variações de volume para cada um, correspondentes à área da derme suína na célula de tipo Franz. A quantidade escolhida foi suficiente para cobrir essa área, garantindo absorção dos produtos ao final do experimento. Como foi estabelecido um intervalo de 20 minutos entre a aplicação do hidratante e do fármaco, a quantidade de cada produto foi selecionada de modo que, ao final desse intervalo, a maior parte do hidratante tivesse sido absorvida, mas não completamente. A mesma lógica foi aplicada para determinar a quantidade dos veículos com fármaco, assegurando que houvesse amostra suficiente na pele suína para o tempo inicial do experimento, evitando absorção muito rápida.

As duas melhores opções foram fotografadas com câmera profissional e a quantidade mais condizente com o objetivo citado acima foi escolhida.

Dipropionato de betametasona 0,5mg/g, equivalente a 0,05% de betametasona, em creme dermatológico (EMS) - fármaco na forma de creme dermatológico. Volume escolhido de 0,6mL.

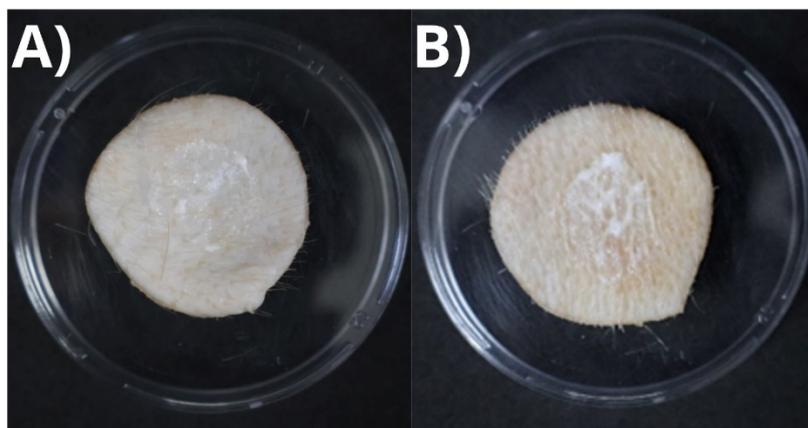


Figura 15. Aplicação inicial do creme dermatológico contendo 0,5mg/g de dipropionato de betametasona, da marca EMS. A) Volume de 0,04 mL. B) Volume de 0,06mL. Figura do autor.

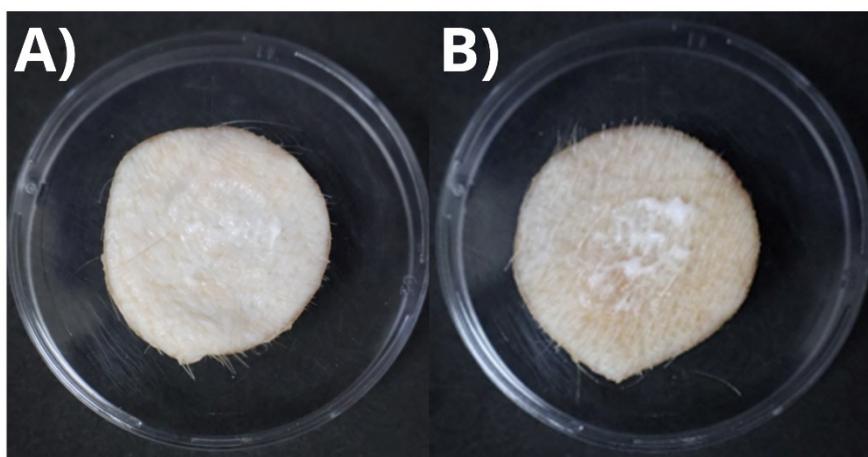


Figura 16. Aplicação do creme dermatológico contendo 0,5mg/g de dipropionato de betametasona, da marca SEM, após 20 minutos. A) Volume de 0,04 mL. B) Volume de 0,06mL. Figura do autor.

Fármaco em pomada candidort - volume escolhido de 0,6mL

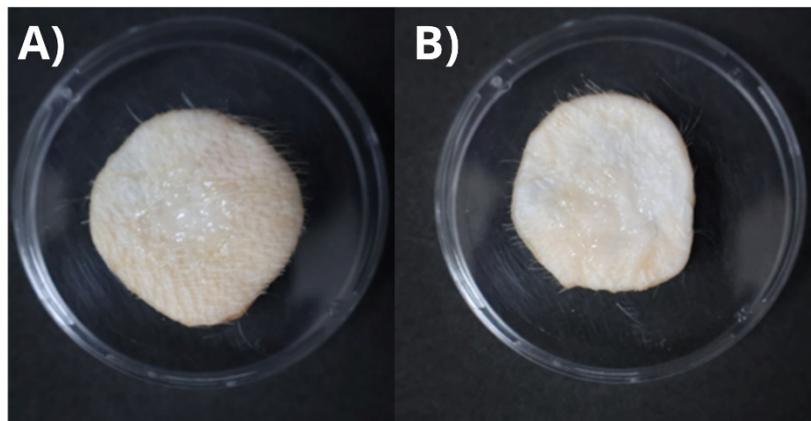


Figura 17. Aplicação inicial da pomada candidort, contendo 0,64mg/g de dipropionato de betametasona.
A) Volume de 0,06 mL. B) Volume de 0,08 mL. Figura do autor.

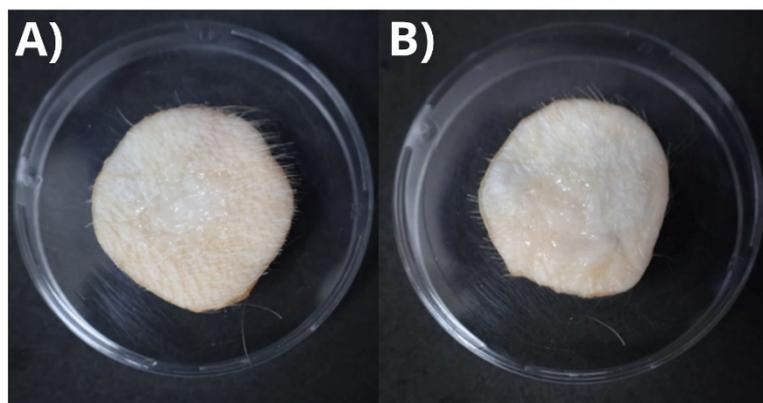


Figura 18. Aplicação da pomada candidort, contendo 0,64mg/g de dipropionato de betametasona., após 20 minutos. A) Volume de 0,06 mL. B) Volume de 0,08 mL. Figura do autor.

Hidratante Cetaphil – volume escolhido de 1,0mL

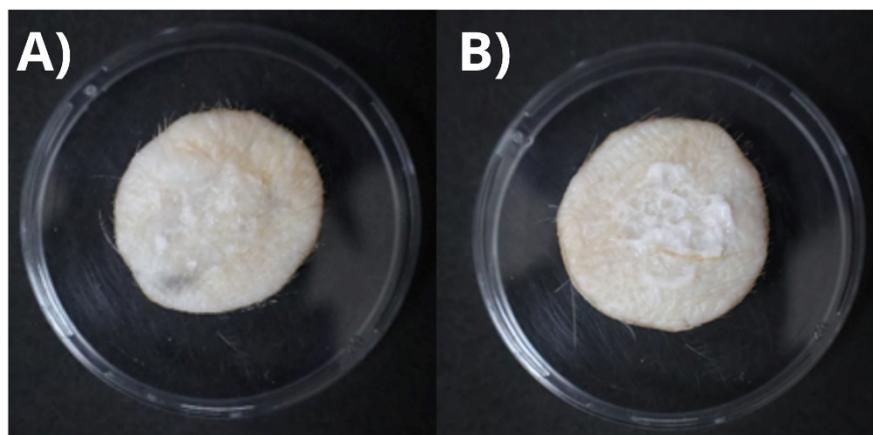


Figura 19. Aplicação inicial do creme Cetaphil. A) Volume de 0,1 mL. B) Volume de 1,4 mL. Figura do autor.

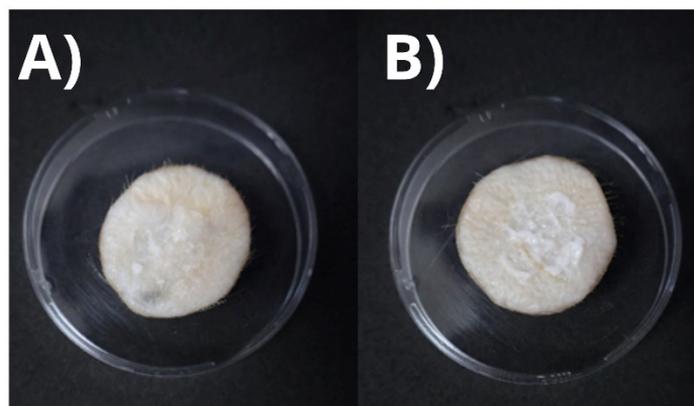


Figura 20. Aplicação do creme Cetaphil após 20 minutos. A) Volume de 0,1 mL. B) Volume de 0,14 mL. Figura do autor.

Hidratante Nívea – volume escolhido de 0,2mL

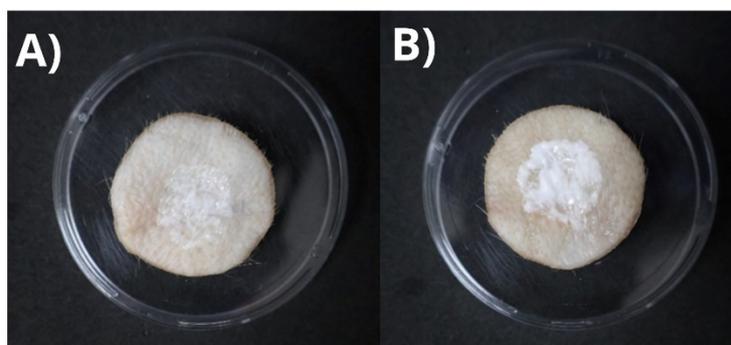


Figura 21. Aplicação inicial da loção Nívea. A) Volume de 0,02 mL. B) Volume de 0,04 mL. Figura do autor.

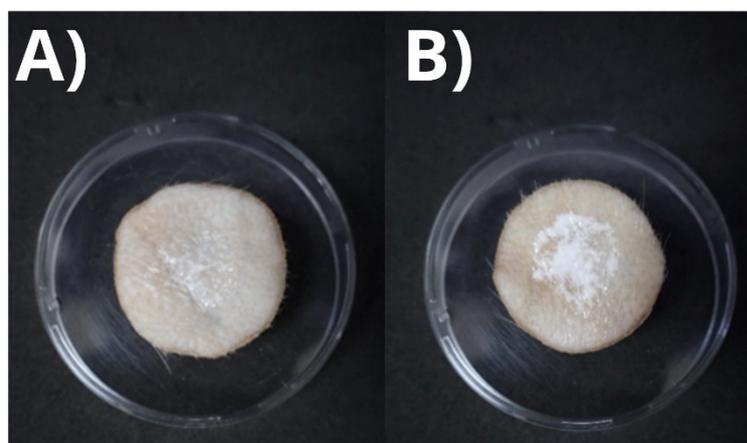


Figura 22. Aplicação da loção Nívea, após 20 minutos. A) Volume de 0,02 mL. B) Volume de 0,04 mL. Figura do autor.

4.4 Variações de aplicação

O estudo de permeação englobou 8 variações, sendo elas: permeação de 6 horas dos fármacos sozinhos (2), permeação de 12 horas dos fármacos sozinhos (2), permeação de 12 horas com aplicação prévia do hidratante Cetaphil e Nívea e posterior aplicação dos fármacos (4).

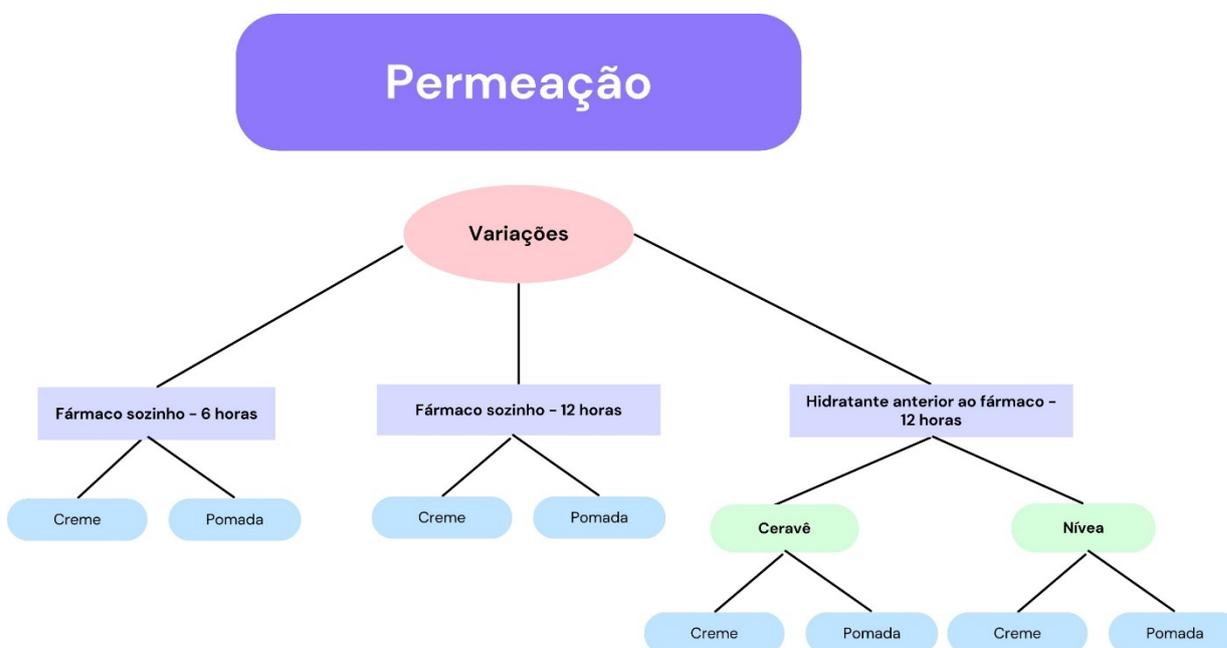


Figura 23. Fluxograma de variações do estudo de permeação, figura do autor.

4.5 Aplicação do Método em Experimentos de Permeação Cutânea

Foram realizados estudos de permeação cutânea *in vitro* para confirmar a aplicabilidade do método analítico. Células do tipo Franz foram montadas com fragmentos de pele suína entre os compartimentos do doador e receptor, com o estrato córneo voltado para cima. O compartimento receptor foi preenchido com 15 mL de uma solução de tampão fosfato (pH 7,4) para garantir condição de sink e mantido sob agitação constante (300 rpm), o experimento foi conduzido por 24 horas a 32 °C. Ao final do experimento, os fragmentos de pele foram removidos das células de difusão, limpas com água destilada e secas, e as camadas da pele foram separadas pela técnica de tape stripping, conforme descrito no próximo item. Em seguida, as diferentes camadas de pele foram colocadas em frascos de vidro contendo 5 mL de metanol e, após 24 horas de

repouso à temperatura ambiente e filtração através de membrana hidrofóbica de 0,45 μm , o fármaco foi quantificado usando HPLC, seguindo o método analítico validado pela Doutora Camila Oliveira no equipamento utilizado para desenvolvimento de sua dissertação, sendo esse o mesmo utilizado para esse estudo (Camila & Cardoso, n.d.).

Os resultados foram expressos como a concentração de IBR recuperada das camadas de pele ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$). A técnica de tape-stripping foi utilizada para separar o estrato córneo do restante da pele. Inicialmente, fragmentos de pele suína foram fixados em um suporte de isopor com o estrato córneo voltado para cima. Em seguida, fitas adesivas foram aplicadas para remover sequencialmente o estrato córneo, pressionando cada fita sobre o estrato córneo e removendo-a em um único movimento, repetindo o processo 15 vezes no sentido contrário do pelo. Por fim, a pele restante foi seccionada em pequenos fragmentos. Cada camada de pele foi colocada individualmente em frascos de vidro contendo 5 mL de metanol para extração dos fármacos e em repouso por 24 horas. Os extratos foram filtrados através de membrana hidrofóbica de 0,45 μm e analisados por HPLC (Camila & Cardoso, n.d.).

5. RESULTADOS

A permeação dos fármacos contendo dipropionato de betametasona durante o período de 6 horas resultou em um baixo quantitativo do fármaco derivado do estudo para a forma de creme e inviabilizou quantificar o fármaco sob a forma de pomada. Em consequência ao aumento do período de permanência do fármaco sob a pele, de 6 horas para 12 horas, dobrado o período inicial da permeação, foi possível obter a quantificação para ambas as apresentações comerciais e em quantia superior para a forma de creme. Esse dado reforça a indicação presente no Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica: Etiopatogenia, Clínica e Diagnóstico em Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria orientando que a aplicação do tratamento antes de dormir é mais efetiva para o tratamento.

A concentração de dipropionato de betametasona após 12 horas de permeação foi consideravelmente maior nas formulações em creme ($9,8 \pm 5,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) em comparação com as pomadas ($1,2 \pm 1,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). A aplicação prévia do hidratante nívea, 20 minutos antes da aplicação do fármaco tópico, resultou em uma permeação

do fármaco que manteve uma quantidade substancial na camada do estrato córneo para o creme ($9,3 \pm 5,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$), enquanto a quantidade presente na camada de estrato córneo para a pomada não pôde ser quantificada.

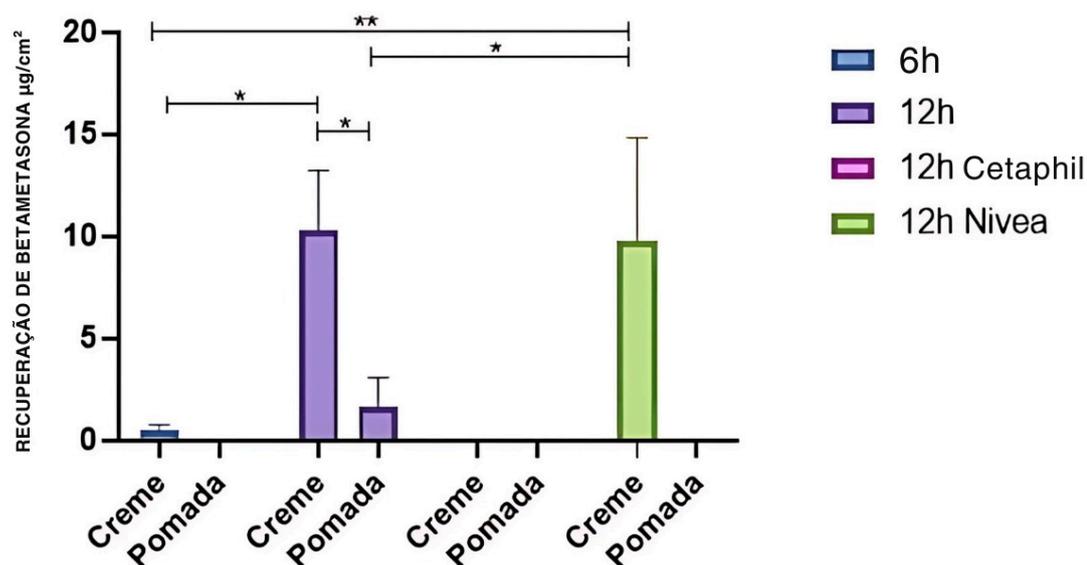


Figura 24. Gráfico da concentração de recuperação de betametasona após permeação em pele suína, figura do autor. * Apresenta resultado estatisticamente significativo ($p < 0,05$). ** Apresenta resultado mais estatisticamente significativo ($p < 0,01$).

Não foi possível quantificar a betametasona na pele remanescente dentre as 8 variações de permeações realizadas, o estudo sugere que a ação dessa terapia medicamentosa tópica se restringe em quantia superior no estrato córneo.

A aplicação prévia de um hidratante mais denso se comparado ao hidratante em loção acabou por reduzir a permeação do fármaco na derme, impossibilitando a quantificação dos fármacos quando em decorrência a aplicação do Hidratante Cetaphil. Uma possibilidade a ser levada em consideração é que o uso do hidratante mais denso formou um filme oclusivo sob o estrato córneo, dificultando a permeação do tratamento medicamentoso.

Por mais que a pomada contendo dipropionato de betametasona a 0,05% seja considerada de maior potência pelo Guia Prático de Atualização em Dermatite Atópica - Parte II: Abordagem Terapêutica em Posicionamento Conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, o estudo de permeação

demonstrou que a absorção dessa é reduzida em comparação ao fármaco na mesma concentração incorporado a forma farmacêutica de creme dermatológico.

Esses achados sublinham a importância de considerar cuidadosamente a formulação do produto e a sequência de aplicação para otimizar a eficácia terapêutica e a absorção cutânea de medicamentos. A compreensão desses aspectos não apenas melhora a eficiência do tratamento dermatológico, mas também pode minimizar efeitos adversos e maximizar os benefícios terapêuticos. Além disso, abre caminho para o desenvolvimento de formulações mais eficazes que possam melhorar a qualidade de vida dos pacientes ao proporcionar tratamentos mais eficazes e seguros para condições dermatológicas diversas.

6. CONCLUSÕES

As formulações em creme de dipropionato de betametasona demonstraram maior absorção em comparação com pomadas, especialmente quando um hidratante foi aplicado previamente, mantendo a quantidade no estrato córneo. Propiciando dessa forma a absorção do tratamento medicamentoso e do hidratante, conforme recomendado para além de sanar crises, evitar essas. O período de aplicação do corticosteroide de escolha por 12 horas resultou em um maior quantitativo de fármaco no estrato córneo em comparação a permeação de 6 horas, possibilitando maior absorção do fármaco que tem como objetivo tratar a condição inflamatória no menor período de tempo possível a fim de evitar efeitos adversos da aplicação prolongada. São necessários mais estudos quanto a possível influência da ordem de aplicação de produtos influenciarem significativamente a quantidade de medicamento que penetram a derme e a profundidade de alcance dos fármacos de acordo com a forma farmacêutica em que foi incorporado. Tal desenvolvimento científico pode permitir a adequação de terapias medicamentosas e proporcionar maior eficiência ao tratamento de doenças, principalmente para quadros tópicos.

7. Referências bibliográfica

ACHÉ. **Bula Candicort**. Disponível em: <https://www.ache.com.br/wp-content/uploads/application/pdf/bula-paciente-candicort-creme.pdf>. Acesso em: 3 jul. 2024.

Antunes, A. A., Solé, D., Carvalho, V. O., Bau, A. E. K., Kuschnir, F. C., Mallozi, M. C., Markus, J. R., Silva, M. G. N. E., Pires, M. C., Mello, M. E. E. A., Rosário Filho, N. A., Sarinho, E. S. C., Chong-Neto, H. J., Rubini, N. P. M., & Silva, L. R. (2017). Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 1(2). <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170019>

Araujo, A. O., Do Vale, T. C. B. R., Gomes, D. R. de A., Ribeiro, E. C. F., Bringel, G. L., Álvares, R. F., Dos Santos, L. C., Da Costa, G. M. M., Muller, F. da P. R., Muniz, P. H. R., Valadão, M. C. F., Caldas, M. M., Moraes, L. M., Oliveira, S. M. dos S., & Aguiar, F. R. R. de A. (2023). Abordagens da dermatite atópica no âmbito dermatológico atual. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(6), 27598–27616. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-084>

Camila, O. :, & Cardoso, O. (n.d.). Universidade de Brasília Faculdade de Ciências da Saúde Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas Nanoemulsão de gelificação in situ contendo cloridrato de moxifloxacino e betametasona para uso tópico no pós-operatório de cirurgias oculares.

Camilion, J. V, Khanna, S., Anasseri, S., Laney, C., & Mayrovitz, H. N. (2022). Physiological, Pathological, and Circadian Factors Impacting Skin Hydration. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.27666>

Carvalho, V. O., Solé, D., Antunes, A. A., Bau, A. E. K., Kuschnir, F. C., Mallozi, M. C., Markus, J. R., Silva, M. G. N. E., Pires, M. C., Mello, M. E. E. A., Rosário Filho, N. A., Sarinho, E. S. C., Chong-Neto, H. J., Silva, L. R., & Rubini, N. P. M. (2017). Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. *Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia*, 1(2). <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170020>

Catherine MacK Correa, M., & Nebus, J. (2012). Management of patients with atopic dermatitis: The role of emollient therapy. In *Dermatology Research and Practice* (Vol. 2012). <https://doi.org/10.1155/2012/836931>

Czarnowicki, T., He, H., Krueger, J. G., & Guttman-Yassky, E. (2019). Atopic dermatitis endotypes and implications for targeted therapeutics. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 143, Issue 1, pp. 1–11). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.10.032>

Eichenfield, L. F., Tom, W. L., Chamlin, S. L., Feldman, S. R., Hanifin, J. M., Simpson, E. L., Berger, T. G., Bergman, J. N., Cohen, D. E., Cooper, K. D., Cordero, K. M., Davis, D. M., Krol, A., Margolis, D. J., Paller, A. S., Schwarzenberger, K., Silverman, R. A., Williams, H. C., Elmetts, C. A., Sidbury, R. (2014). Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: Section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis Work Group. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 70(2), 338–351. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.10.010>

Elias, P. M., & Wakefield, J. S. (2014). Mechanisms of abnormal lamellar body secretion and the dysfunctional skin barrier in patients with atopic dermatitis. In *Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 134, Issue 4, pp. 781-791.e1). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.05.048>

EMS. **Bula dipropionato de betametasona.** Disponível em: https://www.ems.com.br/arquivos/produtos/bulas/bula_dipropionato_de_betametasona_10470_1236.pdf. Acesso em: 3 jul. 2024.

Gentile, L. L., & Cecatto, A. P. (2023). Creme hidratante com extrato de calêndula: os benefícios da calêndula para a pele. *Brazilian Journal of Health Review*, 6(6), 32022–32042. <https://doi.org/10.34119/bjhrv6n6-421>

Illi, S., Von Mutius, E., Lau, S., Nickel, R., Grüber, C., Niggemann, B., Wahn, U., Wahn, V., Groeger, M., Zepp, F., Bieber, I., Forster, J., Tacke, U., Bauer, C. P., & Bergmann, R. (2004). The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 113(5), 925–931. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.778>

Katayama, I., Aihara, M., Ohya, Y., Saeki, H., Shimojo, N., Shoji, S., Taniguchi, M., & Yamada, H. (2017). Japanese guidelines for atopic dermatitis 2017. *Allergology International*, 66(2), 230–247. <https://doi.org/10.1016/J.ALIT.2016.12.003>

Lúcia, A., Milan, K., Milão, D., Souto, A. A., Weber, T., Corte, F., & Corte, T. W. F. (2007). Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia. In *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 43).

Morais, G. G., Santos, O. D. H., Masson, D. S., Oliveira, W. P., & Rocha Filho, P. A. (2005). Development of O/W emulsions with annatto oil (*Bixa orellana*) containing liquid crystal. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 26(5), 591–596. <https://doi.org/10.1081/DIS-200057647>

Patrizi, A., Raone, B., & Ravaioli, G. M. (2015). Management of atopic dermatitis: Safety and efficacy of phototherapy. In *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology* (Vol. 8, pp. 511–520). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/CCID.S87987>

HISTOLOGIA INTERATIVA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS. Pele e anexos. Disponível em: <https://www.unifal-mg.edu.br/histologiainterativa/pele-e-anexos/>. Acesso em: 2 jul. 2024.

Rawlings, A. V., & Matts, P. J. (2005). Stratum Corneum Moisturization at the Molecular Level: An Update in Relation to the Dry Skin Cycle. *Journal of Investigative Dermatology*, 124(6), 1099–1110. <https://doi.org/10.1111/J.1523-1747.2005.23726.X>

Rios, A. R., Miranda, B. A. de, Pereira, G. R., Costa, H. B., Costa, I. L. B., Cesconetto, J., Rebouças, L. C., Dias, L. G. da F., Scussulim, M. C. A. D., & Gandra, M. F. (2021). Dermatite atópica: um olhar sobre os tratamentos atuais. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 13(6), e7595. <https://doi.org/10.25248/reas.e7595.2021>

Rosário, M. S. do, Gauto, M. I. R., Silva, A. C. L. N., Sales, J. S., Pereira, F. dos S., Santos, E. P. dos, Júnior, E. R., & Costa, M. C. P. (2021). Estudo de estabilidade de emulsão cosmética com potencial de creme hidratante para o tratamento da xerose cutânea utilizando o óleo de babaçu (*orbignya phalerata martius*) / study of stability of cosmetic emulsion with potential of hydrating cream for the treatment of cutaneous xerosis using babassu oil (*orbignya phalerata martius*). *Brazilian Journal of Development*, 7(3), 29552–29570. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n3-596>

Rubel, D., Thirumoorthy, T., Soebaryo, R. W., Weng, S. C. K., Gabriel, T. M., Villafuerte, L. L., Chu, C. Y., Dhar, S., Parikh, D., Wong, L. C., & Lo, K. K. (2013). Consensus guidelines for the management of atopic dermatitis: An Asia-Pacific perspective. *Journal of Dermatology*, 40(3), 160–171. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.12065>

Sala-Cunill, A., Lazaro, M., Herráez, L., Quiñones, M. D., Moro-Moro, M., & Sanchez, I. (2018). Basic skin care and topical therapies for atopic dermatitis: Essential approaches and beyond. In *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology* (Vol. 28, Issue 6, pp. 379–391). ESMON Publicidad S.A. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0293>

Santos, M. L. P. dos, Cunha, R. C. de S., Guedes, D. N., Albuquerque, K. L. G. D. de, Correia, N. de A., & Costa, K. V. M. C. da. (2021). Avaliação da hidratação e oleosidade cutânea superficial em crianças / evaluation of hydration and surface cutaneous oil in children. *Brazilian Journal of Development*, 7(1), 10243–10254. <https://doi.org/10.34117/bjdv7n1-694>

Siegfried, E. C., Jaworski, J. C., Kaiser, J. D., & Hebert, A. A. (2016). Systematic review of published trials: Long-term safety of topical corticosteroids and topical calcineurin inhibitors in pediatric patients with atopic dermatitis. *BMC Pediatrics*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0607-9>

Silva, J.A.; Apolinário, A.C.; Souza, M.S.R., Damasceno, B.P.G.L., Medeiros, A.C.D. (2010). Administração cutânea de fármacos: desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 31(3), 125-131, ISSN 1808-4532

Souza, B. dos S., Almeida, V. de O., Andrade, J. N., & Kotwiski, F. O. (2023). Desenvolvimento e estudo da estabilidade de creme hidratante à base de azeite de dendê (*Elaeis guineensis*). *Research, Society and Development*, 12(8), e9412842837. <https://doi.org/10.33448/rsd-v12i8.42837>

Yang, G., Seok, J. K., Kang, H. C., Cho, Y. Y., Lee, H. S., & Lee, J. Y. (2020). Skin barrier abnormalities and immune dysfunction in atopic dermatitis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21082867>

