

4.03.01 - Farmácia / Farmacotecnia

ESMALTE ANTI-INFLAMATÓRIO PARA O TRATAMENTO DE AFECÇÕES CAUSADAS POR PERFURAÇÕES ESTÉTICAS

Ludmila A. G. Pinho¹, Ana Luiza Lima², Ricardo N. Marreto³, Taís Gratieri⁴, Guilherme M. Gelfuso⁴, Marcílio Sérgio Cunha-filho^{5*}

1. Estudante de doutorado da Universidade de Brasília - UnB
 2. Estudante de graduação em farmácia da UnB
 3. Professor da Universidade Federal de Goiás – UFG - Departamento de Farmácia
 4. Professor da UnB - Departamento de Farmácia
- *Orientador

Resumo

Perfurações estéticas estão frequentemente associadas a complicações e o tratamento destas requer a remoção do adorno, causando geralmente o fechamento do orifício. Nesse sentido, o objetivo desse trabalho foi desenvolver um filme polimérico anti-inflamatório para ser aplicado no acessório de adorno formando uma película da qual o fármaco é liberado. Para isso, três diferentes promotores de permeação foram combinados em um desenho de mistura com um fármaco modelo (naringenina) e um polímero formador de filme (álcool polivinílico). Os esmaltes foram caracterizados por testes físico-químicos e de permeação. Todos os componentes apresentam compatibilidade. Propilenoglicol e ácido oleico sozinhos não melhoraram permeação do fármaco; porém, quando combinados com limoneno, apresentaram efeito sinérgico sem aumentar o fármaco recuperado no meio receptor. Assim, o esmalte desenvolvido em composição otimizada mostrou-se um veículo promissor para tratamento tópico de afecções causadas pelo uso de adornos.

Palavras-chave: tratamento tópico, *quality-by-design*, filme polimérico

Apoio financeiro: Os autores agradecem às agências de fomento brasileiras FAP-DF (Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal), CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo apoio financeiro.

Introdução

Piercings e brincos são uma das formas mais populares de modificação corporal [1,2], no entanto, 35% das pessoas que os usam apresentam uma ou mais complicações, como alergia e infecção [3]. O tratamento dessas geralmente requer a retirada do adorno, o que leva à cicatrização, fechando a perfuração feita para encaixá-lo. Esse tratamento geralmente é feito com antibióticos, corticóides e anti-inflamatórios [4].

Uma vez que uma causa comum de complicação se deve à alergia de contato causada pelo Níquel, o uso de um revestimento físico pode ser uma alternativa para evitá-las [5]; inclusive, patente já registrada indica a possibilidade de revestir joias para prevenir e aliviar a irritação da pele [6]. Além disso, peças de joalheria podem ser utilizadas como dispositivos para aplicação transdérmica de fármacos, aumentando a adesão ao tratamento e as chances de sucesso da terapia [7].

Como a perfuração estética mais comum é na orelha, o estudo se concentrou nessa parte do corpo. A orelha é uma estrutura cartilaginosa elástica coberta por uma fina camada de pele em ambos os lados, exceto no lóbulo da orelha que não possui cartilagem. O lóbulo da orelha é uma pequena porção de tecido mole [8,9].

Este trabalho tem como objetivo desenvolver um esmalte farmacêutico que forme uma película ao redor de brincos para tratar as afecções causadas pela perfuração. Esse medicamento pode ser aplicado em brincos de diversos formatos e por ser produzido com polímero hidrofílico, é de fácil remoção em água, preservando o acessório utilizado como veículo. O esmalte proposto terá um polímero formador de filme, o álcool polivinílico (PVA), utilizado para formulações tópicas e transdérmicas [10]. Como fármaco modelo, a naringenina (NAR) foi escolhida devido à sua atividade anti-inflamatória, Log P de 2,4, baixo peso molecular e biodisponibilidade oral, o que a tornam uma boa candidata para permeação cutânea [11]. A fim de melhorar a permeação da pele, três promotores de permeação foram escolhidos: limoneno (LIM), propilenoglicol (PG) e ácido oleico (AO). Como os promotores de permeação podem ter um efeito sinérgico quando associados, uma abordagem de desenho de mistura foi usada para avaliar as características químicas, físicas e de permeação dos esmaltes.

Metodologia

Os esmaltes foram preparados dissolvendo 10% (p/v) de PVA em etanol (70%) sob agitação magnética a 50°C por 10 min. Em seguida, foram adicionados 2% (p/v) de NAR e 5% dos promotores de permeação, seguindo um projeto de mistura de simplex centroide sem restrições (Tabela 1). O esmalte foi mantido sob agitação magnética a 50°C por mais 10 min.

As respostas obtidas para viscosidade, análise térmica, tempo de secagem, liberação do fármaco e permeação foram analisadas utilizando o software Design Expert 11.0. Os possíveis modelos matemáticos foram examinados usando ANOVA *one way*. O modelo de melhor ajuste foi selecionado para cada resposta com base

nos valores de p , e as equações preditivas contendo apenas termos significativos foram construídas a partir da análise de regressão múltipla.

Avaliou-se a viscosidade por meio de um viscosímetro digital MVD8 usando o eixo L1 com o adaptador de amostra menor: rotação de 30 rpm e viscosidade máxima fixada em 200 mPa.s. As análises termogravimétricas foram realizadas em um DTG-60H em cadinhos de platina sob fluxo de nitrogênio de 50 mL min⁻¹ a uma taxa de aquecimento de 10 °C min⁻¹ de 25 a 500 °C. O tempo de secagem foi realizado depositando uma amostra do esmalte (pesando em torno de 0,1 g) em uma placa de vidro com o auxílio de um pincel e mantido em equilíbrio em uma balança de umidade de infravermelho MOC63u operando a uma temperatura de equilíbrio de 50 °C até atingir uma variação de massa inferior a 0,01% m/m por 30 s (adaptado de [13]).

Ademais, os filmes secos de cada formulação foram analisados por FTIR em um espectrômetro Varian 640 FTIR usando um acessório de imagem ATR. Os espectros foram registrados entre 4.000 e 650 cm⁻¹ em uma resolução óptica de 4 cm⁻¹.

Determinou-se o perfil de liberação da NAR *in vitro* usando células de difusão do tipo Franz modificadas usando Tween 80 (Polissorbato) 1% no meio receptor e os meios receptores e doadores foram separados por um tubo de diálise. A cinética de liberação foi realizada pela determinação de NAR no meio da solução receptora por 24 h, de acordo com o método espectrofotométrico. Calculou-se a área sob a curva (AUC) e a análise estatística foi realizada usando GraphPad Prism 7. Todos os resultados mostraram comportamento paramétrico e foram comparados por ANOVA seguida de pós-teste de Tukey.

Realizaram-se experimentos de permeação *in vitro* também em células de difusão de Franz montadas com pele de orelha de suíno. As células foram mantidas a uma temperatura de 37 ± 2°C sob agitação magnética por um período de 12 h (n = 5 para cada formulação). Ao final dos experimentos, cada fragmento da pele foi separado e colocados em recipientes de vidro com 5 mL de metanol e deixados sob agitação por 24 h. As alíquotas resultantes foram filtradas com 0,45 µm, e a quantidade de NAR recuperada foi quantificada através de método HPLC. Realizou-se a análise estatística para cada camada de pele usando GraphPad Prism 7.

Resultados e Discussão

As características físicas dos sistemas estão descritas na Tabela 1. Os esmaltes com AO tiveram menor tempo de secagem. Além disso, esse promotor de permeação também foi associado à menor viscosidade. Embora AO tenha uma viscosidade mais alta (57 ± 0,2 mPa.s) que LIM (que é um líquido de fluxo livre), a baixa viscosidade de F3 pode estar associada à presença de bolhas no filme que podem ser vistas na microscopia eletrônica. Embora todos os promotores sejam solúveis em etanol, o AO é um ácido graxo com uma conformação cis da dupla ligação, o que favorece a condensação do AO consigo mesmo em vez de uma distribuição homogênea. Essa característica que também está associada ao seu mecanismo de aumento da penetração na pele pode explicar o grande número de bolhas formadas no filme seco. O tempo de secagem de esmaltes convencionais é geralmente em torno de 2 min [16]; no entanto, para as formulações aqui propostas, que se destinam a ser colocadas no adorno, o tempo de secagem de cerca de 10 min parece adequado. As formulações foram desenvolvidas de forma a utilizar a menor quantidade de solvente orgânico que garanta a solubilidade do excipiente e do fármaco, melhorando o impacto ambiental e reduzindo assim o resíduo de solvente que muitas vezes está associado à coceira tópica e outros desconfortos do paciente [17]. O teor de fármaco de todas as amostras foi próximo a 100% demonstrando a estabilidade do fármaco.

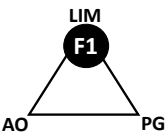
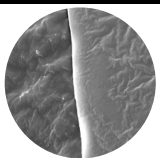
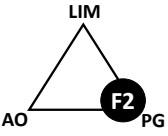
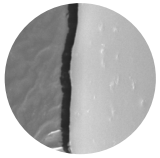
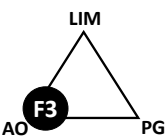
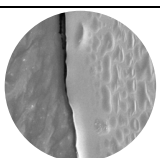
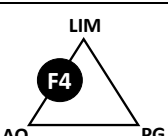
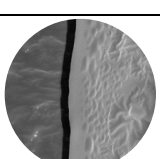
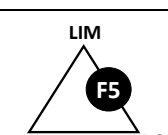
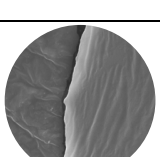
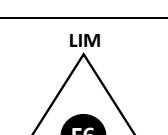
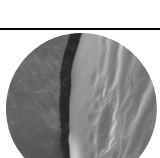
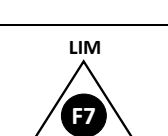
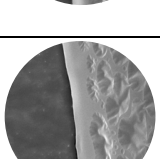
As análises de FTIR demonstraram manutenção de todas as bandas características do fármaco, apenas com mudança no grau de intensidade. Além disso, as análises térmicas dos filmes secos e antes da secagem demonstraram manutenção da estabilidade do sistema. A NAR é um fármaco termicamente estável com um pico de degradação inicial variando de 207°C a 372°C com perda de peso de 57,8%. Após a remoção do solvente, os filmes continham cerca de 58,9% de PVA, 11,8% de NAR e 29,4% de intensificadores de permeação, de modo que o padrão de degradação é compatível com a decomposição dos compostos individuais dos filmes.

Para a análise dos filmes frescos, definiu-se a temperatura de degradação inicial como a temperatura de degradação após toda a secagem do solvente (perda de massa de 83%). Embora existam diferenças entre os sistemas, ela está associada à sua composição e não foram encontrados indícios de incompatibilidade. LIM parece ser o termo que contribui para diminuir a temperatura de degradação, e é um componente que possui uma única fase de degradação começando em 43°C e terminando em 183°C. Em comparação, o ácido oleico tem degradação entre 168°C e 310°C e o propilenoglicol entre 64°C e 211°C. As curvas de TGA completas portanto não indicam incompatibilidade entre os componentes e parecem ser a soma dos componentes individuais.

Na liberação do fármaco *in vitro*, as formulações não diferiram entre si, uma vez que os promotores de permeação atuam em diferentes mecanismos no estrato córneo da pele, como interação com lipídios intercelulares levando à ruptura organizacional ou interação com as proteínas dos corneócitos e desnaturação da queratina e não atuam controlando a liberação do fármaco [18]. No entanto, uma vez que podem atuar como surfactantes no meio receptor, o perfil de F6 e F7 diferem do controle sem promotores de penetração (C2) e todos os sistemas diferem da solução NAR (C1).

Para os estudos de permeação *in vitro* (Figura 1), a quantidade de fármaco na solução receptora para C2 e todas as formulações ficaram abaixo do limite de quantificação do método (0,32 µg mL⁻¹) e nenhum fármaco foi detectado para a solução receptora de C1. Nas camadas da pele, LIM em associação com PG (F5) e AO (F4) tiveram maior recuperação do fármaco na pele remanescente e em todas as camadas da pele, respectivamente. No entanto, não foi encontrada nenhuma resposta sinérgica para a combinação potenciadora dos três compostos.

Tabela 1. Composição dos sistemas e características físicas. LIM: limoneno, PG: propilenoglicol; AO: ácido oleico.

Esmalte	Promotor de permeação (%)			Tempo de secagem (min) \pm SD	Viscosidade (mPa.s) \pm SD	Doseamento de NAR (%) \pm SD	Microscopia eletrônica (aumento 2000x)
	LIM	PG	AO				
	5	0	0	8.0 \pm 0.3	139.3 \pm 0.4	104.4 \pm 1.4	
	0	5	0	9.1 \pm 0.7	144.4 \pm 0.2	101.6 \pm 4.8	
	0	0	5	7.9 \pm 0.6	96.0 \pm 0.7	101.9 \pm 3.2	
	2.5	0	2.5	8.3 \pm 0.7	102.2 \pm 0.2	103.8 \pm 1.4	
	2.5	2.5	0	10.5 \pm 0.8	123.4 \pm 0.7	104.3 \pm 2.5	
	0	2.5	2.5	7.9 \pm 0.4	124.6 \pm 0.7	99.85 \pm 5.1	
	1.66	1.66	1.66	8.4 \pm 0.3	99.6 \pm 0.2	104.7 \pm 3.6	

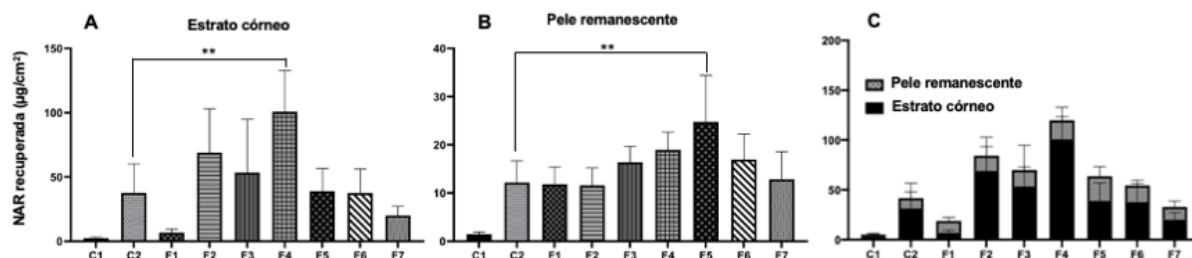


Figura 1. Quantificação de naringenina (NAR) em estudos de permeação *in vitro* (A) NAR recuperada no estrato córneo (** $p < 0,01$), (B) NAR recuperada da pele remanescente (** $p < 0,01$) (C) Soma de NAR recuperada em todas as camadas da pele. Os resultados foram obtidos após 12h de tratamento com NAR com esmaltes com promotores de permeação (F1 – F7) em comparação com solução de NAR a 2% em etanol 70% (C1) e um esmalte de NAR sem promotores de permeação (C2).

Conclusões

Este estudo mostrou a viabilidade da utilização de esmaltes como revestimento de adornos para tratar complicações causadas por perfuração estética sem a necessidade de remoção de brinco ou *piercing*, evitando assim o fechamento do orifício. Além disso, esse esmalte é versátil e pode ser utilizado em joias de diversos formatos, e o polímero hidrossolúvel PVA é facilmente removido com água, garantindo a integridade do adorno utilizado como veículo. Os esmaltes apresentaram compatibilidade entre os compostos e características físico-químicas adequadas. A liberação do fármaco foi independente do promotor de permeação usado. Os estudos de permeação *in vitro*, por outro lado, mostraram um efeito sinérgico entre LIM e PG ou AO, aumentando a permeação tópica sem aumentar a quantidade de fármaco no meio receptor, evidenciando a adequação do sistema proposto para tratar afecções causadas por perfurações estéticas.

Referências bibliográficas

- [1] Kluger N, Misery L, Seitè S, Taieb C. Body piercing: A national survey in France. *Dermatology* 2018;235:71–8. <https://doi.org/10.1159/000494350>.
- [2] van Hoover C, Rademayer CA, Farley CL. Body Piercing: Motivations and Implications for Health. *Journal of Midwifery and Women's Health* 2017;62:521–30. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12630>.
- [3] Parekh J, Kokotos F. Ear piercing. *Pediatrics in Review* 2019;40:49–50. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0218>.
- [4] Preslar D, Borger J. Body piercing. 2019;21:16–7. <https://doi.org/10.2165/11593220-000000000-00000>.
- [5] Scheman A, Jacob S, Zirwas M, Warshaw E, Nedorost S, Katta R, et al. Contact Allergy: Alternatives for the 2007 North American Contact Dermatitis Group (NACDG) Standard Screening Tray. *Disease-a-Month* 2008;54:7–156. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2007.10.002>.
- [6] Studin J, Giuliano R. Coated jewelry articles to reduce skin irritation. US 2007/0292468, 2007.
- [7] Mofidfar M, O'Farrell L, Prausnitz MR. Pharmaceutical jewelry: Earring patch for transdermal delivery of contraceptive hormone. *Journal of Controlled Release* 2019;301:140–5. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2019.03.011>.
- [8] Colombo LR da C, Guimarães PMS, Motta IA, Cunha MTR da, Silva Neto MP. Rejuvenescimento de lóbulo de orelha: descrição da técnica e indicações. *Revista Brasileira de Cirurgia Plástica* 2013;28:289–93. <https://doi.org/10.1590/s1983-51752013000200020>.
- [9] Cherie Scanlon. Rejuvenation of the ears: anatomy, assessment and guidance for injection. *Journal of Aesthetic Nursing* 2016;1:8–14.
- [10] Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. vol. 6th. 2009. <https://doi.org/10.1080/09602011003593423>.
- [11] Tsai MJ, Huang Y bin, Fang JW, Fu YS, Wu PC. Preparation and evaluation of submicron-carriers for naringenin topical application. *International Journal of Pharmaceutics* 2015;481. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.01.034>.
- [12] Pinho LAG, Souza SG, Marreto RN, Sa-Barreto LL, Gratieri T, Gelfuso GM, et al. Dissolution enhancement in cocoa extract, combining hydrophilic polymers through hot-melt extrusion. *Pharmaceutics* 2018;10. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030135>.
- [13] Lima AL, Pinho LAG, Chaker JA, Sa-Barreto LL, Marreto RN, Gratieri T, et al. Hot-Melt Extrusion as an Advantageous Technology to Obtain Effervescent Drug Products. *Pharmaceutics* 2020;12:779. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12080779>.
- [14] Tambe S, Jain D, Amin P. Simultaneous determination of dorzolamide and timolol by first-order derivative UV spectroscopy in simulated biological fluid for *in vitro* drug release testing. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2021;255. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2021.119682>.
- [15] Pereira MN, Matos BN, Gratieri T, Cunha-Filho M, Gelfuso GM. Development and validation of a simple chromatographic method for simultaneous determination of clindamycin phosphate and rifampicin in skin permeation studies. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 2018;159:331–40. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.007>.
- [16] Cunha-Filho M, Simões DF, Pires FQ, Rocha JL, Freire DO, Silva ICR, et al. The utility of thermal analysis in the preformulation and development of an antifungal nail lacquer containing thymol. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* 2020. <https://doi.org/10.1007/s10973-020-09984-2>.
- [17] Kircik LH. Importance of Vehicles in Topical Treatment of Fungal Infections. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery* 2016;33. <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2016.02.006>.
- [18] Abd E, Benson HAE, Mohammed YH, Roberts MS, Grice JE. Permeation Mechanism of Caffeine and Naproxen through *in vitro* Human Epidermis: Effect of Vehicles and Penetration Enhancers. *Skin Pharmacology and Physiology* 2019;32:132–41. <https://doi.org/10.1159/000497225>.