



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISILOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

ESTUDO COMPARATIVO DO EFEITO ANTIINFLAMATÓRIO DO
DICLOFENACO DE POTÁSSIO E DA HIDROCORTISONA
NO ERITEMA SOLAR

JOSINEIRE MELO COSTA SALLUM

Fortaleza

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA

**ESTUDO COMPARATIVO DO POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO DO
DICLOFENACO DE POTÁSSIO E DA HIDROCORTISONA
NO ERITEMA SOLAR**

JOSINEIRE MELO COSTA SALLUM

*Dissertação submetida à coordenação do
Programa de Pós-Graduação em
Farmacologia, do Departamento de Fisiologia e
Farmacologia da Faculdade de Medicina da
Universidade Federal do Ceará, como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre em
Farmacologia Clínica*

Orientador: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes

Fortaleza
2007

JOSINEIRE MELO COSTA SALLUM

**ESTUDO COMPARATIVO DO POTENCIAL ANTIINFLAMATÓRIO DO
DICLOFENACO DE POTÁSSIO E DA HIDROCORTISONA
NO ERITEMA SOLAR**

Dissertação aprovada em 31 de agosto de 2007

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes (Orientadora)

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof. Dr. Francisco Vagnaldo Fachine Jamaru

Universidade Federal do Ceará - UFC

Prof^a. Dra. Gisela Costa Camarão

Universidade Federal do Ceará - UFC

DEDICATÓRIA

Dedico esta dissertação a meus filhos queridos Jamile e Rafael que são meu orgulho e razão do meu viver e a Habib, meu marido, pela força, carinho e todo apoio incondicional sempre.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela minha vida repleta de amor e bênçãos.

Aos meus pais (in memoriam) por encherem a minha vida de amor, e por terem sido o alicerce para construção dos meus sonhos.

À minha família pelo carinho, apoio e compreensão.

À minha filha Jamile pela força.

Em especial ao ex Diretor Presidente e Fundador da Agência Nacional de Vigilância Sanitária- Anvisa, Gonzalo Vecina Neto pela valorização do conhecimento e o importante papel na educação, me possibilitando assim a realização desse Mestrado.

Agradeço de coração ao amigo Samuel Guerra Filho, ao Dr. André Verganini, pelo apoio incondicional na realização desse estudo.

A M^a Fernanda e toda a equipe da Allergisa que me receberam de braços abertos para a realização deste ensaio clínico.

Particularmente, a Prof^a. Maria Elisabete, minha orientadora, e responsável em grande parte por ter despertado em mim o conhecimento da Farmacologia Clínica, motivando-me assim a querer aprender muito mais e ter conseguido realizar esse mestrado.

A todos os professores do curso sem exceção, pela atenção, empenho e dedicação nas aulas, em especial ao Prof. Odorico Moraes e ao Prof. Frota.

A Prof^a. Gisela com carinho por todo o apoio e atenção na reta final.

A todos da UNIFAC e aos colegas de turma, amigos que sempre nos acolheram com carinho durante os 15 dias fora de casa.

Especialmente aos meus queridos amigos Carlos Alberto (Beto) e Silas pelo incentivo, e pela oportunidade para o meu crescimento profissional.

Principalmente a minha equipe e amigos da Gerência Geral de Cosméticos pelo apoio, compreensão, carinho e que tão bem souberam tocar a GGCOS enquanto estive em aula e precisei, a minha gratidão.

A FINEP, MCT, MS, FUNCAP, CNPq, CAPES e Instituto Claude Bernard (InCB), pelo incentivo no desenvolvimento da pesquisa nacional.

Agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram e tiveram papel importante na realização deste sonho.

RESUMO

RESUMO

Estudo Comparativo do Efeito Antiinflamatório do Diclofenaco de Dietilamonio e da Hidrocortisona No eritema solar. Josineire Melo Costa Sallum. Orientadora: Profa. Dra. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, Universidade Federal do Ceará, 2005.

Há evidências de que a radiação UV provoca liberação de moléculas mediadoras da inflamação, moléculas estas responsáveis pelo desencadeamento de algumas reações bioquímicas que originam o eritema (L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2005).

O eritema é uma resposta fisiológica muito complexa, composta por inúmeras variáveis que o influencia. Se apresenta com uma coloração avermelhada da pele, desaparecendo à digitopressão. O eritema por rubor, é devido à vasodilatação arterial ativa, com aumento de temperatura, decorrente de um processo inflamatório, no caso a radiação solar. (Sampaio, 2000).

O FPS é definido como a razão entre a quantidade de energia necessária para produzir um grau de eritema mínimo na pele protegida com o filtro solar, e a quantidade de energia que leva ao mesmo grau de eritema na pele não protegida.

Neste estudo clínico, duplo-cego, aleatorizado, comparativo e controlado teve como objetivo avaliar o efeito antiinflamatório dos medicamentos Diclofenaco e da Hidrocortisona no tratamento preventivo e no tratamento curativo de eritema solar em voluntárias sadias e com fotipos de pele I,II e III segundo PATHAK,1983.

Dois grupos de 10 voluntárias cada participaram deste estudo: um grupo para a determinação do efeito antiinflamatório curativo e preventivo do Diclofenaco dietilamônio, e outro grupo, para a determinação do efeito antiinflamatório curativo e preventivo da Hidrocortisona em eritema solar. Foram demarcadas

quatro áreas nas regiões infraescapular de cada voluntária duas para tratamento curativo e controle e duas para o tratamento preventivo e o controle.

Como fonte de irradiação de luz ultravioleta foi utilizado um Simulador de Arco Solar- Multisport.

Para a leitura dos eritemas foi utilizado o Mexameter, equipamento que quantifica a melanina e a hemoglobina.

Palavras-chaves: Eritema solar - Diclofenaco – Hidrocortisona - Ensaio Clínico

ABSTRACT

ABSTRACT

Estudo Comparativo do Potencial Antiinflamatório do Diclofenaco de Potássio e da Hidrocortisona No eritema solar. Josineire Melo Costa Sallum. Advisor: Prof. Dr. Maria Elisabete Amaral de Moraes. Master's Dissertation. Post-Graduate Program in Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, Federal University of Ceara, 2005.

Keywords: Solar Erythema - Diclofenac – Hydrocortisone – Clinical Trial

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

LISTA DE FIGURAS , TABELAS E QUADRO

Figura 1 – Desenho representativo da pele.	4
Figura 2 – O processo de absorção cutânea.	9
Figura 3 – Aspectos chaves da absorção cutânea.	10
Figura 4 – Representação esquemática da ação dos raios UV na pele	15
Figura 5 – Bioquímica do eritema	17
Figura 6 – Formação dos principais mediadores químicos no processo inflamatório	24
Figura 7 – Foto do Simulador de Arco Solar	38
Figura 8 – Foto ilustrativa da demarcação das costas das voluntárias	43
Figura 9 – Foto da área do controle preventivo	55
Figura 10 Foto da área do controle curativo	55
Figura 11- Gráfico da intensidade do eritema no dia zero nos tempos 0, 2, 4, 6 horas no ensaio preventivo.	56
Figura 12. Gráfico da intensidade do eritema em termos percentuais nos tempos 0, 2, 4, 6 horas no dia zero.	57
Figura 13. Gráfico com a variação da intensidade do eritema nos dias 1 à 7 do ensaio preventivo	58
Figura 14. Foto da área do tratamento curativo	60
Figura 15. Gráfico da intensidade do eritema no dia zero nos tempos 0, 2, 4, 6 horas no ensaio curativo.	61
Figura 16. Gráfico da intensidade do eritema em termos percentuais	62
Figura 17. Gráfico com a variação da intensidade do eritema nos dias 1 a 7 do ensaio curativo	63
Figura 18. Quantificação da melanina no dia 7 do tratamento preventivo.	64
Figura 19. Quantificação do eritema na avaliação visual no dia 1.	65
Figura 20. Quantificação da melanina no dia 7 no ensaio curativo.	65

Figura 21. Avaliação visual no dia 1 todo grupo A.	66
Figura 22. Gráfico da intensidade do eritema medido no dia zero nos tempos 0, 2, 4, 6 horas.	71
Figura 23. Gráfico da intensidade do eritema em termos percentuais no dia zero do ensaio preventivo.	73
Figura 24. Gráfico da intensidade do eritema nos dias 1 a 7 ensaio preventivo do grupo B.	74
Figura 25. Gráfico da intensidade do eritema no dia zero no ensaio curativo do grupo B.	76
Figura 26. Gráfico da intensidade do eritema em termos percentuais no dia zero do ensaio curativo.	77
Figura 27. Gráfico da intensidade do eritema nos dias 1 a 7 ensaio curativo do grupo B.	78
Figura 28. Gráfico da quantificação da melanina no dia 7 do grupo B.	80
Figura 29. Intensidade do eritema, avaliação visual dia 1 no tratamento preventivo.	80
Figura 30. Melanina no dia 7 no tratamento curativo do grupo B.	81
Figura 31. Avaliação visual do eritema no dia 1, grupo B do tratamento curativo.	82
Figura 32. Comparação do eritema medido pelo Mexameter no dia zero entre os grupos A e B no tratamento preventivo.	85
Figura 33. Comparação da intensidade do eritema entre os grupos A e B no tratamento curativo.	86
Figura 34. Comparação da intensidade do eritema entre os grupos A e B no tratamento preventivo nos dias de 1 a 7.	87
Figura 35. Comparação da intensidade do eritema entre os grupos A e B no tratamento curativo nos dias de 1 a 7.	88
Figura 36. Melanina no dia 7 no tratamento preventivo dos grupos A e B.	89
Figura 37. Melanina no dia 7 no tratamento curativo dos grupos A e B.	89
Figura 38. Avaliação visual da intensidade do eritema no dia 1 do tratamento preventivo comparando os grupos A e B.	
Figura 39. Avaliação visual da intensidade do eritema no dia 1 do tratamento curativo comparando os grupos A e B.	

Tabela 1–	Absorção Percutânea, caminho percorrido pelo composto para que ocorra sua biodisponibilidade.	12
Tabela 2 –	Medicamentos anti inflamatórios utilizados nos tratamentos preventivo e curativo do eritema solar.	40
Tabela 3 –	Resposta a exposição solar dos diferentes tipos de pele.	42
Tabela 4 –	Energia da radiação das exposições.	47
Tabela 5 –	Avaliação visual do eritema.	49
Quadro 1 .	Fatores que podem implicar na absorção percutânea.	11

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PGs	Prostaglandinas
TXs	TROMBOXANAS
LTs	Leucotrienos
COX	Ciclooxigenase
PGs	Prostaglandinas
AINES	Antiinflamatórios Não Esteroidais
PAF	Fator de Ativação Plaquetária
LO	Lipooxigenase
UV	Ultravioleta
UVA	Ultravioleta A
UVB	Ultravioleta B
UVC	Ultravioleta C
FPS	Fator de Proteção Solar
DME	Dose Mínima Eritematosa
FDA	Food and Drug Administration
Na	Sódio
TP	Tratamento Preventivo
TC	Tratamento Curativo
CP	Controle Preventivo
CC	Controle Curativo
Min.	Minuto
BD	Biodisponibilidade
Med/min	Médias por minuto
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
IE	Intensidade do eritema

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA

AGRADECIMENTOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

I. INTRODUÇÃO

1. A Pele	3
1.1. Permeação Cutânea	7
2. Radiação Ultravioleta	13
2.1. Eritema Solar	16
3. Os Filtros Solares	19
4. Inflamação	21
5. Agentes Antiinflamatórios	27
5.1. Diclofenaco	27
5.2. Hidrocortisona	29
6. Justificativa	31
7. Objetivos	36

II. MATERIAL E MÉTODOS

1. Equipamentos	38
1.1. Fonte de Luz	38
1.2. Mexameter®	39
2. Materiais utilizados	39
3. Antiinflamatórios	39
4. Protocolo Clínico	40
4.1. Delineamento do Estudo	40

4.2. Local de Realização da Pesquisa	40
4.3. Seleção dos Voluntários	41
4.4. Critérios de Inclusão	41
4.5. Critérios de Exclusão	41
5. Etapas do Estudo	42
5.1 Grupo A- Diclofenaco	44
5.1.1. Tratamento e Controle Preventivo	44
5.1.2. Tratamento e Controle Curativo	44
5.2. Grupo B -Hidrocortisona	45
5.2.1 Tratamento e Controle Preventivo	45
5.2.2 Tratamento e Controle Curativo	46
6. Determinação da Dose Mínima Eritematosa (DME)	46
7. Parâmetros de Avaliação do Tratamento	48
7.1. Avaliação Visual dos Eritemas	49
7.2. Acompanhamento Clínico e Dermatológico	49
8. Aspectos Éticos	50
8.1. Comitê de Ética em Pesquisa	50
8.2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	50
9. Análise Estatística	51
III. RESULTADOS E DISCUSSÃO	53
1. Tratamento Preventivo Diclofenaco	54
1.1. Resultados estatísticos Do Produto do Grupo A- Diclofenaco	54
1.1.1. Tratamento Preventivo x controle Preventivo	54
2. Tratamento Curativo Diclofenaco	59
2. 1. Resultados estatísticos do Produto do Grupo A- Diclofenaco	59
2.1.1. Tratamento Curativo x Controle Curativo	59
3. Conclusões dos tratamentos Preventivo e Curativo do Diclofenaco	67
4. Tratamento Preventivo Hidrocortisona	70
4.1. Resultados estatísticos do Produto B – Grupo Hidrocortisona	70
4.1.1. Tratamento Preventivo x Controle Preventivo	70
5. Tratamento Curativo Hidrocortisona	75
5.1. Resultados Estatísticos do Produto B- Grupo Hidrocortisona	75
5.1.1. Tratamento Curativo x Controle Curativo	75
6. Conclusões dos Tratamentos Preventivos e Curativo Hidrocortisona	82

IV. CONCLUSÃO	95
V. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
VI. ANEXOS	100
ANEXO 1 – Entrevista	101
ANEXO 2 - Avaliação Clínico- Dermatológica	102
ANEXO 3 - Instruções às Voluntárias	104
ANEXO 4 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	105

INTRODUÇÃO

I. INTRODUÇÃO

Define-se por eritema a agressão actínica sofrida pela pele pouco pigmentada de forma aguda. O evento se apresenta com a dilatação dos vasos sanguíneos superficiais e, essa dilatação produz enrijecimento da pele e liberação de calor, podendo provocar, ainda, edema que se finaliza em uma queimadura cutânea. Há mais de um século se estuda esta resposta cutânea à radiação ultra violeta. A possibilidade de realização de ensaios “in vivo” utilizando lâmpadas reconhecidas de radiação UV, permitiu determinar a capacidade eritematógena de cada uma faixas do ultravioleta que são as seguintes: a zona C do UV conhecida como radiação germicida, a zona B conhecida como radiação eritematógena e a zona A conhecida como radiação bronzeadora. Em todos os casos, a resposta eritematógena aparece depois de uma demora variável e persiste durante horas ou dias. (L.PONS GIMIER-J.L.PARRA JUEZ,2000) .

O eritema, ou queimadura solar, é uma resposta fisiológica muito complexa, composta por inúmeras variáveis que o influencia. Apresenta-se com uma coloração avermelhada da pele devida à vasodilatação dos vasos sanguíneos da derme, que desaparece à digitopressão; há, também, aumento da temperatura, ambos, decorrentes do processo inflamatório ocasionado pela radiação solar. (Sampaio, 2000). Deve-se atentar, porém, que esta é apenas uma das reações desencadeadas na pele pela radiação ultravioleta. No espectro ultravioleta, o principal responsável é UVB, com migração de leucócitos polimorfonucleares.

O eritema chamado de imediato, que ocorre nas primeiras 6 a 12 horas de exposição ao sol, parece ser bloqueado por antiinflamatórios não esteroidais. Porém, estes agentes antiinflamatórios não podem inibir o eritema tardio, que acontece cerca de 24 horas após exposição ao sol por mecanismos distintos do eritema imediato.

1. A PELE

A pele é o tecido que recobre a superfície do corpo e apresenta-se constituída por duas camadas denominadas epiderme (tecido epitelial de origem

ectodérmica) e derme (tecido conjuntivo de origem mesodérmica). Abaixo e em continuidade com a derme está a hipoderme, que, embora tenha a mesma origem da derme, não faz parte da pele, apenas lhe serve de suporte e proporciona a união com os órgãos e tecidos subjacentes.

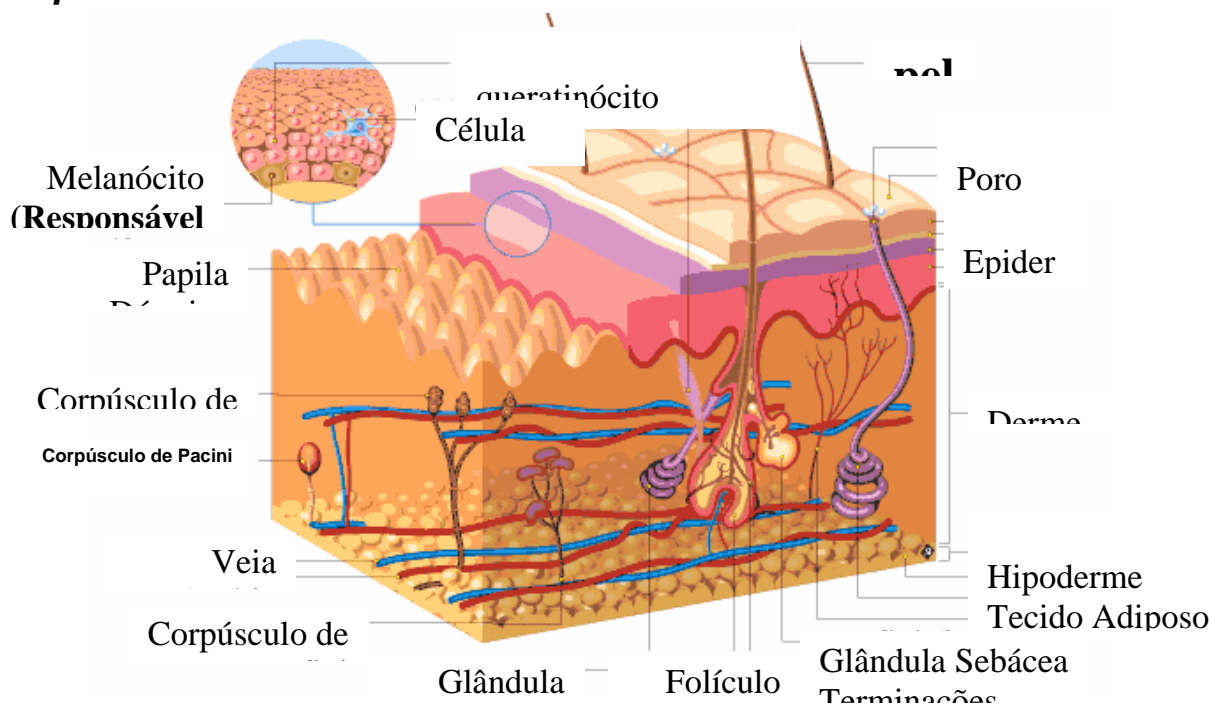
A pele é um dos maiores órgãos presentes no corpo humano e pode chegar a atingir 16% do peso corpóreo. Este tecido apresenta múltiplas funções, entre as quais, deve-se salientar:

- A função de barreira proporcionada pela camada córnea que, revestindo a epiderme, protege o organismo contra a perda de água transepidérmica e contra os impactos físicos e químicos provenientes do ambiente externo;
- Com suas terminações nervosas permanece em comunicação constante com o ambiente criando a interface entre o organismo e o meio externo;
- Por meio de seus vasos, glândulas e tecido adiposo, colabora na termorregulação do corpo;
- Suas glândulas sudoríparas participam da excreção de várias substâncias originadas de processos metabólicos internos;
- Na epiderme, é produzido e acumulado o pigmento responsável pela função protetora contra raios ultravioleta, a melanina;
- Na pele se forma a vitamina D₃, pela ação da radiação ultravioleta do sol, a partir de precursores originados na epiderme;
- Possuindo linfócitos na derme e células apresentadoras de antígeno na epiderme, a pele tem importante papel nas respostas imunitárias do organismo aos alérgenos que entram em contato com ela. (Junqueira e Carneiro, 1995, Cap. 18, pág. 301).

A epiderme (figura 1) é um tecido frágil e delgado que encontra-se abaixo do estrato córneo. Não possui sistema de irrigação sangüínea direta; todos os nutrientes são transportados por ela através de capilaridade. A epiderme é constituída por quatro camadas distintas: estrato córneo, estrato granuloso, estrato espinhoso e o estrato basal.

Sua principal função é atuar como barreira protetora contra o ambiente externo, evitando a entrada de substâncias estranhas ao organismo, ao mesmo tempo retendo o conteúdo interno, principalmente água, eletrólitos e nutrientes. Os principais componentes da epiderme são os queratinócitos, células especializadas existentes nas camadas mais superficiais da pele que servem de proteção às camadas mais internas que, além de produzir queratina, sofrem um processo de estratificação, gerando corneócitos. A epiderme possui ainda outros tipos de células, os melanócitos (células produtoras de melanina, o pigmento responsável pela cor da pele), as células de Merkel e as células de Langerhans e vasos sanguíneos e linfáticos, entre outros componentes (HARRIS, 2003).

Figura 1. Desenho representativo da pele mostrando a epiderme e a derme



Os queratinócitos representam 80% da epiderme, os melanócitos representam 13% e as células de Langerhans que desempenham um papel determinante na imunidade e são descritas como as sentinelas periféricas do sistema imunológico, que detectam os antígenos se situa em torno de 4% (PEYREFITTE, et al., 1998)

A derme é o principal suporte mecânico para a pele e está constantemente nutrida pelo fluxo sanguíneo constituído por densa microvasculatura. É também parcialmente responsável pela termorregulação, pelo suporte da rede vascular

e pela defesa imunológica, em associação com as células de Langerhans da epiderme (HARRIS, 2003).

Os anexos da pele como folículos pilosos, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas originam-se na derme e penetram no estrato córneo.

A hipoderme é o local de armazenamento de gordura; provê a termoregulação do organismo e absorve choques, contribuindo para a firmeza e rigidez da pele.

O estrato córneo, camada mais externa da epiderme consiste em uma delgada e elástica camada, responsável pela impermeabilidade “quase” completa, característica do tecido cutâneo, constituída basicamente por células mortas e delgadas contendo muita queratina. Esta característica confere à pele a função de proteger o organismo junto com outras barreiras biológicas existentes de injúrias externas.

O estrato córneo é resultado da síntese contínua das camadas da pele que estão abaixo dele, um complexo processo que requer a proliferação e diferenciação contínua de queratinócitos. A última diferenciação dos queratinócitos se dá através de profundas alterações, e, estas células vão migrando através das camadas supra basais, resultando na formação de células química e fisicamente resistentes, denominadas corneócitos.

Os corneócitos apresentam quantidades significativas de queratina, importante substância que determina a firmeza e elasticidade características ao estrato córneo, proporcionando considerável estabilidade à estrutura (camada córnea). Paralelamente, lipídios são sintetizados dentro da estrutura lamelar que circunda os corneócitos. Assim temos a estrutura do estrato córneo comparada à de uma parede formada por “tijolos e cimento” composta pelos queratinócitos (tijolos) e por lipídios lamelares (cimento) formando a base física da função de barreira da pele. O lipídio localizado no espaço intercelular tem função determinante na limitação da difusão de compostos através do estrato córneo.

A composição do estrato córneo difere da maioria de outras membranas biológicas no conteúdo de proteínas, água e lipídios; colesterol, ácidos graxos livres de cadeia longa e ceramidas encontram-se presentes neste tecido em razão de 1:1:1. Os lipídios intercelulares são organizados dentro da camada lamelar em camadas paralelas à superfície da membrana. As composições lipídicas da camada e estruturas morfológicas dos lipídios intercelulares são extensamente incomuns, sugerindo que este material pode ter particular papel na impermeabilidade da barreira. As propriedades deste material são consequência do balanço entre as três maiores classes de lipídios e não devem ser atribuídas a um único componente individualmente (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

A síntese da camada córnea é regulada por mecanismos homeostáticos. A cada dia, uma camada do estrato córneo é perdida no processo de descamação da pele e, uma nova camada é sintetizada pelas camadas basais. Cada vez que a função de barreira da pele é comprometida, a razão da síntese de células para a finalização em estrato córneo é aumentada até que o equilíbrio se estabeleça. Sinais específicos associados com a perda da função de barreira medeiam a recuperação da camada córnea.

Fatores ambientais como infecções, substâncias alérgicas, substâncias irritantes, radiação ultravioleta, etc. podem estimular a resposta de proliferação ocasionada pela injúria à barreira da pele. Mecanismo similar pode acontecer de maneira endógena, ou seja, processos patológicos endógenos e/ou desequilíbrios endógenos podem provocar o aceleração na proliferação epidermal e diminuição na função de barreira ocasionando patologias como a psoríase, por exemplo (JUNQUEIRA & CARNEIRO, 2004).

1.1 PERMEAÇÃO CUTÂNEA

O tecido cutâneo tem primordial importância para a sobrevivência do ser humano, uma vez que é responsável pela barreira física que protege o organismo, impedindo a perda de água, bem como a entrada de substâncias provenientes do meio externo que entram em contato com o mesmo. Essas

funções e características observadas no tecido cutâneo são determinadas pela camada mais externa da pele, o estrato córneo.

No entanto, estudos têm demonstrado que existe uma perda de água trans-epidermal significativa após a remoção do estrato córneo pela técnica com “*tape-stripping*” (SCHAEFER, H.; REDELMEIER, T.E. 1996.)

Desta forma, pode-se assumir o fato de que o estrato córneo é fator preponderante para a função de barreira da pele, ou seja, isola o organismo do meio externo, evitando a perda de água e outros componentes através da pele e, conseqüentemente a entrada de substâncias do meio externo. Assim, têm-se buscado cada vez mais, a verificação de como poderia ocorrer a absorção de compostos pela pele, ultrapassando a barreira do estrato córneo.

Existem evidências relevantes que indicam que o caminho primário para absorção percutânea envolve a difusão através dos espaços intercelulares (lipídios) da camada córnea. Os lipídios estão dispostos dentro da lamela paralelamente à superfície da pele, sugerindo que o caminho mais direto para a penetração ocorre pela difusão perpendicular através da mesma.

A passagem de substâncias através da camada córnea pode ser aumentada ou reduzida proposital ou acidentalmente em função do tipo do veículo utilizado na formulação em que a substância está veiculada. Também são fatores relevantes a serem considerados para o aumento ou redução da absorção de produtos pelo estrato córneo, a área e duração da exposição ou, ainda, o estado íntegro ou não da barreira, como em algumas patologias em que a camada córnea perde sua integridade (SCHAEFER, H.; REDELMEIER, T.E., 1996).

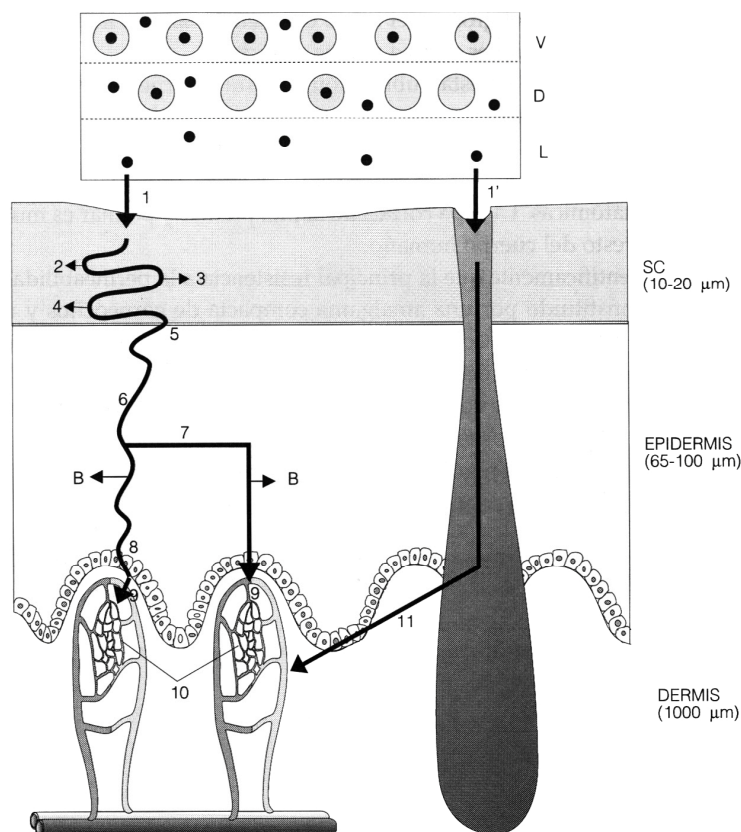
Dentro do processo de absorção percutânea podem ser descritos os seguintes eventos, na ordem cronológica de seus acontecimentos: após a aplicação tópica, o composto é liberado de sua formulação e encontra a superfície da pele; em seguida, é formado um “reservatório” do composto no estrato córneo que penetra por esta camada, e difunde-se dentro da epiderme viável; e, ao final, atinge a circulação sanguínea sistêmica ao alcançar o sistema vascular que se encontra abaixo da derme. Dentro de cada uma dessas etapas, o

composto pode difundir-se menos devido a seu gradiente de concentração que é alterado quando um composto liga-se a compostos específicos ou é metabolizado.

A pele apresenta grande capacidade em metabolizar compostos, sendo este metabolismo influenciado pelo tempo em que o produto permanece retido neste compartimento (reservatório) e pela maior ou menor capacidade das enzimas presentes em interagir com a substância. Este evento tem papel preponderante quando se deseja realizar a administração de pró-farmacos por via tópica.

A descrição do processo de absorção cutânea pode ser ilustrado pelas figuras 2 e 3 mostradas a seguir.

Figura 2. O processo de absorção cutânea



- Agente penetrante
- O. Veículo
- V. Veiculização do penetrante

D. Dissolução do penetrante

L. Liberação do veículo

1. Distribuição da penetrante entre o veículo e a parte mais externa do estrato córneo (SC)

1'. Distribuição através dos folículos

2. Difusão através do estrato córneo (SC)

3. Efeito reservatório do SC

4. Enlace do agente penetrante com componentes do SC

5. Divisão do penetrante entre o estrato córneo(SC) e a epiderme

6. Difusão através da epiderme

7. Possível metabolismo do penetrante

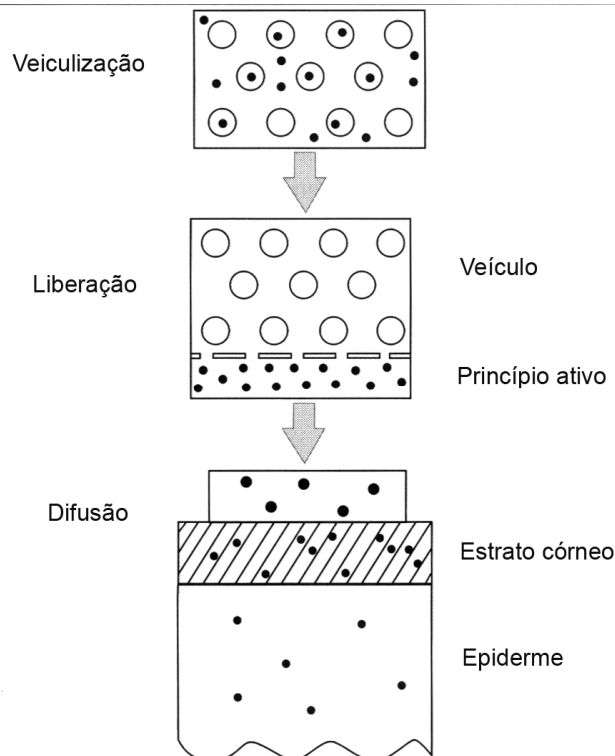
B. "Binding" Ligação do penetrante

8. Divisão do penetrante entre a epiderme e a camada superior da derme

9. Difusão através da derme

10 e 11. Distribuição do penetrante nos vasos capilares (via sistêmica)

Figura 3. Aspectos chave da absorção cutânea



Existem muitos fatores adicionais que tomam papel importante em influenciar a absorção percutânea de substâncias. Em particular, a biodisponibilidade de compostos topicamente aplicados pode ser influenciada pela liberação do

composto da formulação em contato com a superfície da pele, pelas propriedades de barreira do estrato córneo e, pelo metabolismo da pele. (SCHAEFER, H.; REDELMEIER, T.E. , 1996)

De forma geral, a máxima biodisponibilidade de um produto, para que ocorra absorção pela pele, é alcançada com veículos que apresentam máxima solubilização para aquela substância. A evaporação de componentes voláteis do veículo quando aplicados na superfície da pele, também influencia significativamente a difusão de compostos através do estrato córneo.

Não é possível determinar regras gerais que direcionem o impacto quantitativo dos processos descritos acima na biodisponibilidade de todos os compostos e em todas as situações; entretanto, torna-se possível indicar quando esses processos são considerados relevantes demonstrado no quadro 1.

Em síntese, pode-se concentrar nos seguintes fatores moduladores da absorção percutânea:

- a. área e local de aplicação do produto e, tempo de contato com a pele;
- b. uso de componentes que alteram as propriedades de barreira do estrato córneo;
- c. a integridade do tecido;
- d. fatores biológicos diversos: idade, estado de saúde do indivíduo, metabolismo da pele, vascularização, etc;
- e. veículo da formulação: a termodinâmica de difusão para um composto vai depender do veículo utilizado.

A tabela 1 mostra o grau de relevância dos diversos eventos observados quando ocorre a absorção percutânea.

Quadro 1. Fatores que podem implicar na absorção cutânea

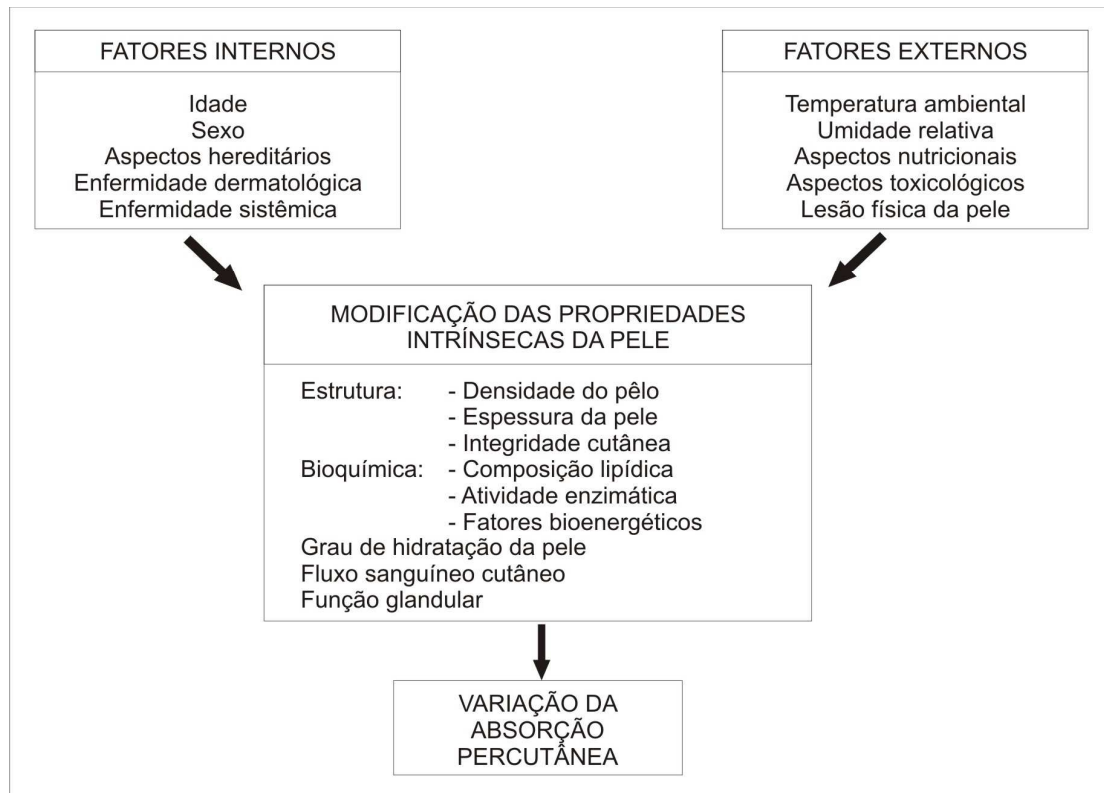


Tabela 1. Absorção Percutânea – Caminho percorrido pelo composto para que ocorra sua biodisponibilidade

Etapas	Processo Envolvido	Grau de importância na biodisponibilidade
1ª. Aplicação do produto na pele	Difusão	++
	Atividade termodinâmica	++
	Evaporação	+
	Precipitação	+/-
2ª Estrato Córneo	Partição	++
	Difusão	+++
	Função de Reservatório	++
	Ligação	+/-
	Metabolismo	-
3ª Epiderme	Difusão	+/-
	Metabolismo	+/-
	Ligação	++
4ª Vasculatura do tecido cutâneo	Reabsorção	+
5ª Tecido abaixo da epiderme (incluindo a derme)	Difusão	+/-
	Metabolismo	+/-
	Ligação	-

Fonte: Schaefer & Redelmeier, 1996

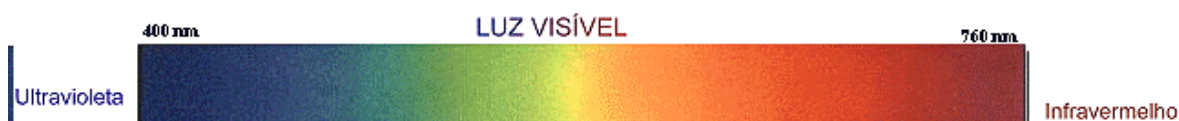
Legenda: (-): absorção possível, em teoria, porém, o processo provavelmente não apresenta relevância significativa; (+/-): processos que apresentam importância direta, mas apenas em número restrito de casos; (+): processo, geralmente, relevante, mas não tão importante quanto os classificados como (++) ou (+++).

Assim, existe relevância significativa em estudar-se e desenvolver sistemas de liberação de fármacos pela via transdérmica, ou seja, aplicação tópica de medicamentos com o objetivo de absorção e ação sistêmica, assim como tratamentos de desordens dermatológicas, em que, simplesmente é necessário que ocorra a penetração do fármaco nas camadas da pele.

2. RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA

Evidencia-se cada vez mais que as doenças que preocupam a humanidade atualmente são resultado direto das interações e mudanças do meio ambiente. Uma dessas interações que tem sido fonte inesgotável para discussões e polêmicas é a exposição à radiação solar.

O espectro eletromagnético da radiação solar é compreendido desde os muito curtos raios cósmicos, até as longas ondas de rádio. As radiações não ionizantes presentes nesse espectro compreendem a radiação ultravioleta (UV), com comprimento de onda entre 100 a 400nm, a luz visível, de 400 a 800nm, e a luz infravermelha, de 800 a 1700nm. Os raios ultravioleta são os principais responsáveis pelos danos do tecido cutâneo, e são divididos em três categorias: UVC (100 - 290nm), UVB (290 - 320nm) e UVA (320 - 400nm) (EPSTEIN, et al., 1990).



A radiação solar afeta diretamente a pele podendo causar inúmeros efeitos prejudiciais a este tecido e ao organismo como um todo. Existem inúmeras evidências para afirmar que o câncer de pele e muitos dos eventos associados ao envelhecimento cutâneo são resultados diretos da exposição à radiação ultravioleta (UV) (ARMSTRONG & KRICKER, 2001; BLACK & RAJAN, 1997). Ainda, dentre os efeitos nocivos da exposição solar a que estamos sujeitos, podemos citar diminuição da resposta imunológica e imunotoxicidade (KATIYAR et al., 2000; MUKHTAR & ELMETS, 1996), aumento do risco de câncer de pele, fotoenvelhecimento, exacerbação de dermatoses fotossensíveis (AFAQ & MUKHTAR, 2001; MURPHY, 2001; WOLF et al., 1993; TAYLOR et al., 1990), danos ao DNA e desequilíbrio do sistema oxidativo natural do organismo (TAIRA et al., 1992).

A luz solar é a maior fonte de exposição à radiação UV humana e afeta virtualmente todo o mundo. A extensão da exposição de um indivíduo, porém, varia e depende amplamente de uma multiplicidade de fatores como vestimenta, ocupação, estilo de vida, envelhecimento, e fatores geográficos como altitude e latitude. Há maior exposição ao UV com latitude decrescente. Quem reside em maiores altitudes está sujeito a uma exposição maior à radiação UV de tal forma que para cada 1000 pés acima do nível de mar, há um aumento de 4% em exposição ao UV.

Os raios UVC não atingem a superfície da Terra em quantidade significativa, pois são filtrados na camada de ozônio (camada que fica a 50 km acima da superfície terrestre). Portanto, ainda não são considerados de risco para a população (AFAQ & MUKHTAR, 2001; EPSTEIN, 1997). Entretanto, com a diminuição progressiva desta camada, entretanto esta radiação pode tornar-se perigosa (Figura 4). Para cada 1% de diminuição do ozônio, haverá um aumento de 2% de radiação UVB que alcançam a superfície da Terra, o que pode acarretar um aumento de 1 a 3% de novos casos de câncer de pele por ano.

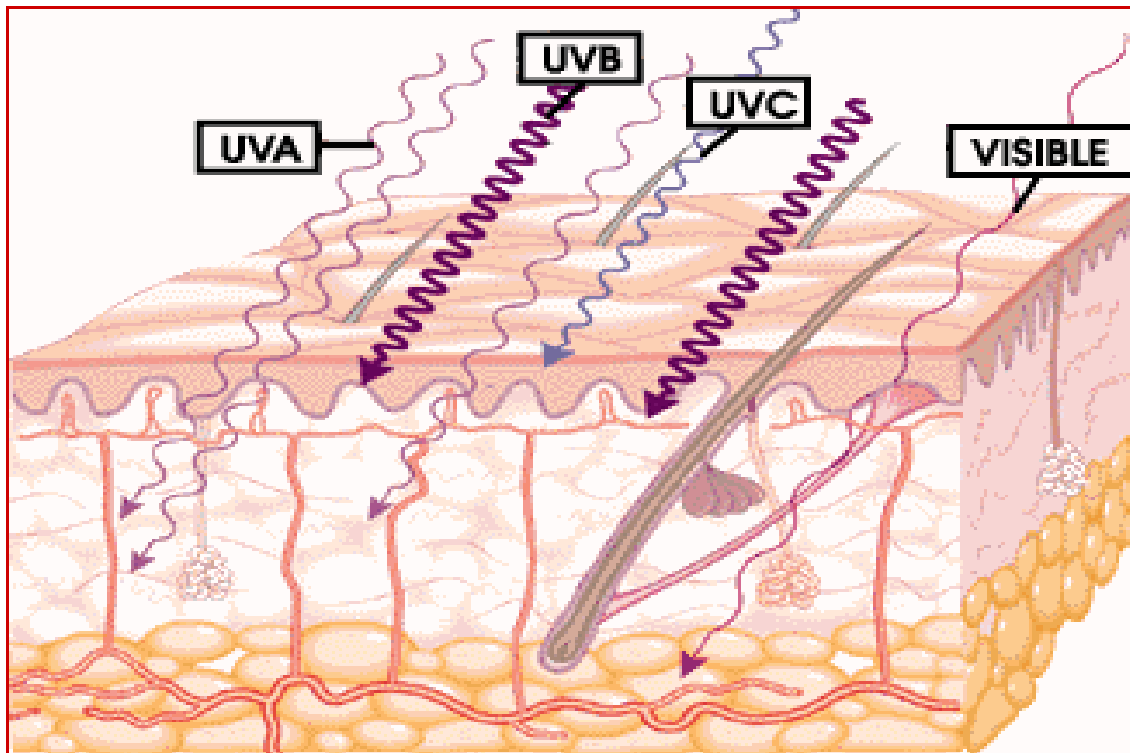
Na realidade parte da radiação UV que incide sobre a epiderme é refletida pelo estrato córneo superficial o qual reduz o número de fótons que podem induzir reações **fotoquímicas dentro dos epitélios. Diversos fatores modificam a proporção da radiação que é absorvida pela pele: a cor da pele e a espessura do estrato córneo são os mais decisivos. (L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).**

Outros fatores que influenciam a exposição ao UV incluem calor, vento, umidade, poluentes, presença de nuvens, neve, estação do tempo, e hora do dia. As consequências desta exposição também são influenciadas por fatores como o grau de pigmentação da pele, ou seja, a quantidade de melanina na pele.

A zona C da radiação UV é conhecida como radiação germicida e se caracteriza por provocar eritema cerca de 3 a 4 horas após a radiação.

Sua máxima intensidade ocorre entre 12 e 24 horas após a exposição e persiste por menos de 48 horas. Esta radiação provoca pigmentação muito escassa e não provoca bolhas. (L.PONS E GIMIER – J.L.PARRA JUEZ, 2000) .

Figura 4. Representação esquemática da ação dos raios ultravioletas sobre a pele.



Fonte: Catálogo Merck, 1996

Os raios UVA podem penetrar na pele até a derme reticular, causando indiretamente algumas alterações biológicas. Os efeitos exatos da radiação UVA na pele estão ainda sendo estudados, porém já é sabido que estes raios estão ligados ao fotoenvelhecimento e indução tumoral (MATSUI & DELEO, 1991). Apesar de os raios UVA serem considerados menos carcinogênicos do que os raios UVB, estes podem atingir de 10 a 100 vezes mais a superfície da Terra do que a radiação UVB (AFAQ & MUKHTAR, 2001; HEBERT, 1983).

A zona A da radiação UV ocupa a maior parte de espectro ultra violeta e possui intensidade constante durante todo o ano. É conhecida como radiação

bronzeadora e provoca o eritema após uma oscilação entre 24 e 48 horas após a exposição, e no máximo após 72 horas. Sua regressão é lenta e só desaparece por completo depois de 7 dias. Em curto prazo produz um bronzeado que desaparece rapidamente. (L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).

Os raios UVB ultrapassam a camada de ozônio, tem sua incidência aumentada no verão, atingem a pele penetrando até a camada basal da epiderme e, induzem na pele uma resposta facilmente observável, o eritema.

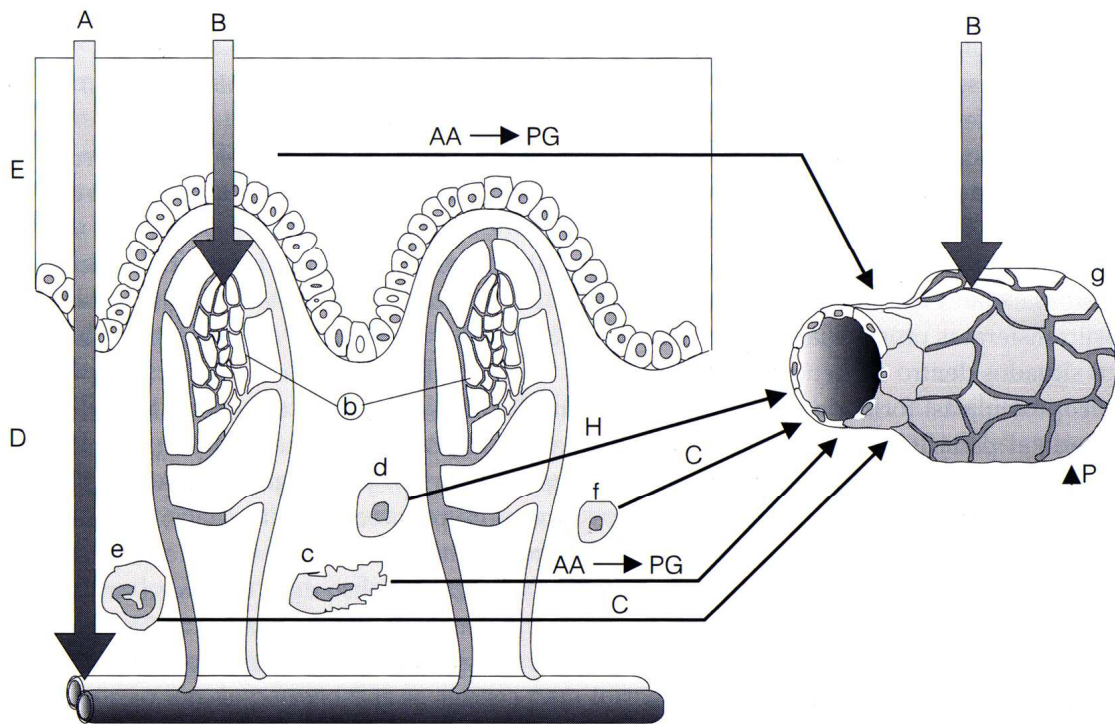
A zona B da radiação UV é conhecida como radiação eritematógena e provoca eritema após 2 horas de exposição. A intensidade máxima ocorre 24 horas depois, e a regressão se inicia após 48 horas. O excesso dessa radiação provoca o aparecimento de bolhas, e quando o eritema desaparece, é possível se observar uma clara pigmentação cutânea. (L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).

Para a exposição ocorrida com os três tipos de radiação ultravioleta, observa-se a resposta eritematógena em um tempo variável que persiste por horas e, até mesmo, dias.

O eritema é uma resposta fisiológica muito complexa, composta por inúmeras variáveis que o influencia. Deve-se atentar, porém, que esta é apenas uma das reações desencadeadas na pele pela radiação ultravioleta. No espectro ultravioleta, o principal responsável é UVB, com migração de leucócitos polimorfonucleares.

Há evidências de que a radiação UV provoca liberação de moléculas mediadoras da inflamação, moléculas estas responsáveis pelo desencadeamento de algumas reações bioquímicas que originam o eritema. (L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).

Figura 5. Bioquímica do eritema



- A. Radiação UVA
- B. Radiação UVB
- E. Epiderme
- D. Derme
- a. Queratinócitos
- b. Tecido vascular capilar
- c. Fibroblastos
- d. Mastócitos
- e. Leucócitos polimorfonucleares
- f. Linfócitos
- g. Células endoteliais
- AA. Ácido araquidónico
- H. Histamina
- C. Citocinas
- PG. Prostaglandinas
- P. Permeabilidade vascular (eritema e edema)

Também se admite que as doses eritematógenas da radiação UV atingem os vasos da zona papilar e atuam diretamente sobre eles, provocando sua dilatação. Outro fato também observado como consequência da exposição solar é que as radiações UVC e UVB provocam pelas 24 horas seguintes à radiação um aumento no número das células necrosadas (disqueratóticas).

Todos esses dados e o aparecimento de infiltrados celulares dentro da derme depois de uma insolação, demonstram que os supostos mediadores da inflamação são numerosos e de diversas origens. Parte da resposta vascular a radiação UV é consequência da liberação de histamina.

Há presença de histamina no líquido dentro das bolhas provocadas pela radiação UVB depois de 3- 4 horas de irradiação. No líquido das bolhas também encontramos prostaglandinas e ácido araquidônico. Tem se verificado que as prostaglandinas são encontradas nos eritemas causados pela UVB e UVC. Não estão presentes no UVA. L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).

Somente nas primeiras 24 horas do eritema existe uma relação demonstrada com as prostaglandinas. Sem dúvidas , a radiação UV mobiliza os fosfolipídeos das membranas biológicas celulares , para posterior liberação do ácido araquidônico. Assim , as células epidermicas ,via ciclooxigenase, produzem as prostaglandinas quando alcançam a derme papilar e provocam a vasodilatação. L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).

A radiação UV é absorvida por moléculas na pele denominadas cromóforos, os quais podem ser endógenos como por exemplo, o DNA, a melanina, o ácido urocânico, pequenos peptídeos e colesterol ou exógenos (drogas fotosensibilizantes), capazes de induzir uma resposta fotobiológica, como uma queimadura solar ou uma fotosensibilidade induzida por drogas.

A efetividade fotobiológica do UVA e a luz visível é menor que a UVB na ausência de fotosensibilizadores. A radiação UVA é geralmente responsável pelas respostas fotobiológicas fototóxicas e fotoalérgicas.

Os fotoprodutos detectados nas atividades e na pele depois da radiação UVB incluem dímeros de pirimidina no DNA, radicais livres e lipídios oxidados. As respostas bioquímicas à radiação UVB na pele incluem trocas na síntese de DNA, RNA, aumento nas proteínas, nas atividades enzimáticas, interrupção de lisossomas e sucessão de mediadores da inflamação.

As respostas na pele da radiação UV podem ser do tipo agudo ou crônico. A queimadura solar é um efeito agudo que aparece depois da exposição excessiva à radiação UV. O fotoenvelhecimento, a fotocarcinogênese são efeitos crônicos, e a imunossupressão são outros efeitos à radiação UV.

3. OS FILTROS SOLARES

O primeiro relato de utilização de um filtro solar no mundo foi em 1928, nos EUA. A disseminação do uso de fotoprotetores deu-se principalmente nas décadas de 70 e 80, após a classificação destes como droga pela FDA (Food and Drug Administration), e pelo aumento da conscientização da população dos riscos da exposição solar, através de campanhas educativas e da mídia (Shaaf, et al., 1990).

Os filtros solares tópicos podem agir absorvendo (filtros químicos) ou refletindo (filtros físicos) a radiação ultravioleta (Diffey, 2001). A utilização regular de filtros solares tem-se mostrado eficaz contra os danos cutâneos da irradiação UV, especialmente na redução do eritema.

O Fator de Proteção Solar (FPS), ou Índice de Fotoproteção, tem sido o padrão mais amplamente utilizado como metodologia para “medir” eficácia de uma formulação fotoprotetora. (RES.RDC 237/00-ANVISA)

A eficácia de uma formulação de filtro solar tem sido comumente determinada *in vivo* através da maior ou menor proteção proporcionada contra a queimadura

solar (eritema). A técnica mais amplamente utilizada envolve a determinação do Fator de Proteção Solar (FPS). Este índice é definido como a razão entre a quantidade de energia necessária para produzir um grau de eritema mínimo na pele protegida com o filtro solar, e a quantidade de energia que leva ao mesmo grau de eritema na pele não protegida.

A seleção da amostra de voluntários para a realização de ensaios para a determinação do Fator de Proteção Solar (FPS) é baseada na suscetibilidade da pele ao eritema causado pela radiação UVB. De acordo com esta resposta, os indivíduos podem ser classificados em seis grupos, que são também chamados fototipos. O fototipo é estimado através do histórico pessoal de queimaduras e bronzeamento, após a exposição por 30 a 50 minutos ao sol de meio dia, após um período sem exposição.

Os fototipos apresentam as seguintes características (PATHAK, 1983):

FOTOTIPO I - Sempre se queima, nunca se bronzeia. Em geral, pessoas de pele branca leitosa, olhos e cabelos claros, com sardas.

FOTOTIPO II - Sempre se queima, bronzeamento mínimo. Pessoas brancas, de cabelos e olhos claros.

FOTOTIPO III - Queima moderadamente. Bronzeia-se gradualmente (bronzeado leve). Corresponde ao fototipo mais freqüente das pessoas brancas.

FOTOTIPO IV - Queima pouco, bronzeia sempre (bronzeado moderado). Pessoas com pele morena clara, cabelos e olhos escuros, orientais.

FOTOTIPO V - Raramente queima, bronzeia sempre e intensamente. Pessoas morenas, indígenas, mulatos.

FOTOTIPO VI - Nunca se queimam, profundamente pigmentados.

Para medida do FPS de um produto, determina-se a Dose Mínima Eritematosa (DME) de cada indivíduo da amostra, através da aplicação de radiações de intensidade progressiva em áreas mapeadas do dorso. A DME corresponde ao menor tempo de exposição ou a menor dose de UV capaz de induzir eritema minimamente perceptível 24 horas depois da irradiação. O FPS é definido pela razão entre o tempo necessário para produzir uma DME numa pele protegida (com filtro solar) e o tempo necessário para produzir uma DME numa pele não protegida.

$$\text{FPS} = \frac{\text{DME da pele protegida}}{\text{DME da pele não protegida}}$$

Tem sido demonstrado que algumas substâncias são capazes de inibir a resposta inflamatória, exibida sob a forma de eritema, mas são poucos ou nada efetivos contra as manifestações em longo prazo, ou seja, contra os danos actínicos mais sérios da radiação solar.

Têm sido também, utilizados produtos com ação antiinflamatória tópica com a finalidade de minimizar os efeitos do eritema solar.

4. INFLAMAÇÃO

O processo inflamatório é desencadeado no organismo humano por meio de estímulos químicos, físicos ou mecânicos que provocam injúria (“destruição”) no tecido, ocorrendo assim, a liberação de diversos mediadores químicos que terão ação sobre os eventos vasculares ou celulares da inflamação.

Os mediadores químicos envolvidos na inflamação podem ser divididos em mediadores de origem tissular ou de origem plasmática. Entre os mediadores químicos de origem tissular deve-se citar: aminas vasoativas, Fator de Ativação Plaquetária (PAF), eicosanóides, citocinas, radicais livres superóxidos, óxido nítrico e neuropeptídeos. O grupo de mediadores de origem plasmática é composto pelo sistema de coagulação, sistema complemento e sistema das cininas.

Em nível macroscópico, a resposta inflamatória é acompanhada, via de regra, dos sinais clínicos já bem conhecidos: eritema, edema, hipersensibilidade (hiperalgesia) e dor.

O processo inflamatório é classificado em agudo ou crônico, sendo esta classificação baseada nos parâmetros citológicos e sintomáticos da inflamação que variam progressivamente com a evolução do evento inflamatório. A inflamação aguda é caracterizada por curta duração e pela ocorrência dos sinais cardeais da inflamação: calor, rubor, tumor e dor. No processo agudo ocorre, também, perda de função. O processo inflamatório

crônico ocorre por tempo indeterminado e não apresenta características definidas como ocorre na inflamação aguda. Os sinais e sintomas variam de acordo com os mecanismos humorais e celulares envolvidos.

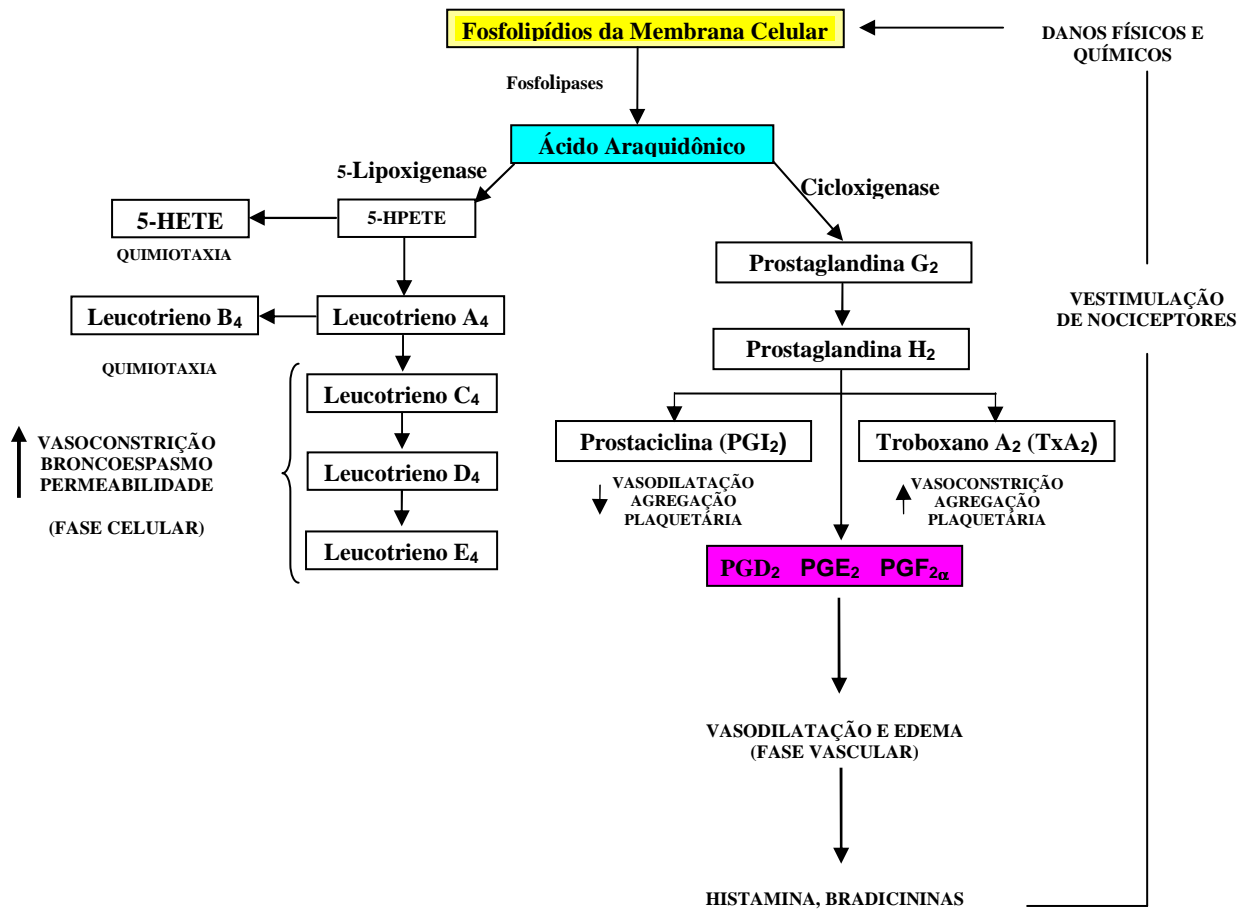
A injúria sofrida pelo tecido desencadeia a liberação de frações de fosfolípidos de membrana. Estímulos fisiológicos, farmacológicos e patológicos quando atingem a membrana celular, ativam a enzima fosfolipase A_2 que hidrolisa a ligação éster sn-2 dos fosfolipídios da membrana (particularmente a fosfatidilcolina e a fosfatidiletanolamina), com liberações de araquidonato.

Parte do ácido araquidônico liberado é metabolizada rapidamente em produtos oxigenados por vários sistemas enzimáticos distintos, incluindo ciclooxigenases ou uma das várias lipooxigenases ou o citocromo P_{450} (GOODMAN & GILMAN, 2003, 10^a ed).

A biotransformação do ácido araquidônico pela ação das ciclooxigenases dá origem à formação de prostaglandinas (PGs) e tromboxanas (TXs); e, a ação da enzima lipooxigenase promove a liberação de leucotrienos (LTs). O primeiro passo na síntese das PGs e dos tromboxanos (TXs) é mediado pela enzima ciclooxigenase (COX), a qual catalisa a incorporação de oxigênio ao ácido araquidônico com subsequente formação de endoperóxidos cíclicos.

As prostaglandinas (PGs) compõem uma família complexa de derivados de ácidos graxos, sintetizadas por quase todas as células dos mamíferos. Possuem diferentes e relevantes ações fisiopatológicas no organismo, sendo rapidamente catabolisadas e com ação localizada. Apresentam, também, efeitos intracelulares importantes, sendo liberadas nos líquidos teciduais em condições fisiológicas e eventos patológicos do organismo. A síntese de PGs ocorre quando as células são estimuladas a liberar o ácido araquidônico através da ativação dos receptores específicos ou ainda pela ativação inespecífica induzida pelo estresse mecânico.

Figura 6. Formação dos principais mediadores químicos no processo inflamatório (modificado do ROBBINS et al. 2005)



A ciclooxigenase (também conhecida como Prostaglandina Sintetase ou Prostaglandina Endoperóxido Sintetase) é uma enzima que favorece a transformação do ácido araquidônico em prostaglandinas. A inibição seletiva de enzimas iniciadoras da cascata do ácido araquidônico representa importante sítio de intervenção terapêutica para o tratamento da inflamação e, especialmente o tratamento de doenças inflamatórias crônicas. É sabido, atualmente, que a ação dos antiinflamatórios não esteroidais (AINEs) se dá pela inibição da enzima ciclooxigenase (COX), primeiro complexo enzimático envolvido na formação das prostaglandinas a partir do ácido araquidônico. Sendo a COX o sítio de bloqueio dos AINEs, na terapia com estes

medicamentos ocorre a inibição da conversão do ácido araquidônico nos endoperóxidos cíclicos e, conseqüentemente, a formação de PGs e TXs. Entretanto, o ácido acetilsalicílico inibe a enzima ciclooxigenase de maneira irreversível sendo que seu efeito inibidor sobre a produção das PGs, a partir das plaquetas, persiste até que novas plaquetas sejam produzidas pela medula óssea.

A ciclooxigenase, enzima chave responsável pela biossíntese das prostaglandinas foi isolada em 1976 e clonada em 1988. Em 1991 foi identificado um gene que codificava uma segunda isoforma da enzima, a ciclooxigenase-2. As duas isoformas têm estrutura protéica primária similar e catalisam essencialmente a mesma reação: a biotransformação do ácido araquidônico. No entanto, sabe-se, atualmente, que dois genes expressam duas isoformas distintas bastante similares da enzima: a ciclooxigenase-1 (COX-1) e ciclooxigenase-2 (COX-2).

A COX-1 é uma enzima constitutiva expressa em muitos tecidos. É responsável por determinadas funções homeostáticas, como proteção da mucosa gástrica, influência no fluxo sanguíneo renal e atuação na coagulação sanguínea, controlando a agregação plaquetária. A COX-2 é uma enzima presente quando ocorrem processos inflamatórios, sendo induzida por citocinas, por fatores de crescimento e pela endotoxina (um efeito bloqueado pelos glicocorticóides) e está presente principalmente em condições patológicas, determinando dor e inflamação, uma vez que é

responsável pela produção de prostaglandinas mediadoras da dor e que suportam o processo inflamatório.

A ação antiinflamatória dos medicamentos está relacionada à inibição da COX-2 e é provável que os efeitos adversos indesejáveis desta classe de drogas se devam principalmente à inibição simultânea da COX-1. Diferentes medicamentos antiinflamatórios (não esteroidais) possuem potências diferentes contra a COX-1 em comparação à COX-2, o que explica a variação de efeitos colaterais dos AINEs.

A definição da existência de duas isoformas da enzima ciclooxigenase permitiu a criação de fármacos que inibem, preferencialmente, uma ou outra e, com o uso dos medicamentos tradicionais, inibem as duas em diferentes proporções. O fato de a COX-1 ser uma enzima essencialmente constitutiva desempenhando papel fisiológico importante na função renal, plaquetária e gástrica, os antiinflamatórios inibidores específicos da COX-2 teriam efeitos mais benéficos em pacientes que precisam usar estes medicamentos de forma aguda ou crônica.

A capacidade de inibição das enzimas COX-1 e/ou COX-2 determinaria, portanto, a eficácia analgésica e antiinflamatória dos AINEs e, ainda, a probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais. Entretanto, sabe-se atualmente que as prostaglandinas derivadas da COX-2 também desempenham funções fisiológicas, como a proteção da mucosa gástrica, e que as PGs derivadas da COX-1 também podem estar envolvidas na

geração da inflamação. Esta duplicidade de funções explicaria o motivo pelo qual os inibidores específicos da COX-2 são antiinflamatórios menos potentes e porque o uso dos antiinflamatórios inibidores específicos da COX-2 também pode desencadear a ocorrência de efeitos colaterais que tradicionalmente eram atribuídos ao uso dos AINEs não específicos.

Por outro lado, os corticosteróides (antiinflamatórios esteroidais) têm sido considerados agentes bloqueadores da produção de prostaglandinas, pela ação inibitória que exercem sobre a fosfolipase A₂, por meio da liberação de lipocortina-1 (mediador protéico antiinflamatório). O resultado final da ação destes antiinflamatórios é a parcial ou total redução da liberação dos mediadores desencadeadores do processo inflamatório.

Os glicocorticóides exógenos inibem a expressão da COX-2, inibindo a transcrição do gene relevante, reduzindo a geração de prostanóides nas células inflamatórias, porém exercem pouco ou nenhum efeito sobre a enzima constitutiva COX-1.

Outra enzima oxidativa da cascata biossintética derivada do ácido araquidônico, envolvida também na regulação de diversas respostas fisiológicas importantes, é a 5-lipooxigenase (5-LO), que compete com as ciclooxigenases pelo substrato ácido araquidônico e desencadeia a formação dos leucotrienos, presentes em todos os processos inflamatórios que possuem particular relevância nos processos anafiláticos, quimiotaxia de células polimorfonucleares, vaso e broncoconstrição.

Os compostos como ácido acetilsalicílico e a indometacina inibem as ciclooxigenases, mas, não inibem as lipooxigenases, enquanto que o ácido 5,8,11,14-eicosatetraenóico inibe ambas as vias. O dazoxibeno e outros agentes são inibidores seletivos da tromboxano sintetase. (Goodman & Gilman, 2003, 10ª ed)

5. AGENTES ANTIINFLAMATÓRIOS

5.1 DICLOFENACO

O diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético, desenvolvido especificamente para ter atividade como antiinflamatório. Seu potencial como inibidor de COX é significativamente maior que a ação da indometacina, naproxeno e outros agentes antiinflamatórios. Além disso, o diclofenaco parece reduzir as concentrações intracelulares de araquidonato livre nos leucócitos, pela possibilidade de alterar a liberação ou a captação deste ácido graxo (GOODMAN & GILMAN, 2003, 10ª ed).

O diclofenaco sofre absorção rápida e completa após a administração oral, apresentando pico de concentração plasmática em 2 a 3 horas após sua administração. Apresenta efeito significativo de primeira passagem, em que, 50% da dose administrada torna-se disponível em nível sistêmico. Este fármaco liga-se extensamente a proteínas plasmáticas (99%) e, apresenta meia-vida plasmática de 1-2 horas. Acumula-se no líquido sinovial após a administração oral, o que pode explicar a duração de seu efeito terapêutico muito maior que sua meia-vida plasmática. O diclofenaco é metabolizado no fígado por uma isozima do citocromo P₄₅₀ em 4-hidroxiclofenaco, seu

metabólito principal e, em outras formas hidroxiladas. Após glicuronidação e sulfatação, os metabólitos são excretados na urina (65%) e na bile (35%).

O diclofenaco está aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) e pela ANVISA (Agência Nacional Vigilância Sanitária) para tratamento sintomático a longo prazo de artrite reumatóide, osteoartrite e espondilite anquilosante, sendo também utilizado para tratamentos a curto prazo de lesões musculoesqueléticas agudas, tendinites, bursites, dor pós-operatória e dismenorréia. E, ainda, tem sido utilizado em soluções oftalmológicas para tratamento da inflamação ocular (por exemplo, no pós-operatório de cirurgias para extração de catarata).

O Diclofenaco (Cataflan emulgel), que foi utilizado no estudo, é um medicamento antiinflamatório tópico que possui na bula dentre as indicações, a indicação para aliviar os sintomas como inchaço e dor.

Entretanto, efeitos colaterais expressivos são observados nos pacientes submetidos ao tratamento com diclofenaco. Os efeitos gastrintestinais são os mais comuns, com acometimentos de sangramentos, ulceração/perfuração da parede gastrintestinal e, em alguns casos elevação da atividade das aminotransferases hepáticas no plasma sendo que, este último efeito é reversível. Situações adversas como efeitos sobre o sistema nervoso central, exantemas cutâneos, reações alérgicas, retenção hídrica, edema e, comprometimento da função renal são também observadas na terapia com o fármaco diclofenaco (GOODMAN & GILMAN, 2003, 10ª ed)

Os antiinflamatórios não esteroidais são muito eficazes no alívio sintomático da inflamação, no entanto, todos os fármacos disponíveis apresentam efeitos adversos indesejados e, até mesmo, toxicidade associada. Estes fármacos apresentam muita eficácia para o tratamento de processos inflamatórios agudos autolimitados, apresentando discussões controversas quanto à sua eficácia em processos inflamatórios crônicos. Com isso, têm sido discutidas outras abordagens para o desenvolvimento de novos fármacos com ação bloqueadora específica para o quadro inflamatório. Estes novos fármacos poderiam apresentar ação inibitória das citocinas; das moléculas de adesão celular; da fosfolipase A₂; das lipooxigenases e dos receptores de leucotrienos e das ciclooxigenases específicos das isoformas.

Os fármacos tradicionais têm ação dirigida à ciclooxigenase inespecífica mas, medicamentos atuais (de 2ª geração) já têm comprovado a ação específica para a COX-2, permitindo assim, um tratamento com menores efeitos adversos observados com a inibição da COX-1.

5.2 HIDROCORTISONA

A hidrocortisona é um hormônio sintetizado pelo córtex da glândula suprarrenal, ou adrenal, sendo classificada em glicocorticóide.

As substâncias classificadas como glicocorticóides são assim denominadas por apresentarem efeitos significativos sobre o metabolismo dos carboidratos; entretanto, estas substâncias apresentam, também, ação

sobre o metabolismo de proteínas e lipídios. Os glicocorticóides são importantes agentes antiinflamatórios e imunossupressores, exercendo profundos efeitos sobre quase todos os sistemas orgânicos. Em virtude disto, são uma classe de fármacos com inúmeros efeitos colaterais.

Os corticosteróides têm ação inibitória na produção de prostaglandinas, pela ação que exercem sobre a fosfolipase A₂, resultando na parcial ou total redução da liberação dos mediadores pró-inflamatórios. Os glicocorticóides exógenos inibem a expressão da COX-2, inibindo a transcrição do gene relevante para esta enzima, reduzindo a geração de prostanóides nas células inflamatórias, exercendo pouco ou nenhum efeito sobre a enzima constitutiva COX.

Os corticosteróides possuem uma estrutura molecular básica, o cicloperidrofenantreno. Essa classe de fármacos é geralmente classificada de acordo com sua potência relativa na retenção de Na⁺, efeitos sobre o metabolismo de carboidratos (deposição hepática de glicogênio e glicogênese) e efeitos antiinflamatórios. Devido à sua lipossolubilidade, apresentam alta capacidade de permeação de membrana, sendo rapidamente absorvidos pelo trato gastrintestinal, membrana mucosa e pele. A maioria dos corticosteróides se liga às proteínas plasmáticas e sofrem biotransformação, principalmente, no fígado, onde ocorrem processos de oxidação, redução, hidroxilação e conjugação.

Entre as ações dos glicocorticóides, podem ser citadas: aumento da glicogênese e síntese de glicogênio hepático; elevação do catabolismo protéico; inibição da enzima fosfolipase A₂, com conseqüente redução da liberação do ácido araquidônico; diminuição da síntese e da liberação de histamina; bloqueio da cascata de cininas; diminuição da migração leucocitária para o local de lesão tecidual; diminuição de eosinófilos e linfócitos circulantes.

A administração exógena, oral ou parenteral, de corticosteróide é atualmente a principal causa de Síndrome de Cushing, sendo a interrupção brusca de seu uso uma causa de insuficiência adrenal secundária. O uso tópico de corticosteróides, apesar de considerado por muitos, inclusive por pacientes, como sem efeitos sistêmicos, apresenta significativa absorção, associada inclusive a ações sistêmicas mensuráveis.

Dentre os efeitos adversos observados com o uso prolongado dos corticosteróides podem ser citados a síndrome de Cushing iatrogênica, caracterizada pela desfiguração cosmética (fácies de lua cheia) ganho de peso, com acúmulo de gordura centripetamente; redução da tolerância a carboidratos; fragilidade vascular; afinamento da pele (pele delgada); miopatia e fraqueza muscular; hipertensão arterial; osteoporose; maior suscetibilidade a infecções e alterações psiquiátricas, entre outros. Os efeitos colaterais de uma mesma dose de corticosteróide são distintos entre os indivíduos de uma população, uma vez que, para cada indivíduo são

diferentes as concentrações plasmáticas das proteínas carreadoras desses fármacos.

Os diferentes corticosteróides exógenos apresentam diferentes potências antiinflamatórias, sendo esta atividade dependente da meia-vida biológica do fármaco. Outros fatores que também determinam a sua ação antiinflamatória são a capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, a capacidade em atravessar a membrana plasmática, a ação intrínseca de cada molécula sobre os receptores e o clearance do glicocorticóide.

6. JUSTIFICATIVA

Evidências históricas, evolutivas, epidemiológicas e experimentais convergem, atualmente, para corroborar tantos os efeitos benéficos como os maléficos relacionados a exposição solar.

Como efeito benéfico do sol está a ação anti-raquítica, e os golpes danosos do sol quer se traduza por um simples eritema ou por flictenas, as células epidérmicas são lesadas pelos UV B. (Peyrefitte, Martini, Chivot 1998 Ed. Andrei)

Os efeitos da radiação solar na pele são classificados como agudos e crônicos. Como efeitos agudos, há a queimadura solar, a indução de dermatoses e a exacerbação de doenças pré existentes na pele.

A exposição solar crônica causa o fotoenvelhecimento e carcinogênese (TAYLOR & Sober- 1996)

A queimadura solar é provocada pela exposição excessiva ao sol, principalmente pela radiação UVB, em indivíduos de pele clara (fototipos I e II). A utilização regular de filtros solares mostrou-se eficaz na redução dos efeitos cutâneos da irradiação UV, especialmente o eritema, alterações dérmicas

imediate (Kligman, Akin & Kligman,1982). Portanto, o uso de filtro solar não tem como objetivo prolongar o tempo de exposição ao sol. Ele deve ser visto como importante ferramenta para amenizar e proteger de alguns efeitos nocivos causados pela radiação solar.

O clima tropical, a grande quantidade de praias, a idéia de beleza associada ao bronzeamento difundida principalmente entre os jovens, e o trabalho rural favorecem a exposição excessiva à radiação solar. E a cada dia as pessoas se expõem mais ao sol e não utilizam os protetores solares adequadamente e também não utilizam outros métodos de proteção contra os danos causados pelo sol acarretando dentre outros problemas, o eritema solar.

Há evidências de que a radiação UV provoca liberação de moléculas mediadoras da inflamação, moléculas estas responsáveis pelo desencadeamento de algumas reações bioquímicas que originam o eritema (L.Pons Gimier; J.L.Parra Juez,2000).

Muitas citocinas e mediadores inflamatórios são liberados. (TAYLOR & SOBER-1996.

Os raios UV quando atingem a pele provocam a diminuição das células de Langerhans. Estas células são capazes de captar os antígenos que penetram na epiderme (os haptenos, os agentes infecciosos), de tratar estes antígenos e de os apresentar aos linfócitos T sob uma informação que os estimula e induz a uma resposta imunitária. (Peyrefitte,Martini,Chivot1998)

A radiação solar induz na pele uma resposta imediata e facilmente observável, o eritema. O eritema é a manifestação de uma resposta inflamatória muito complexa, composta por inúmeras variáveis fisiológicas e patológicas.

O controle da queimadura solar varia com a severidade da exposição. Em alguns casos leves, a aplicação freqüente de misturas de substâncias emolientes pode ser benéfica.

A aspirina e outros agentes antiinflamatórios não esferoidais *oferecem* somente um alívio suave da dor.

Geralmente os anestésicos tópicos não são efetivos, talvez a benzocaina a 20%; porém o uso deste pode resultar numa sensibilização alérgica relatada para esses compostos.

O banho frio é a melhor opção para as áreas localizadas; e para muitas áreas de extensão é melhor o banho morno (TAYLOR & Sober- 1996).

A pele tem uma estrutura complexa em três níveis: a epiderme a mais superficial, a derme camada média, e a hipoderme a mais profunda. A camada mais superficial da epiderme, a camada córnea, assegura o essencial da função de proteção da epiderme contra as agressões de nosso meio ambiente. É nossa “carapaça” constantemente renovada para manter uma barreira eficaz contra os múltiplos agressores externos. Essa barreira não é, no entanto, intransponível. Mesmo hoje ela é uma via de acesso para os medicamentos ou outras substâncias no organismo. (Peyrefitte, Martini, Chivot 1998 pag.176. Ed. Andrei).

Em geral, as medicações tópicas consistem em ingredientes ativos incorporados num veículo que facilita a aplicação cutânea.

Neste sentido, a absorção percutânea é um conceito muito importante devido à via transdérmica ser rota específica e estratégica na liberação de princípios

ativos de ação farmacológica.(L PONS e GIMER -1995)

A notável eficácia dos corticosteróides tópicos no tratamento das dermatoses inflamatórias foi logo percebida após a introdução da hidrocortisona , em 1952. Subseqüentemente, foram desenvolvidos numerosos análogos que oferecem ampla escolha de potências, concentrações e veículos. A eficácia terapêutica dos corticosteróides tópicos baseia-se primariamente na sua atividade antiinflamatória. (BERTRAM G. KATZUNG)

Esteróides usados topicamente limitam a queimadura ou sistematicamente

podem ajudar a reduzir o eritema, a dor, o edema e as bolhas (HEBERT HÖNISGSMANN, 2002)

A literatura científica diz que os glucocorticoides reduzem radicalmente as manifestações da inflamação. Essa propriedade resulta de seus efeitos profundos sobre a concentração, a distribuição e a função dos leucócitos periféricos, bem como de seus efeitos supressores sobre as citocinas e quimocinas e outros mediadores lipídicos e glucolipídicos da inflamação. A inflamação independente de sua causa, caracteriza-se pelo extravasamento e pela infiltração de leucócitos no tecido afetado. (BERTRAM G. KATZUNG - 2003- 8ª edição)

O tratamento de pacientes com inflamação envolve dois objetivos básicos: em primeiro lugar aliviar a dor em segundo lugar, retardar ou teoricamente interromper o processo responsável pela lesão tecidual. A redução da inflamação com agentes antiinflamatórios não esteroidais muitas vezes produz alívio da dor por um período de tempo significativo. (BERTRAM G. KATZUNG 8ªedição).

Pacientes com queimaduras severas podem necessitar de monitoramento do líquido das bolhas para evitar infecção cutânea (TAYLOR & Sober - 1996).

O Diclofenaco tem ações analgésicas, antipiréticas e antiinflamatórias. Além disso, o diclofenaco parece reduzir as concentrações intercelulares do ácido araquidônico livre nos leucócitos, talvez por alterar a liberação ou captação dos ácidos graxos.(Goodman& Gilman 10ªedição).

O eritema solar por se tratar de uma inflamação, a literatura científica consultada recomenda a indicação de antiinflamatórios tópicos para eritema solar, e neste estudo pesquisamos o efeito preventivo e o efeito curativo dos medicamentos Diclofenaco (antiinflamatório não esteroidal) e Hidrocortisona (antiinflamatório esteroidal) em eritema solar induzido, em voluntárias sadias, com o objetivo de comparar as eficácias dos produtos e minimizar os danos causados pelo sol.

Nos mecanismos de formação do eritema solar está incluída a absorção pelos cromóforos endógenos da radiação solar. Dentre os vários tipos de cromóforos se incluem os ácidos nucleicos, ácido urocânico, ácidos amino aromáticos (proteínas e precursores da melanina).

As reações fotoquímicas, da absorção dessas biomoléculas resultam na alteração biológica da pele, liberando assim outros efeitos para o eritema.

A absorção do UV pelos nucleotídeos do DNA liberam a formação de fotoprodutos, principalmente os dímeros da piremidina.

Provavelmente como resultado dos danos do DNA e de outros cromóforos, muitas citocinas e mediadores inflamatórios são sintetizados e liberados dentro da pele, após a radiação UV.

Dentre os mediadores farmacológicos da queimadura solar estão incluídos os eicosanóides (como as prostaglandinas), histamina, quinina e citocinas, bem como outros fatores quimiotáticos.

Essas substâncias juntas regulam a adesão de moléculas expressivas no endotélio vascular e nos queratinócitos, os quais desempenham um papel importante na recuperação e ativação das células mononucleares e neutrófilos, causando a vasodilatação e inflamação (Hebert Hönigsmann-2002).

7. OBJETIVO

Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito antiinflamatório do Diclofenaco Dietilamônio e da Hidrocortisona na prevenção e tratamento do eritema solar.

MATERIAL E MÉTODOS

II. MATERIAL E MÉTODOS

1. EQUIPAMENTOS

1.1. FONTE DE LUZ

Foi utilizado como fonte de radiação de luz ultravioleta, um Simulador de Arco Solar-Multiport 601 de arco de xenônio, de 150 watts, com filtros WG320 e UG11 fabricado pela Solar Light Company, Philadelphia, PA.

A potência da lâmpada foi monitorada durante o teste por um sistema de espectrorradiometria apropriado.

FIGURA 7. Foto do Simulador de Arco Solar



1.2. MEXAMETER®

Para a leitura dos eritemas foi utilizado o Mexameter® MX 16, Courage + Khazaka (Alemanha).

Mexameter® é um equipamento específico que quantifica a melanina e a hemoglobina (eritema) da superfície da pele. Esses dois componentes são os principais responsáveis pela cor da pele.

O princípio da medida se baseia na intensidade e no comprimento de onda da luz refletida. O processo de medição inicia-se automaticamente assim que a sonda entra em contato com a superfície da pele.

A leitura dos eritemas com o Mexameter® (calibração anual) foi feita nos sítios dos tratamentos curativos (TC), preventivos(TP) e nos controles curativos(CC) e controles preventivos(CP) do Diclofenaco e da Hidrocortisona.

2. MATERIAL

- Lâminas de vidro
- Luvas
- Dedeiras
- Produtos (amostras de antiinflamatórios)
- Balança analítica
- Espátula

3. ANTIINFLAMATÓRIOS

Os produtos utilizados para avaliação tópica foram codificados conforme a tabela 2.

Tabela 2. Medicamentos antiinflamatórios utilizados no tratamento preventivo e curativo do eritema solar

Codificação	Descrição	Nome Comercial	Grupo
Produto A	Diclofenaco dietilamonio (1 g de diclofenaco potássico por 100 g de produto)	Cataflam Emulgel (Novartis) (lote Z 101923)	Grupo A (vol. de 1 a 10)
Produto B	21- acetato de hidrocortisona (11,2 mg por grama de produto)	Berlison Creme (Schering) (lote 278)	Grupo B (vol. 11 a 20)

Vol = voluntária

4. PROTOCOLO CLÍNICO

4.1. Delineamento do Estudo

Estudo clínico, duplo-cego, aleatorizado, comparativo e controlado foi desenvolvido para determinar a eficácia do Diclofenaco e da Hidrocortisona na prevenção e tratamento do eritema solar.

4.2. Local de Realização da Pesquisa

A pesquisa clínica foi realizada na Allergisa, empresa de pesquisa na área dermatológica que avalia a segurança e eficácia de produtos cosméticos, farmacêuticos e domissanitários, através de estudos clínicos. Está instalada em área de 2.000m², em Campinas, São Paulo, com laboratórios de última geração, amplo setor administrativo e centro clínico, apropriado para pesquisas em dermatologia clínica e cirúrgica.

Todas as pesquisas desenvolvidas obedecem ao rigor científico e estão em conformidade com a legislação nacional quanto ao envolvimento de seres humanos em estudos clínicos.

4.3. Seleção dos Voluntários

Participaram desse estudo vinte voluntárias saudáveis as quais concordaram em participar espontaneamente. As voluntárias participaram inicialmente de um processo de seleção, no qual deveriam assistir a uma reunião onde receberam esclarecimentos iniciais sobre as condições nas quais seria desenvolvida a pesquisa clínica.

4.4. Critérios de Inclusão

Para a seleção dessas voluntárias, foram considerados como critérios de inclusão:

- Apresentarem Fototipos I, II e III;
- Sexo feminino;
- Idade entre 18 e 50 anos.

4.5. Critérios de Exclusão

Para a seleção dessas voluntárias, foram considerados os critérios de exclusão:

- Gravidez ou aleitamento;
- Indivíduos com histórico prévio de reações fototóxicas ou reações de fotossensibilização;
- Indivíduos que usam medicamentos que podem produzir resposta cutânea anormal;
- Presença de queimadura solar, bronzado, tons de pele desiguais, manchas, nevos, queratose seborréica ou excesso de pêlos no local do teste;
- Uso regular de produtos cosméticos ou farmacêuticos na região do teste;
- Histórico de reações alérgicas aos produtos estudados;
- Fototipos IV, V e VI.

Após a seleção as voluntárias foram submetidas a uma entrevista (Anexo 1) e a um exame clínico-dermatológico (Anexo 2). Nesta etapa foi realizada a seleção de acordo com o fototipo. Seus fototipos foram determinados por colorimetria, sendo o valor do Ângulo Tipológico Individual (ITA0) da área do

teste maior que 28°. Foram então selecionadas 20 voluntárias (sexo feminino) de fototipos I, II e III (PATHAK,1983), conforme mostra a Tabela 3, e na faixa etária entre 18 e 50 anos.

Tabela 3. Resposta à exposição solar dos diferentes tipos de pele estabelecido por PATHAK, 1983.

FOTOTIPO	RESPOSTA À EXPOSIÇÃO SOLAR
I	Queima facilmente, nunca bronzeia
II	Queima facilmente, bronzeia minimamente
III	Queima moderadamente, bronzeia gradualmente
IV	Queima pouco, bronzeia sempre
V	Raramente se queima, bronzeia sempre
VI	Nunca se queima, profundamente pigmentados

5. ETAPAS DO ESTUDO

Dois grupos de 10 voluntárias cada participaram desse estudo: um grupo para a avaliação do efeito antiinflamatório curativo e preventivo do Diclofenaco (GRUPO A) em eritema solar, e outro grupo, para a avaliação do efeito antiinflamatório curativo e preventivo da Hidrocortisona (GRUPO B) em eritema solar.

As voluntárias foram numeradas de 1 a 20, sendo que de 1 à 10 eram do grupo A e, de 11 a 20 do grupo B.

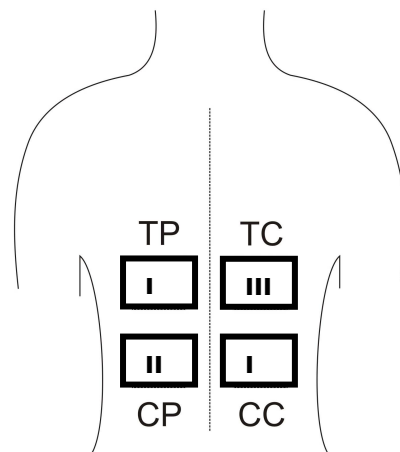
O estudo do efeito antiinflamatório preventivo de ambos os produtos durou 15 dias e do efeito antiinflamatório curativo durou 8 dias.

A aplicação dos produtos A e B foi aleatorizada. Foram demarcadas quatro áreas (I, II, III e IV) medindo 50 cm² cada uma, adjacentes, nas costas (área infra-escapular) de cada voluntária (Figura 3). Duas áreas foram utilizadas para estudo do tratamento preventivo (TP) e outra para estudo do tratamento curativo (TC), e

duas áreas para serem mantidas como controle negativo (sem aplicação de produto), uma área para o controle curativo (CC), e uma outra para o controle preventivo (CP).

Após a demarcação das áreas no dorso, os produtos avaliados foram aplicados em áreas adjacentes de maneira uniforme e com o uso de dedeira.

Figura 8. Demarcação das costas das voluntárias em 04 áreas



TP= tratamento preventivo (diclofenaco ou hidrocortisona)

TC= tratamento curativo (diclofenaco ou hidrocortisona)

CP= controle preventivo; CC= controle curativo

5.1. GRUPO A – DICLOFENACO

5.1.1. Tratamento e Controle Preventivo

O tratamento preventivo consistia na aplicação do Diclofenaco uma vez ao dia, por um técnico especializado da Allergisa, numa área da região infra-escapular medindo 50 cm² durante sete dias consecutivos, antes da irradiação ultravioleta. No oitavo dia, todas as áreas foram irradiadas com o simulador de arco solar, emissor de radiação ultravioleta. Uma área de mesma dimensão foi utilizada como controle preventivo, isto é, não houve aplicação do diclofenaco antes da irradiação.

Após a irradiação, o Diclofenaco não foi mais aplicado, e os eritemas foram avaliados durante os sete dias subsequentes. O objetivo foi a avaliação da

evolução do eritema produzido por irradiação UV após tratamento prévio da área irradiada. Para tanto, durante os sete dias subsequentes à irradiação foram realizadas medidas instrumentais com o Mexameter, e no primeiro dia após a irradiação foram realizadas também leituras visuais.

Para possibilitar as leituras visuais, a irradiação nos sítios do estudo preventivo foi realizada com diferentes energias de saída do simulador solar, tanto para os produtos quanto para os controles negativos.

As áreas irradiadas foram avaliadas todos os dias, individualmente e comparativamente, por análise instrumental (três medidas em cada eritema com o Mexameter). A avaliação visual foi realizada conforme o estabelecido na Tabela 4).

5.1.2. Tratamento e Controle Curativo

O tratamento curativo consistia na aplicação do Diclofenaco, uma vez por dia, durante sete dias subsequentes, numa área da região infra-escapular medindo 50 cm², imediatamente após a irradiação com o simulador de arco solar. Uma área de mesma dimensão foi utilizada como controle curativo, isto é, não houve aplicação do diclofenaco após a irradiação.

A avaliação também foi realizada uma vez por dia, durante os sete dias subsequentes, e a aplicação do produto era realizada imediatamente após as avaliações diárias.

5.2. GRUPO B – HIDROCORTISONA

5.2.1. Tratamento e Controle Preventivo

O tratamento preventivo consistia na aplicação da Hidrocortisona uma vez ao dia, por um técnico especializado da Allergisa, numa área da região infra-escapular medindo 50 cm² durante sete dias consecutivos, antes da irradiação ultravioleta.

No oitavo dia, todas as áreas foram irradiadas com o simulador de arco solar, emissor de radiação ultravioleta. Uma área de mesma dimensão foi utilizada como controle preventivo, isto é, não houve aplicação da Hidrocortisona antes da irradiação.

Após a irradiação a Hidrocortisona não foi mais aplicada, e os eritemas foram avaliados durante os sete dias subsequentes. O objetivo foi a avaliação da evolução do eritema produzido por irradiação UV após tratamento prévio da área irradiada. Para tanto, durante os sete dias subsequentes à irradiação foram realizadas medidas instrumentais com o Mexameter, e no primeiro dia após a irradiação foram realizadas também leituras visuais.

Para possibilitar as leituras visuais, a irradiação nos sítios do estudo preventivo foi realizada com diferentes energias de saída do simulador solar, tanto para os produtos quanto para os controles negativos.

As áreas irradiadas foram avaliadas todos os dias, individualmente e comparativamente, por análise instrumental (três medidas em cada eritema com o Mexameter). A avaliação visual foi realizada conforme o estabelecido na tabela 4).

5.2.2. Tratamento e Controle Curativo

O tratamento curativo consistia na aplicação da Hidrocortisona durante 07 dias, numa área da região infra-escapular medindo 50 cm², **imediatamente após** a irradiação com o simulador de arco solar. Uma área de mesma dimensão foi utilizada como controle curativo, isto é, não houve aplicação da hidrocortisona após a irradiação.

A avaliação também foi realizada uma vez por dia, durante os sete dias subsequentes, e a aplicação do produto era realizada imediatamente após as avaliações diárias.

6. DETERMINAÇÃO DA DOSE MÍNIMA ERITEMATOSA (DME)

A dose mínima eritematosa é definida como a dose de irradiação de luz ultravioleta suficiente para produzir um eritema mínimo perceptível, com bordas definidas na pele não tratada. Foi determinada a DME de cada voluntário através da aplicação de irradiação em uma sequência de progressão geométrica de exposições à luz ultravioleta (med/minuto), sendo cada uma graduada com um aumento aproximado de 25% acima do anterior, como mostra a tabela 4.

Tabela 4. Energia de radiação das exposições (medida da irradiação/minuto*)

Saída Nominal	med*/min
Primeira	1,90
Segunda	1,50
Terceira	1,20
Quarta	1,00
Quinta	0,80
Sexta	0,60

No estudo do tratamento preventivo, foi utilizada uma seqüência de progressão geométrica de energia (med/minuto) onde a energia de cada exposição foi 25% aproximadamente maior do que a da exposição anterior, como descrito na tabela 4.

O tempo de exposição (tanto para o estudo do tratamento curativo quanto para o estudo preventivo) foi de 2 minutos e 15 segundos, a mesma dose de radiação usada para determinação da DME (Dose Eritematosa Mínima) em testes de fator de proteção solar. Tal como o presente estudo, a determinação da DEM em testes de fator de proteção solar exige irradiação UV direta sobre a pele desprotegida.

No estudo do tratamento curativo, a energia irradiada foi de 1,90 med/minuto, em duplicata, durante 2 minutos e 15 segundos.

A quantidade de produto aplicado foi de 2mg/cm² em cada área submetida aos tratamentos preventivo e curativo.

7. PARÂMETROS DE AVALIAÇÃO DO TRATAMENTO

Em ambos os estudos (preventivo e curativo), os eritemas foram avaliados diariamente, durante os setes dias que se seguiram à irradiação. No estudo do tratamento Preventivo, foi feita a avaliação da evolução do eritema produzido após irradiação UV considerando o tratamento prévio da área irradiada. No estudo do tratamento Curativo foi feita a avaliação da evolução do eritema produzido após irradiação UV com tratamento posterior da área irradiada.

As avaliações foram realizadas instrumentalmente pelo (Mexameter). No primeiro dia após a irradiação, foram realizadas também as avaliações visuais.

As avaliações foram feitas por sete dias após a irradiação e utilizou-se para a avaliação de cada eritema o Mexameter. A medida era feita 3 vezes em cada eritema e no sentido anti-horário. Para a avaliação visual foi utilizado os dados da tabela 5 como parâmetro

No estudo do efeito preventivo, a leitura foi realizada em cada sítio 24 horas após a irradiação (isto é, a leitura visual após a irradiação) corresponde ao valor da DME daquele sítio. O valor da DME (Dose Eritematosa Mínima) é definido como a quantidade mínima de energia radiante necessária para produzir uma vermelhidão explícita (primeiro resultado positivo, de acordo com a tabela 5) na pele humana quando a pele é observada 16-24 horas após a irradiação.

As avaliações visuais e instrumentais foram 4 feitas por sete dias após a irradiação.

Tabela 5. Avaliação visual do eritema

Reação	Resultado
---------------	------------------

0 - ausente	negativo (-)
1 – eritema mínimo	duvidoso (+ / -)
2 – eritema definido, atingindo as bordas da área	positivo (+). (ponto de leitura)
3 – eritema moderado	positivo (++)
4 – eritema intenso	positivo (+++)

7.1. AVALIAÇÃO VISUAL DOS ERITEMAS

Após a irradiação, as áreas foram avaliadas todos os dias, individualmente e comparativamente durante sete dias, por análise instrumental (medida do eritema). No primeiro dia após a irradiação, os sítios foram avaliados também por análise visual (de acordo com a tabela 5).

Foram realizadas três medidas instrumentais, em cada eritema, em cada sítio testado, com o Mexameter

7.2. ACOMPANHAMENTO CLÍNICO E DERMATOLÓGICO

Os voluntários receberam instruções para não aplicar nenhum produto na pele (nem mesmo sabonete) diretamente na área do teste (nas costas), nem esfregar a região vigorosamente com a toalha após o banho. Também não puderam tomar banho dentro das duas horas que sucederam a aplicação dos produtos e ainda evitarem exposição ao sol.

Os voluntários foram orientados a contatar o coordenador da pesquisa a qualquer momento caso apresentassem qualquer reação adversa. Caso apresentasse reação adversa seria encaminhado para avaliação e orientação do dermatologista responsável, que o examinaria, classificaria a reação e tomaria a ação necessária (orientação e/ou medicação e documentação fotográfica quando necessário).

8. ASPECTOS ÉTICOS

8.1. COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Para a seleção das voluntárias foram seguidos critérios de exclusão e de inclusão em conformidade com o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ceará.

O projeto de pesquisa, com o protocolo experimental e o Termo de Consentimento, foram submetidos ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Madre Theodora, Campinas- São Paulo, credenciado pelo CONEP - Conselho Nacional de Saúde/MS.

8.2. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As voluntárias receberam uma explanação da natureza e dos objetivos do estudo. Foi enfatizado que o estudo tem a finalidade de pesquisa. A partir desta explanação, deve ficar claro para a voluntária que ela é livre para se retirar a qualquer momento do estudo sem ser obrigado a fornecer o motivo de fazê-lo e sem que isto cause qualquer prejuízo no seu atendimento junto à ALERGISA.

As voluntárias também receberam instruções (Anexo 3) para não aplicar nenhum produto na pele (nem mesmo sabonete) diretamente na área do teste (nas costas), nem esfregar a região vigorosamente com a toalha após o banho. Receberam ainda orientações para não tomarem banho dentro das duas horas que sucederam a aplicação dos produtos, e evitarem exposição ao sol.

Uma vez aprovada a participação do voluntário no estudo, foi solicitado a cada voluntário que, caso concordasse, assinasse o Termo de Consentimento (Anexo 4) para participar no estudo, antes da admissão no estudo.

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsinque (1965) e revisões subseqüentes estabelecidas em Tóquio (1975), Veneza (1983), África do Sul (1996) e Edimburgo (2000), e com a resolução 196/96 do Ministério Brasileiro de Saúde.

9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram inicialmente analisadas pelo teste de Kolmogorov-Smirnov para verificar a normalidade da distribuição. Uma vez constatada a normalidade da distribuição, calcularam-se, para a estatística descritiva, a média e o desvio padrão, assim como foram empregados testes paramétricos para a análise dos dados. Para comparar os tratamentos preventivo e curativo com os respectivos controles, utilizou-se o teste *t* para variáveis emparelhadas. O teste *t* para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B, seja para o tratamento preventivo, seja para o tratamento curativo. Comparações entre os diversos tempos relativos a um mesmo tratamento foram realizadas mediante o uso da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas (repeated measures ANOVA), associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois.

Tratando-se de uma variável ordinal, a intensidade do eritema mensurada pela avaliação visual foi analisada por testes não paramétricos para dados emparelhados (Wilcoxon signed rank test) e para variáveis independentes (teste U de Mann-Whitney).

Em todos os casos, estabeleceu-se em 0,05 (5%) a probabilidade α do erro tipo I (nível de significância), sendo considerado como estatisticamente significativo um valor *P* bicaudal menor que 0,05.

Para a análise dos dados, assim como para a elaboração dos gráficos, utilizou-se o *software* estatístico GraphPad Prism[®] versão 4.03 para Windows[®] (GraphPad Software, San Diego, California, USA).

Foram calculadas estatísticas descritivas (média, mediana, mínimo, máximo e desvio padrão) e freqüências. Foram construídos gráficos de linhas para as médias de eritema ao longo do tempo e Box-Plots para as médias de melanina obtidas no dia 7. Foi construído um histograma para as médias obtidas na leitura visual dos eritemas (dia 1).

As comparações foram realizadas entre o tratamento e controle preventivo e

entre o tratamento e controle curativo separadamente.

Os softwares utilizados nas análises foram o SAS System versão 8.2 e Minitab para Windows versão 13.32. O nível de confiança utilizado nas análises foi de 95%.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

III. RESULTADOS E DISCUSSÃO

1. TRATAMENTO PREVENTIVO DICLOFENACO

No estudo do tratamento preventivo, o esperado era que na leitura visual, os valores iniciais das áreas tratadas (áreas que receberam os produtos) fossem menores que os valores iniciais das áreas não tratadas (controle negativo) se os produtos tivessem um potencial antiinflamatório preventivo sobre o eritema solar. Também era possível esperar que a regressão dos eritemas (medida por Mexameter) fosse mais rápida nas áreas previamente tratadas do que nas não tratadas.

1.1. Resultados estatísticos do Produto do Grupo A – Diclofenaco

1.1.1. Tratamento Preventivo x Controle Preventivo

Eritema (dia 0)

Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos nos tempos T4h e T6h. A média das leituras do Mexameter nestes tempos foi superior para o Controle Preventivo, em comparação ao Tratamento Preventivo, significando que o Tratamento Preventivo reduz a intensidade do eritema em comparação ao Controle Preventivo.

Eritema (dias 1 ao 7)

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores médios de eritema nos dias 1 ao 7.

Melanina

Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores médios de Melanina. A melanina foi superior em média para o Tratamento Preventivo em relação ao Controle Preventivo.

Avaliação Visual

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores medianos de eritema; a diferença entre as medianas dos grupos de medidas não é significativa em comparação à faixa de variação dos dados.

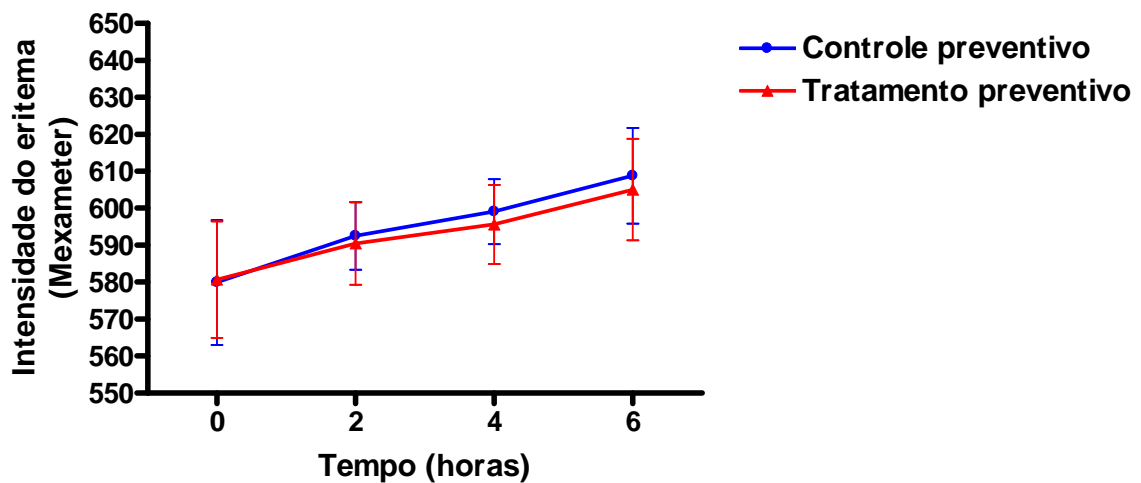
FIGURA 9. Foto da área do controle preventivo



FIGURA 10. Foto da área do tratamento preventivo



Figura 11. Gráfico demonstra a intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias do grupo A submetidas ao ensaio preventivo (controle e tratado) do Diclofenaco.



Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 sujeitos. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo nos diversos tempos avaliados. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos. Para comparar os diferentes tempos num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois.

Controle preventivo:

ANOVA: $F = 18,4700$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

$T0 < T2$: $P < 0,05$

$T0 < T4$: $P < 0,001$

$T0 < T6$: $P < 0,001$

$T2 < T6$: $P < 0,01$

Tratamento preventivo:

ANOVA: $F = 11,5700$; $P < 0,0001$

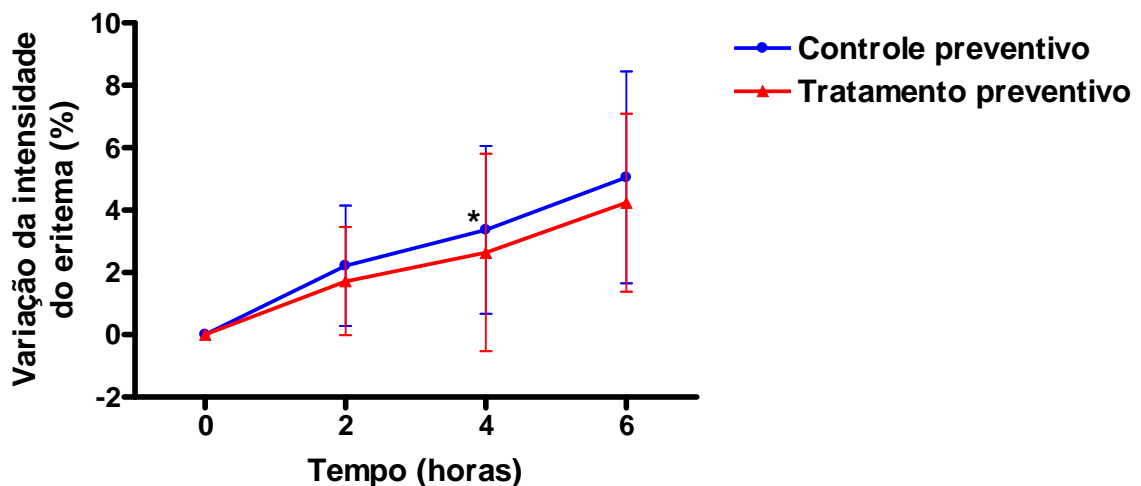
Teste de Tukey:

$T0 < T4$: $P < 0,01$

$T0 < T6$: $P < 0,001$

T2 < T6: P < 0,01

Figura 12. Gráfico demonstra a variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero (T_0), definida como a IE basal.



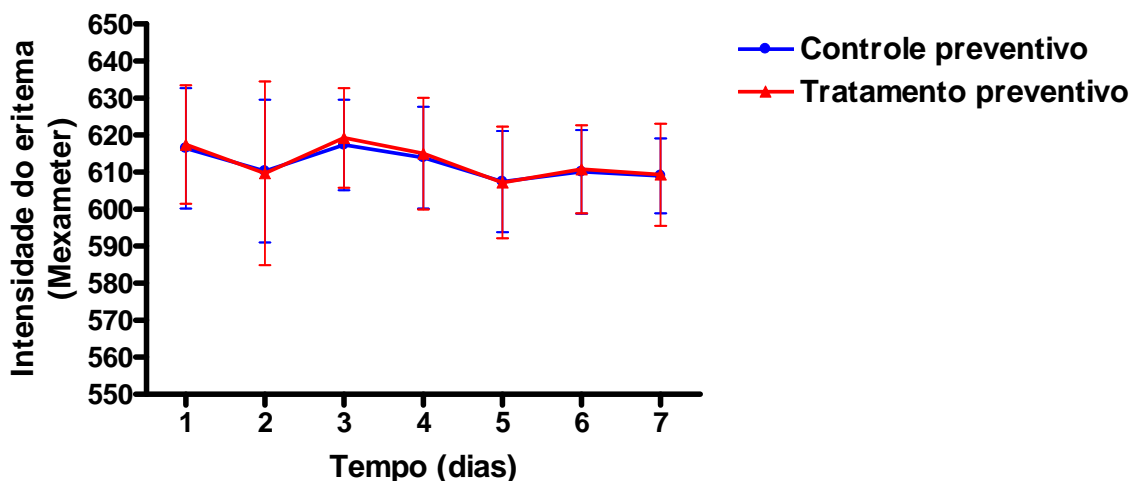
A variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, foi calculada em função da IE medida no tempo zero (T_0), definida como a IE basal, nas voluntárias do grupo A submetidas ao ensaio preventivo (controle e tratado), conforme a seguinte expressão:

$$\Delta IE = \frac{IE(T_i) - IE(T_0)}{IE(T_0)} \cdot 100$$

onde $IE(T_i)$ denota a IE mensurada em um dado tempo T_i e $IE(T_0)$ corresponde à IE verificada em T_0 .

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo nos diversos tempos avaliados. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no tempo 4 horas (*P = 0,0433).

Figura 13. Gráfico demonstra a variação da Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias do grupo A do ensaio preventivo (controle e tratado).



Os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas nas 10 voluntárias do grupo A.

O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo nos diversos dias avaliados.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significante em nenhum dos dias. Para comparar os diferentes dias num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os dias dois a dois. Não foram constatadas diferenças estatisticamente significante nem no tratamento preventivo ($P = 0,1688$), tampouco no controle preventivo ($P = 0,0924$).

2. TRATAMENTO CURATIVO DICLOFENACO

No estudo do efeito curativo, o esperado era que a regressão dos eritemas nas áreas tratadas (medida por Mexameter), fosse mais rápida que nas áreas não

tratadas se os produtos tivessem um potencial antiinflamatório curativo sobre o eritema solar.

2.1. Resultados estatísticos do Produto do Grupo A - Diclofenaco

2.1.1. Tratamento Curativo x Controle Curativo

Eritema (dia 0)

Foram encontradas evidências de diferenças significativas apenas no tempo T2h. O eritema foi superior em média para o Tratamento Curativo em comparação ao Controle Curativo, significando que o controle reduziu a intensidade do eritema em relação ao tratamento.

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos nos tempos T4h e T6h.

Eritema (dias 1 à 7)

Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos no dia 7. A média das leituras do Mexameter nestes tempos foi superior para o Tratamento Curativo, em comparação ao Controle Curativo, o que significa que o Tratamento Curativo aumentou a intensidade do eritema em comparação ao Controle Curativo. Da mesma forma, considerando um nível de confiança de 90%, as medidas do Mexameter para o Controle Curativo foram superiores em média ao Tratamento Curativo nos dias 1 e 2, significando que o Tratamento Curativo reduziu a intensidade dos eritemas em comparação ao Controle Curativo.

Melanina

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores médios de melanina obtidos pelo Mexameter em t= 7 dias.

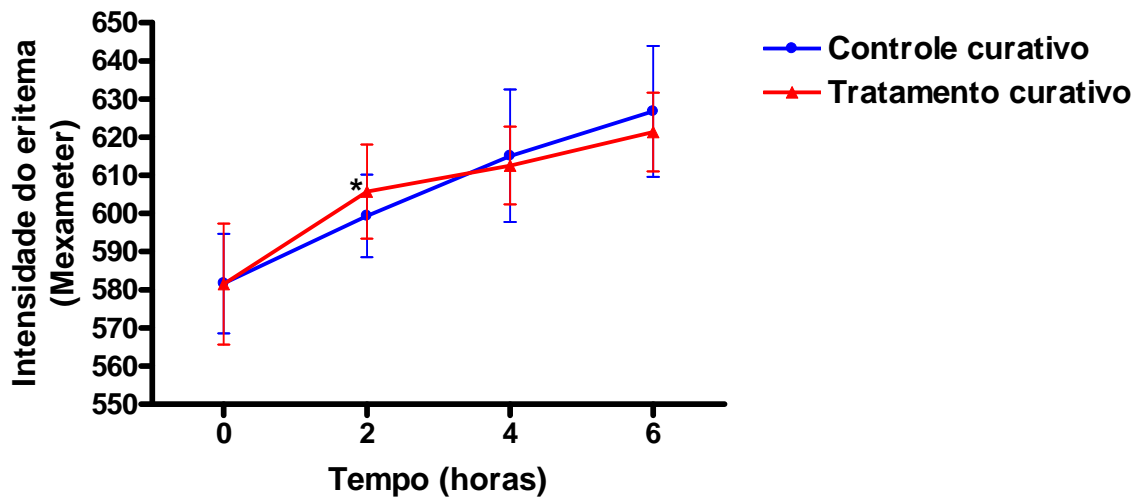
Avaliação Visual

Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores medianos de eritema. Na avaliação visual, o valor de eritema foi superior para o Controle Curativo em comparação ao Tratamento Curativo significando que o Tratamento Curativo reduziu a intensidade de eritema em relação ao Controle.

FIGURA 14- Foto da área do tratamento curativo



Figura 15. Gráfico da intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias do grupo A do ensaio curativo (controle e tratado).



Os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas nas 10 voluntárias nos sítios do tratamento curativo.

O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo nos diversos tempos avaliados. Verificou-se uma diferença estatisticamente significativa no tempo 2 horas (*P = 0,0463). Para comparar os diferentes tempos num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois.

Controle curativo:

ANOVA: $F = 28,2000$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

$T0 < T2$: $P < 0,05$

$T0 < T4$: $P < 0,001$

$T0 < T6$: $P < 0,001$

$T2 < T4$: $P < 0,05$

$T2 < T6$: $P < 0,001$

Tratamento curativo:

ANOVA: $F = 35,2500$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

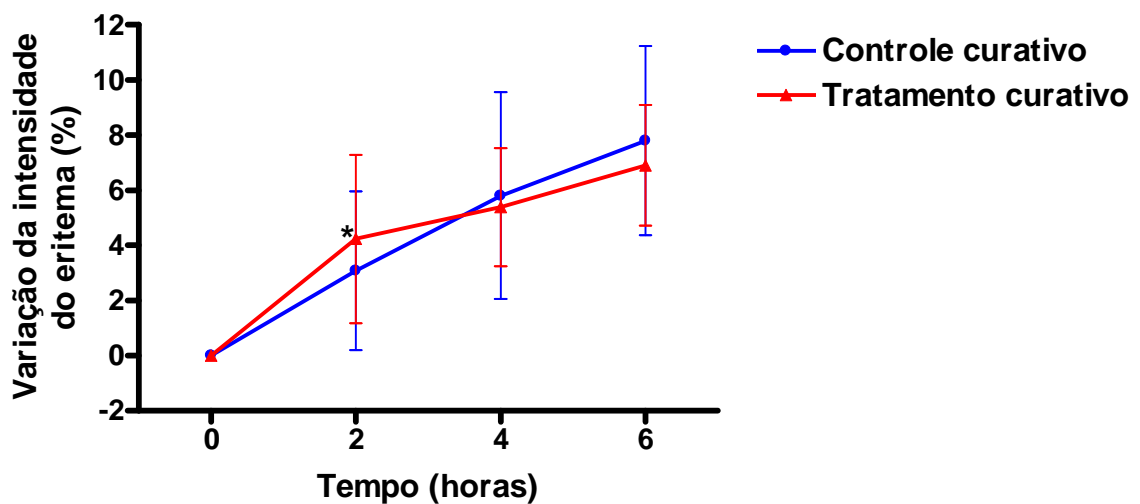
$T0 < T2$: $P < 0,001$

$T0 < T4$: $P < 0,001$

$T0 < T6$: $P < 0,001$

$T2 < T6$: $P < 0,01$

Figura 16. Gráfico demonstra a variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero ($T0$), definida como a IE basal.



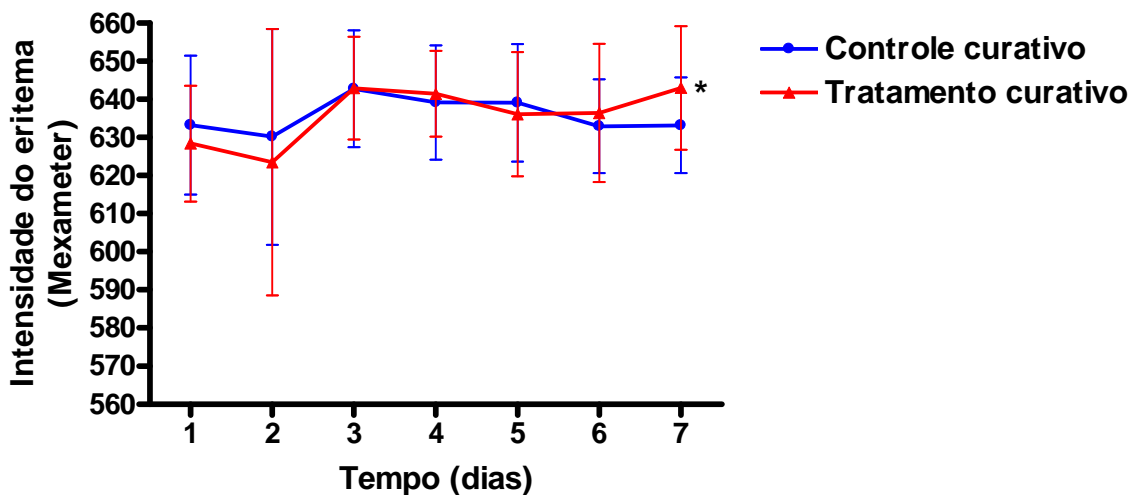
A variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero (T_0), definida como a IE basal nas voluntárias do grupo A nos sítios submetidos ao ensaio curativo (controle e tratado), –conforme a seguinte expressão:

$$\Delta IE = \frac{IE(T_i) - IE(T_0)}{IE(T_0)} \cdot 100$$

onde $IE(T_i)$ denota a IE mensurada em um dado tempo T_i e $IE(T_0)$ corresponde à IE verificada em T_0 .

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 sujeitos. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo nos diversos tempos avaliados. Verificou-se uma diferença estatisticamente significante no tempo 2 horas (*P = 0,0262).

Figura 17. Gráfico demonstra a variação na intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias do grupo A nos sítio dos ensaio curativo (controle e tratado).



A intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias do grupo A submetidas ao ensaio curativo (controle e tratado). Os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias.

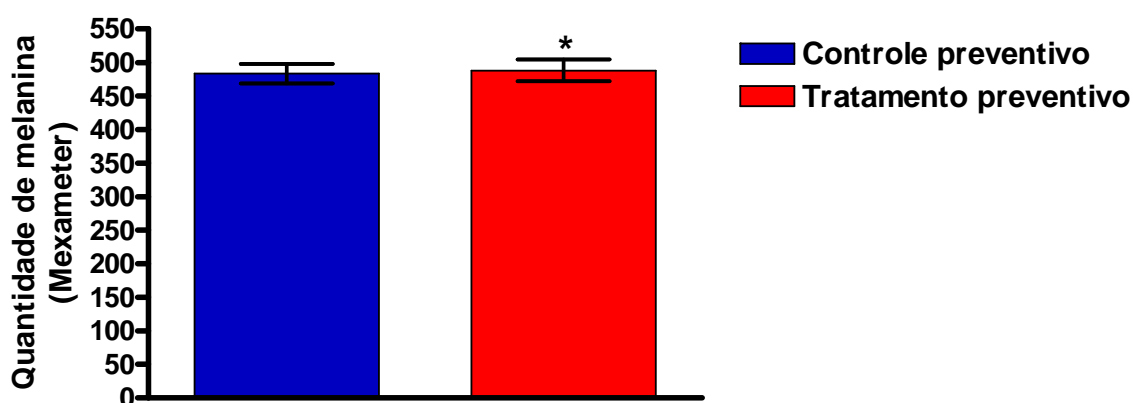
O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo nos diversos dias avaliados, sendo verificada uma diferença estatisticamente significativa no dia 7 (*P = 0,0343).

Para comparar os diferentes dias num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os dias dois a dois.

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes nem no tratamento curativo (P = 0,0758), tampouco no controle curativo (P = 0,4523).

No que diz respeito a melanina, a figura 15, mostra uma diferença estatisticamente significativa no tratamento preventivo.

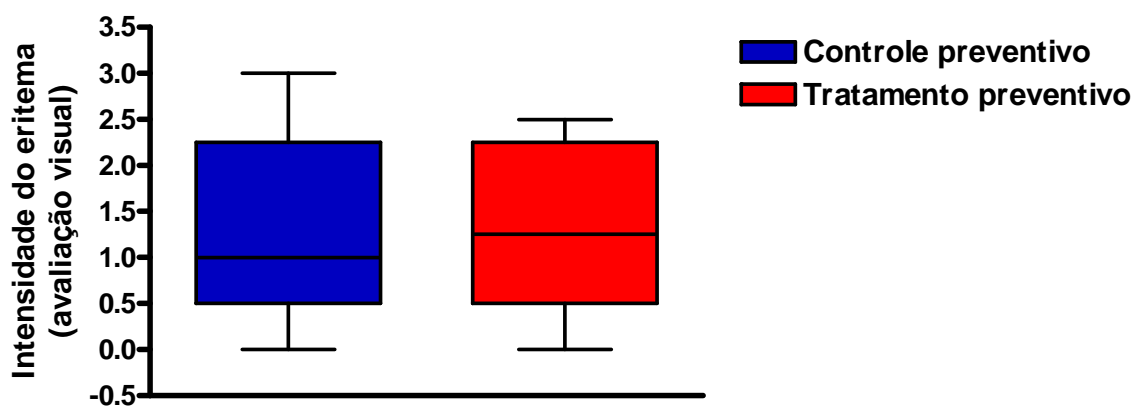
Figura 18. Quantificação da Melanina pelo Mexameter realizada no dia 7 do tratamento preventivo.



Demonstração da quantidade da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7, nas voluntárias do grupo A nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado). Os dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste *t* para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo, sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa (**P* = 0,0140).

Já na avaliação visual da intensidade do eritema realizado no dia 1, so tratamento preventivo, não foi constatada diferença estatisticamente significativa conforme demonstrado na figura 16.

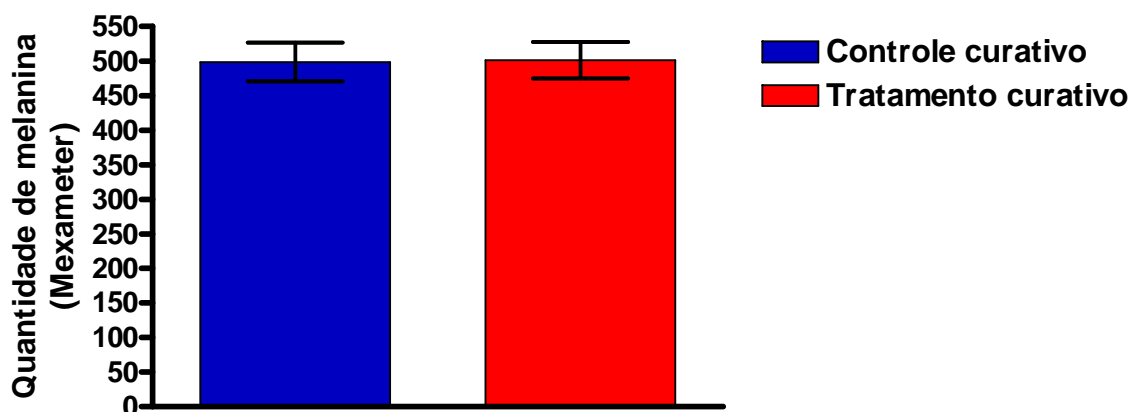
Figura 19. Quantificação da intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias do grupo A nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado).



Dados expressos como mediana, percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 10 voluntárias.

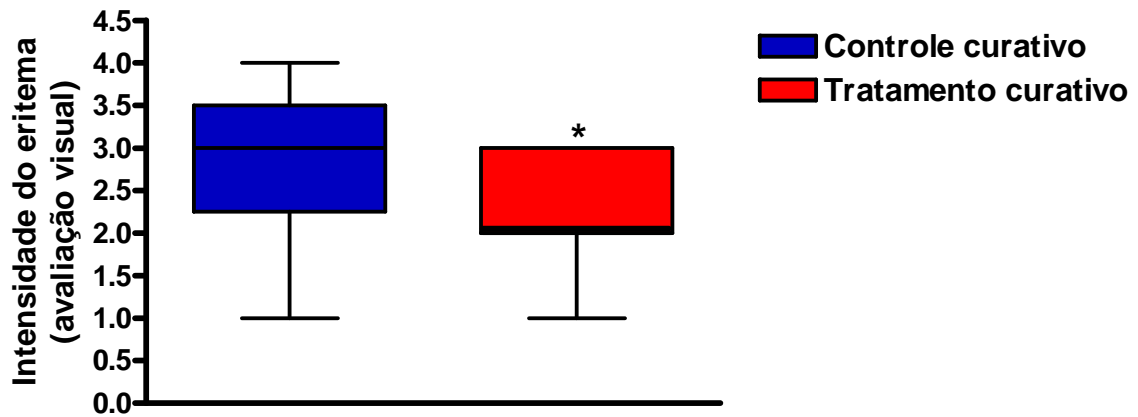
Um teste não paramétrico para variáveis emparelhadas (Wilcoxon signed rank test) foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 1,1250$).

Figura 20. Quantificação da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7, nas voluntárias do grupo A nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).



Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 sujeitos. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,5284$), na avaliação da melanina no dia 7 do ensaio curativo.

Figura 21. Intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias do grupo A nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).



Na avaliação visual realizada no dia 1 foi verificada uma diferença estatisticamente significativa conforme demonstrada na figura 18, na intensidade do eritema nas voluntárias do grupo A nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).

Dados expressos como mediana percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 10 voluntárias.

Um teste não paramétrico para variáveis emparelhadas (Wilcoxon signed rank test) foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo, e sendo constatado uma diferença estatisticamente significativa (*P = 0,0313).

3. CONCLUSÕES DOS TRATAMENTOS PREVENTIVO E CURATIVO DO DICLOFENACO

O Tratamento Preventivo mostrou-se mais eficiente para reduzir a intensidade de eritemas em comparação ao Controle Preventivo, nos tempos de 4h e 6h após irradiação, de acordo com a medida instrumental com 99% de confiança. Não foram detectadas diferenças significativas entre os tratamentos pela avaliação visual dos eritemas após 1 dia da irradiação. Após 7 dias, o Tratamento Preventivo provocou maior melanização da pele que o Controle Preventivo.

De acordo com a medida instrumental, o Tratamento Curativo mostrou-se mais eficiente que o Controle Curativo para reduzir a intensidade de eritemas em 1 dia e 2 dias após a irradiação, com 90% de confiança, e o Controle Curativo mostrou-se mais eficiente que o Tratamento Curativo em 2 horas (95% de confiança) e 7 dias (99% de confiança). A avaliação visual após 1 dia da irradiação mostrou o Tratamento Curativo mais eficiente que o Controle Curativo para a redução de eritema, no nível de confiança de 95%. Não houve diferença significativa na melanização da pele entre os dois tratamentos.

A reação inflamatória resulta da disfunção induzida por estímulos de natureza diversificada, com predomínio dos que desencadeiam os vários padrões de reação imunológica.

A inflamação é um fenômeno reacional, dinâmico, que engloba uma série extensa de modificações vasculares, humorais e celulares, as quais se encadeiam segundo padrão básico, como resposta às lesões teciduais provocadas por múltiplos fatores de agressão, sejam infecções, frio ou calor excessivo, traumatismos, irritantes químicos, reações antígeno-anticorpo. O fato inflamatório integra-se nos mecanismos gerais de manutenção da homeostasia corporal. (ESTEVES et. al., 1992).

A inflamação costuma ser dividida em três fases: a inflamação aguda, a resposta imune e a inflamação crônica. A inflamação aguda refere-se à

resposta inicial à lesão tecidual; é mediada pela liberação de autocóides e, em geral, precede o desenvolvimento da resposta imune.

As respostas inflamatórias ocorrem em três fases diferentes, cada qual aparentemente mediada por mecanismos diversos: (1) fase transitória aguda caracterizada por vasodilatação localizada e aumento da permeabilidade vascular; (2) fase subaguda, ou tardia, marcada principalmente pela infiltração dos leucócitos e células fagocitárias; e (3) fase proliferativa crônica, na qual há degeneração tecidual e fibrose.

Vários mecanismos diferentes estão envolvidos no processo inflamatório. A capacidade de desencadear uma resposta inflamatória é fundamental à sobrevivência, em vista dos patógenos e lesões ambientais, embora em algumas situações e doenças a resposta inflamatória possa ser exagerada e persistente, sem qualquer benefício aparente. (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A lesão celular associada à inflamação atua sobre as membranas celulares provocando a liberação de enzimas lisossomais pelos leucócitos; a seguir, ocorre liberação de ácido araquidônico a partir de compostos precursores, e são sintetizados vários eicosanóides (BERTRAM G. KATZUNG, 2003).

A via da ciclooxigenase (COX) do metabolismo do araquidonato produz prostaglandinas, que exercem uma variedade de efeitos sobre os vasos sanguíneos, as terminações nervosas e as células envolvidas na inflamação.

O eritema que acompanha uma reação inflamatória pode também ser empregado para ensaio de drogas antiinflamatórias, recorrendo-se geralmente à luz ultravioleta para a sua produção. (ROCHA E SILVA, 1973)

Parece evidente que a radiação UV provoca a liberação de moléculas mediadoras de inflamação que são ao menos em parte responsáveis pelo eritema (PONS GIMIER & PARRA JUEZ, 1995).

Produtos com ação antiinflamatória tópica têm sido utilizados com a finalidade de amenizar o eritema solar.

Neste estudo foram avaliados os efeitos preventivo e curativo dos antiinflamatórios Diclofenaco e Hidrocortisona.

O diclofenaco é uma droga classificada como antiinflamatório não esteroideal (AINE) e, como os demais medicamentos desse grupo, possui propriedades antiinflamatórias, analgésicas e antipiréticas (PFAFFERNRATH & SCHERZER, 1995).

A despeito de serem drogas com estrutura química heterogênea, os AINEs compartilham a capacidade de inibir a enzima ciclooxigenase, importante na biossíntese das prostaglandinas. Essas substâncias, além de atuarem como moduladoras da inflamação, participam da fisiologia plaquetária e modulam respostas celulares a estímulos diversos (SIMON & MILLS, 1980).

Além disso, o diclofenaco parece reduzir as concentrações intracelulares do araquidonato livre nos leucócitos, talvez por alterar a liberação ou captação dos ácidos graxos. (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A analgesia induzida pelos AINEs é tradicionalmente explicada pela prevenção da formação de prostaglandinas a nível local, o que impediria a hipersensibilização dos receptores algógenos, ou pelo antagonismo direto desses receptores hipersensibilizados (FERREIRA, 1972; 1979). Esse mecanismo poderia ser explicado pelo aumento da concentração de endorfinas no plasma (MARTINI & COL., 1984).

4. TRATAMENTO PREVENTIVO HIDROCORTISONA

4.1. Resultados estatísticos do Produto B - Grupo Hidrocortisona

4.1.1. Tratamento Preventivo x Controle Preventivo

Eritema (dia 0)

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos nos tempos T2h, T4h e T6h, no nível de confiança de 95%. Considerando um nível de confiança de 90%, a média das leituras de Mexameter para o eritema foi superior em média para o Controle Preventivo, em comparação ao Tratamento Preventivo no tempo T2 h, o que significa que o Tratamento Preventivo reduz a intensidade de eritema em comparação ao Controle Preventivo.

Eritema (dias 1 à 7)

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores médios de eritema nos dias 1 à 7 no nível de confiança de 95%. Considerando um nível de confiança de 90%, o eritema foi superior em média para o Controle Preventivo no dia 5, em comparação ao Tratamento Preventivo, significando que o Tratamento Preventivo reduz a intensidade de eritema em relação ao Controle Preventivo.

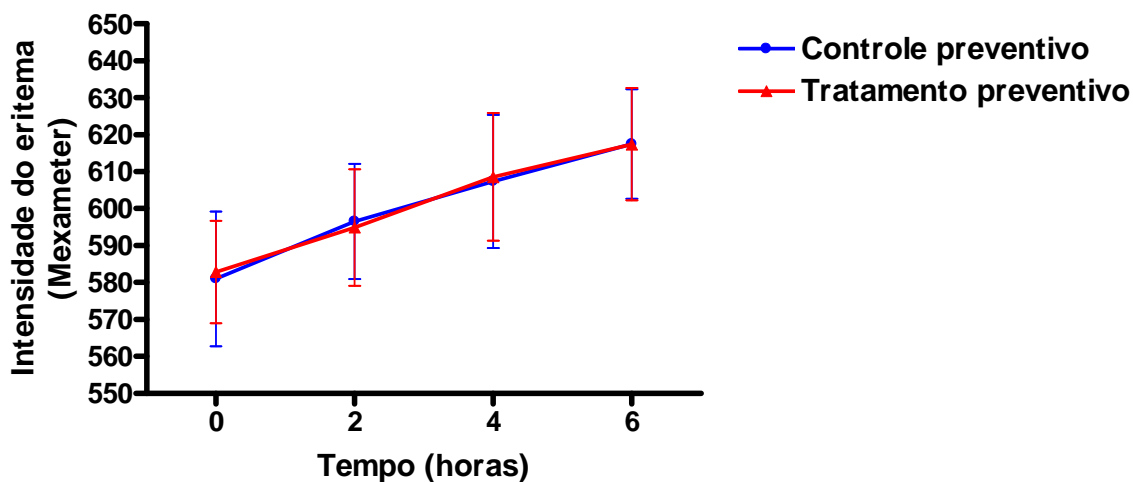
Melanina

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores médios de Melanina.

Avaliação Visual

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores medianos de eritema.

Figura 22. Gráfico que demonstra a intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado).



Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado).

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo nos diversos tempos avaliados.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos. Para comparar os diferentes tempos num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois.

Controle preventivo:

ANOVA: $F = 32,0900$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

$T_0 < T_2$: $P < 0,01$

$T_0 < T_4$: $P < 0,001$

$T_0 < T_6$: $P < 0,001$

$T_2 < T_4$: $P < 0,05$

$T_2 < T_6$: $P < 0,001$

Tratamento preventivo:

ANOVA: $F = 46,1000$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

$T0 < T2$: $P < 0,01$

$T0 < T4$: $P < 0,001$

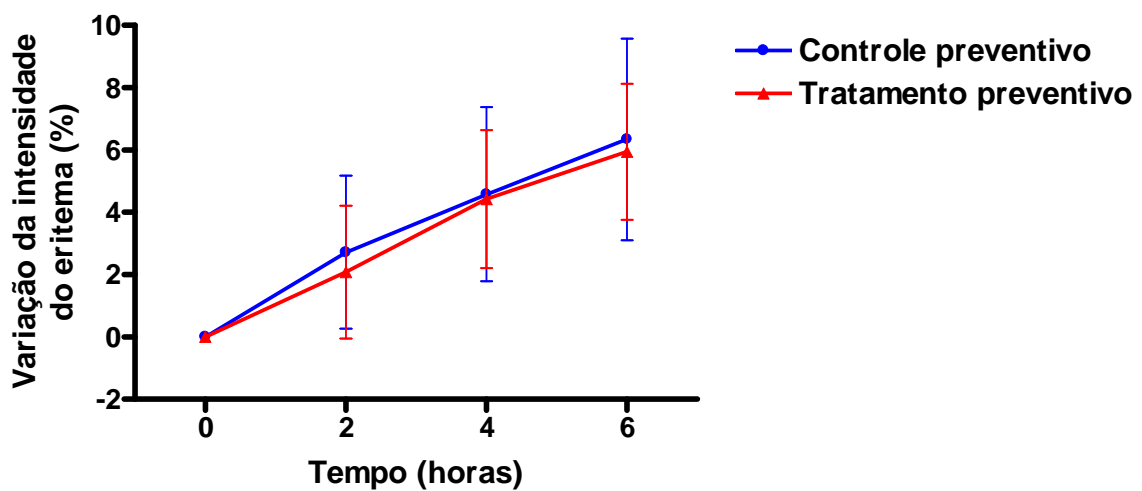
$T0 < T6$: $P < 0,001$

$T2 < T4$: $P < 0,01$

$T2 < T6$: $P < 0,001$

$T4 < T6$: $P < 0,05$

Figura 23. Gráfico demonstra a variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero ($T0$), definida como a IE basal.



A variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero ($T0$), definida como a IE basal, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado), conforme a seguinte expressão:

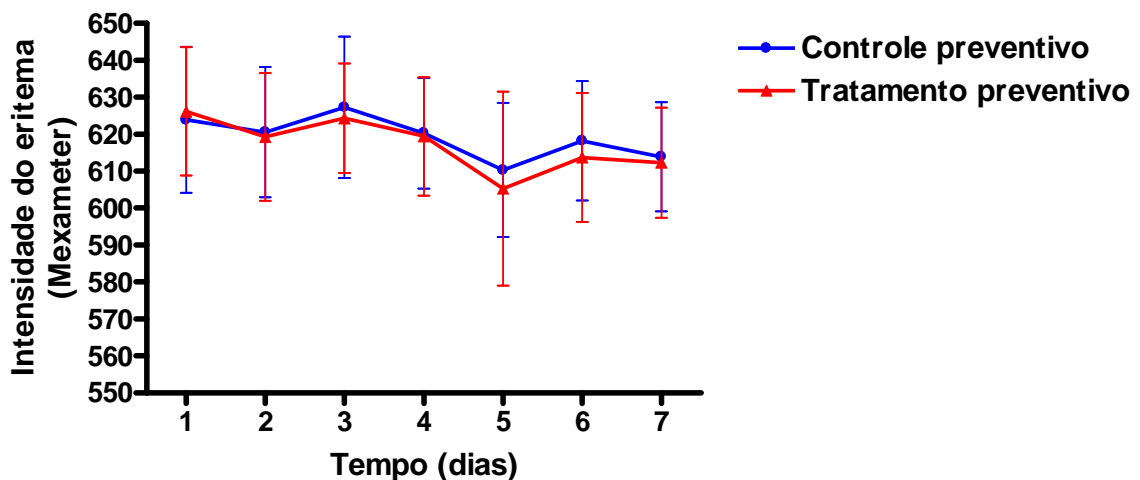
$$\Delta IE = \frac{IE(T_i) - IE(T_0)}{IE(T_0)} \cdot 100$$

onde $IE(T_i)$ denota a IE mensurada em um dado tempo T_i e $IE(T_0)$ corresponde à IE verificada em T_0 .

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo nos diversos tempos avaliados.

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significante.

Figura 24. Gráfico demonstra a intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado).



Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo nos diversos dias avaliados. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos dias. Para comparar os diferentes dias num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de

comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os dias dois a dois.

Controle preventivo:

ANOVA: $F = 5,1940$; $P = 0,0003$

Teste de Tukey:

Dia 1 > Dia 5: $P < 0,01$

Dia 3 > Dia 5: $P < 0,001$

Dia 3 > Dia 7: $P < 0,01$

Tratamento preventivo:

ANOVA: $F = 4,6920$; $P = 0,0007$

Teste de Tukey:

Dia 1 > Dia 5: $P < 0,01$

Dia 3 > Dia 5: $P < 0,01$

5 . TRATAMENTO CURATIVO HIDROCORTISONA

5.1 Resultados estatísticos do Produto B - Grupo Hidrocortisona

5.1.1 Tratamento Curativo x Controle Curativo

Eritema (dia 0)

Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos no tempo T2h. O eritema foi superior em média para o Controle Curativo em relação ao Tratamento Curativo, o que significa que o Tratamento Curativo reduziu a intensidade de eritema em relação ao Controle Curativo.

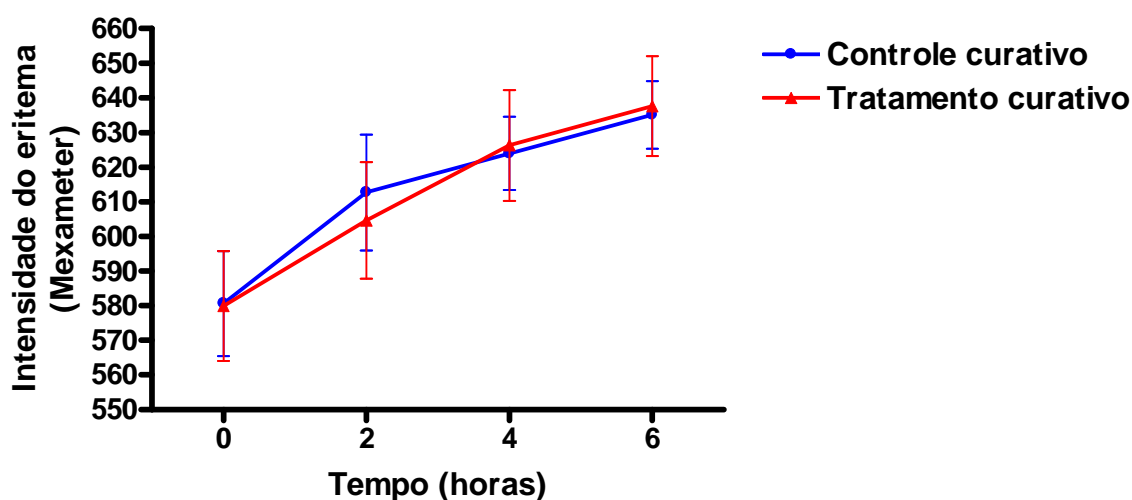
Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos nos tempos T4h e T6h.

Eritema (dias 1 ao 7)

Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos nos dias 5 e 7, no nível de confiança de 95%. O eritema foi superior em média para o Controle Curativo em comparação ao Tratamento Curativo, significando que o Tratamento Curativo reduz a intensidade de eritema em relação ao Controle Curativo.

Na comparação para os demais dias, não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos.

Figura 25. Gráfico da intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).



Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo nos diversos tempos avaliados.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos. Para comparar os diferentes tempos num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os tempos dois a dois.

Controle curativo:

ANOVA: $F = 87,9000$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

$T0 < T2$: $P < 0,001$

$T0 < T4$: $P < 0,001$

$T0 < T6$: $P < 0,001$

$T2 < T4$: $P < 0,05$

$T2 < T6$: $P < 0,001$

$T4 < T6$: $P < 0,05$

Tratamento curativo:

ANOVA: $F = 65,8200$; $P < 0,0001$

Teste de Tukey:

$T0 < T2$: $P < 0,001$

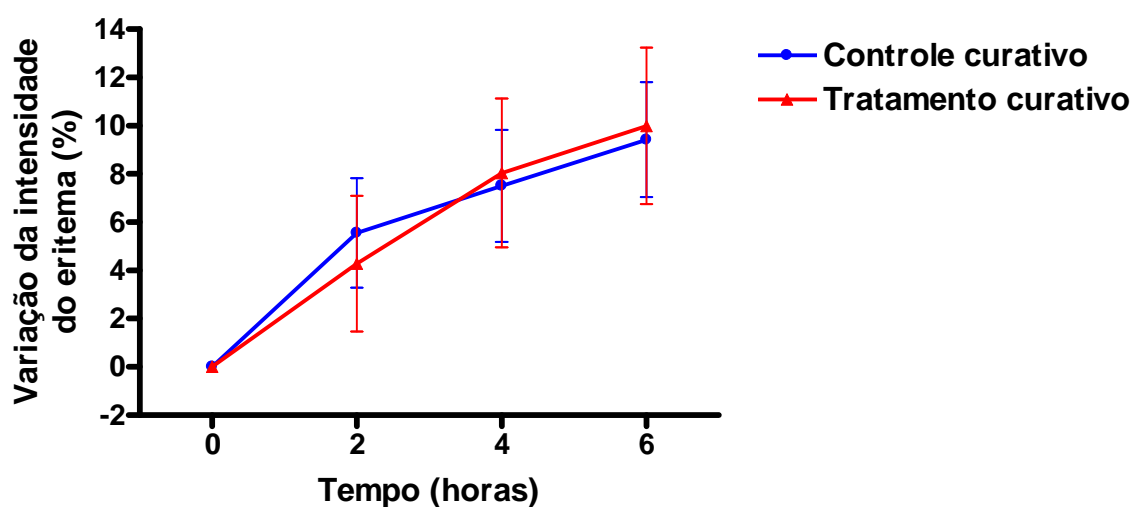
$T0 < T4$: $P < 0,001$

$T0 < T6$: $P < 0,001$

$T2 < T4$: $P < 0,001$

$T2 < T6$: $P < 0,001$

Figura 26. Gráfico demonstra a variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero ($T0$), definida como a IE basal.



Variação na intensidade do eritema (ΔIE), em termos percentuais, nos tempos 2, 4 e 6 horas do dia zero, calculada em função da IE medida no tempo zero (T_0), definida como a IE basal, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado), conforme a seguinte expressão:

$$\Delta IE = \frac{IE(T_i) - IE(T_0)}{IE(T_0)} \cdot 100$$

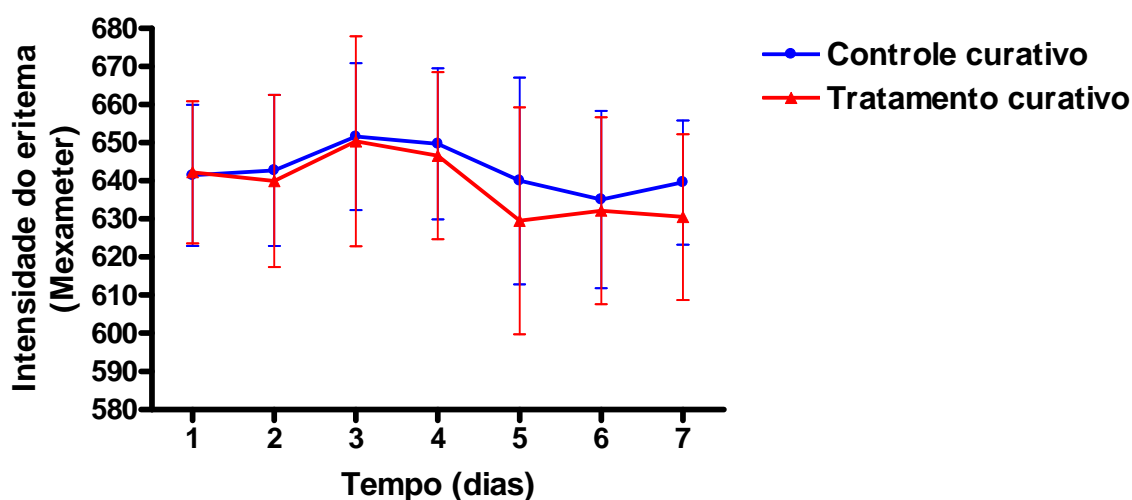
onde $IE(T_i)$ denota a IE mensurada em um dado tempo T_i e $IE(T_0)$ corresponde à IE verificada em T_0 .

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias.

O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo nos diversos tempos avaliados.

Não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.

Figura 27. Gráfico da – Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).



Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nos sujeitos do grupo B submetidos ao ensaio curativo (controle e tratado).

Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 sujeitos. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo nos diversos dias avaliados. Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos dias. Para comparar os diferentes dias num mesmo tratamento, utilizou-se a análise de variância com medidas repetidas associada ao teste de comparações múltiplas de Tukey, para verificar diferenças entre os dias dois a dois.

Controle curativo:

ANOVA: $F = 2,7540$; $P = 0,0208$

Teste de Tukey:

Dia 3 > Dia 6: $P < 0,05$

Tratamento curativo:

ANOVA: $F = 3,5010$; $P = 0,0054$

Teste de Tukey:

Dia 3 > Dia 5: $P < 0,05$

Dia 3 > Dia 7: $P < 0,05$

Melanina

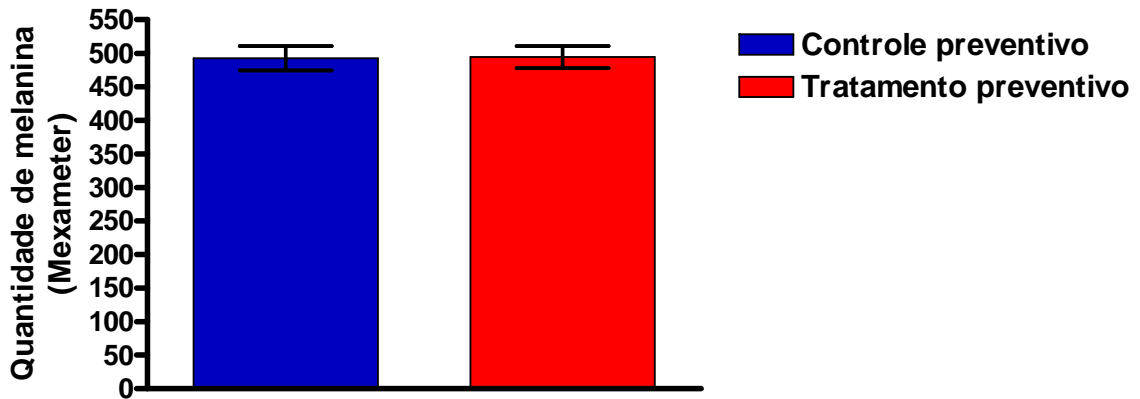
Foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores médios de melanina. A melanina foi superior em média para o Controle Curativo em relação ao Tratamento Curativo.

Avaliação Visual

Não foram encontradas evidências de diferenças significativas entre os tratamentos para os valores medianos de eritema.

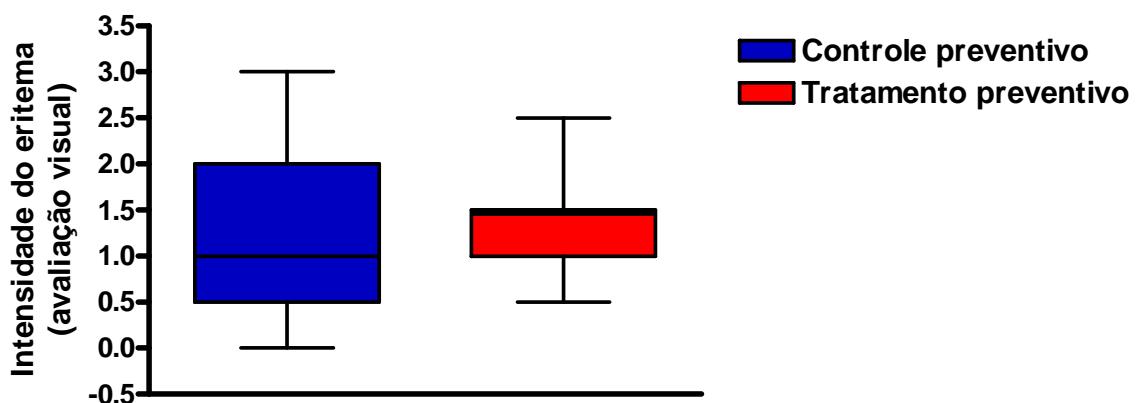
Na quantificação da melanina, no tratamento preventivo realizado no dia 7 não houve diferença estatisticamente significativa conforme demonstrado na figura 28.

Figura 28. Quantificação da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7 nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado).



Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 sujeitos. O teste *t* para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,4591$).

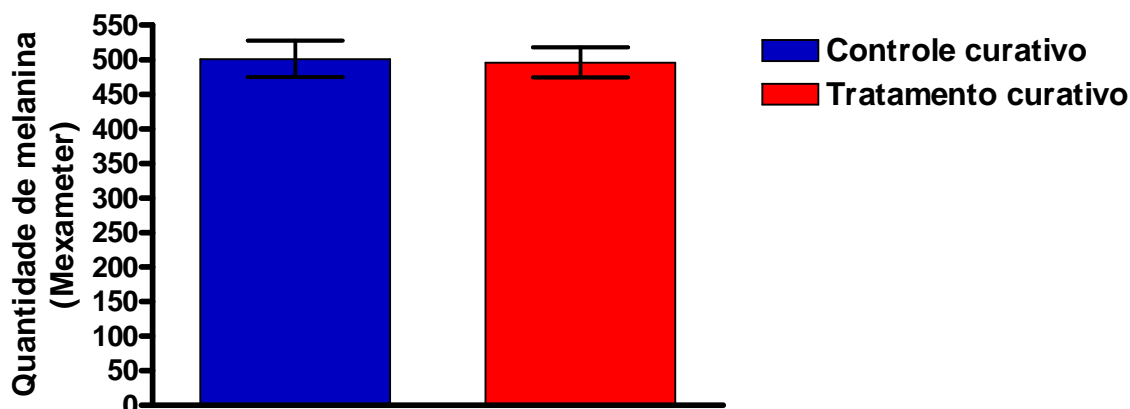
Figura 29. Quantificação da intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 do tratamento preventivo.



Intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio preventivo (controle e tratado). Dados expressos como mediana, percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 10 voluntários. Um teste não paramétrico para variáveis emparelhadas (Wilcoxon signed rank test) foi usado para comparar o tratamento preventivo com o controle preventivo.

Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,3008$).

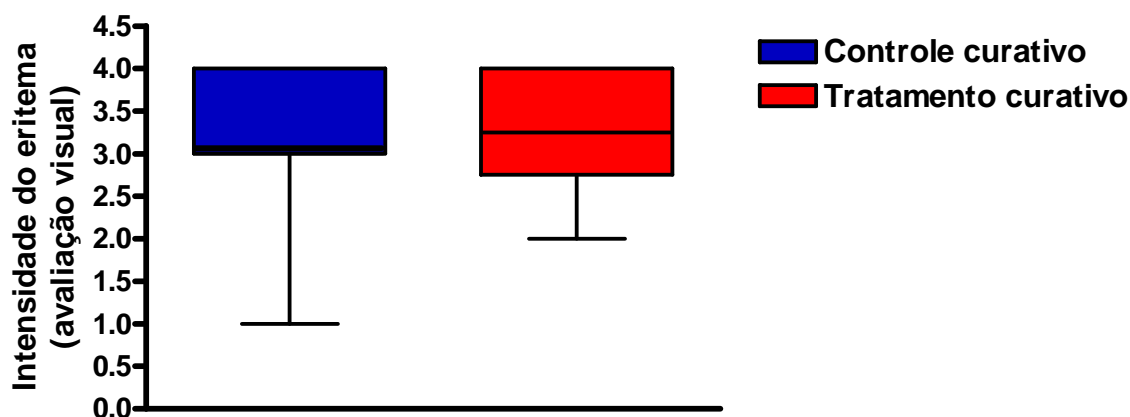
Figura 30. Quantificação da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7, nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado).



A Quantificação da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7, nas voluntárias grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado). Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias. O teste t para variáveis emparelhadas foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo.

Não foi constatada diferença estatisticamente significativa, embora o valor de P (0,0678) tenha se aproximado do nível de significância adotado (5%).

Figura 31. Intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo.



Intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias do grupo B nos sítios do ensaio curativo (controle e tratado). Dados expressos como mediana, percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das medições efetuadas em 10 sujeitos. Um teste não paramétrico para variáveis emparelhadas (Wilcoxon signed rank test) foi usado para comparar o tratamento curativo com o controle curativo.

Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,4375$).

6 . CONCLUSÕES DOS TRATAMENTOS PREVENTIVO E CURATIVO HIDROCORTISONA

O Tratamento Preventivo mostrou-se mais eficiente para reduzir a intensidade de eritemas em comparação ao Controle Preventivo, nos tempos de 2h e 5 dias após irradiação, de acordo com a medida instrumental, com 90% de confiança. Não foram detectadas diferenças significativas entre os tratamentos pela avaliação visual dos eritemas após 1 dia da irradiação, nem pela avaliação de melanina após 7 dias.

De acordo com a medida instrumental, o Tratamento Curativo mostrou-se mais eficiente que o Controle Curativo para reduzir a intensidade de eritemas em 2h, 5 dias e 7 dias após a irradiação, em um nível de confiança de 95%. Não foram detectadas diferenças significativas entre os tratamentos pela avaliação visual dos eritemas após 1 dia da irradiação. O Controle Curativo provocou maior melanização da pele, em comparação ao Tratamento Curativo, com 95% de confiança.

Os glicocorticóides, dentre eles a hidrocortisona, exercem nos mamíferos efeitos sobre o metabolismo das proteínas, gorduras e dos hidratos de carbono, sobre o balanço hídrico e de eletrólitos. Entre os efeitos, observa-se o aumento da síntese de glicogênio, com acentuado acúmulo deste carboidrato no fígado. Sobre as proteínas, promove a sua quebra e inibe seu anabolismo e síntese, interferindo na cicatrização de feridas e inibindo a produção de anticorpos (HAYNES, 1962; LANDAU & COL., 1962).

Além de seus efeitos sobre o número de linfócitos, os corticosteróides alteram profundamente as respostas imunológicas dos linfócitos. Esses efeitos constituem uma faceta importante das ações antiinflamatória e imunossupressora dos glicocorticóides. Essas substâncias podem evitar ou suprimir a inflamação em resposta a múltiplos eventos incitantes, inclusive estímulos radiantes, mecânicos, químicos, infecciosos e imunológicos (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A ação antiinflamatória e imunossupressora nos mamíferos torna a hidrocortisona freqüentemente utilizada desta forma, em medicina, quando se deseja atenuar os efeitos indesejáveis dos processos inflamatórios e alérgicos (STITES & COL., 1997).

Inúmeros mecanismos estão envolvidos na supressão da inflamação pelos glicocorticóides. Atualmente, está claro que os glicocorticóides inibem a produção, por múltiplas células, de fatores que são críticos na geração da resposta inflamatória. Como conseqüência, existe liberação diminuída de fatores vasoativos e quimiotáxicos, secreção diminuída de enzimas lipolíticas e proteolíticas, extravasamento diminuído de leucócitos nas áreas de lesão e, por fim, fibrose diminuída. (GOODMAN & GILMAN, 1996).

O tratamento de pacientes com inflamação envolve dois objetivos básicos: em primeiro lugar, aliviar a dor, que quase sempre constitui o sintoma inicial e a principal queixa do paciente, em segundo lugar, retardar ou teoricamente interromper o processo responsável pela lesão tecidual. A redução da

inflamação com agentes antiinflamatórios não esteróides (AINE) muitas vezes produz alívio da dor por um período significativo de tempo (BERTRAM G. KATZUNG,2003).

Luciann L. Hruza e Alice P. Pentland em 1993 demonstraram que, dentre os mecanismos que desencadeiam a inflamação após a exposição à radiação UV há formação de prostaglandinas e aumento na liberação de histamina. E o aumento na quantidade destes mediadores faz aumentar a sensibilidade dos tecidos irradiados.

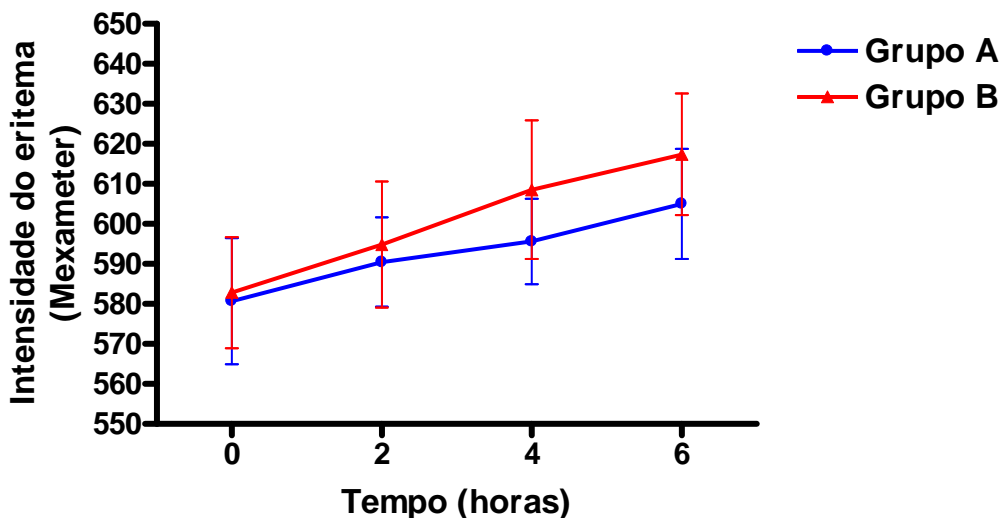
Glicocorticóides tópicos tem sido utilizados em queimaduras solares. Estudo realizado no Centro de Farmacologia Clínica Aplicada à Dermatologia do Hospital de L' Archet – Nice França, para avaliação da eficácia e segurança de dois corticosteróides (acetato de metilprednisolona- MPA, à 0,1% e emulsão de butirato de hidrocortisona- HCB, à 0,1%) no tratamento tópico de queimadura, em voluntários sadios, após a irradiação na pele com simulador de luz solar, demonstrou que nas áreas tratadas a diferença aparente foi nos dias 3 e 4 e significativa nos dias 4-5 das áreas tratadas com corticosteróides comparada com as áreas não tratadas (J,-P.Ortonne at all, 2002).

Neste estudo, embora os dados estatísticos não tenha demonstrado valores significativos, ficou comprovado que houve melhora nas áreas dos tratamentos curativos, quando avaliados pelo método visual.

Na avaliação visual dos eritemas deste estudo ,no tratamento curativo com o diclofenaco, a percepção era de que havia melhora nos eritemas.

Comparando os resultados entre os dois produtos Diclofenaco e Hidrocortisona, ambos tiveram resultados estatísticos não significativos, embora, na análise visual o Diclofenaco tenha se mostrado mais efetivo no tratamento curativo. Talvez em função do mecanismo da inflamação provocado pela irradiação da luz ultravioleta ser bastante complexo.

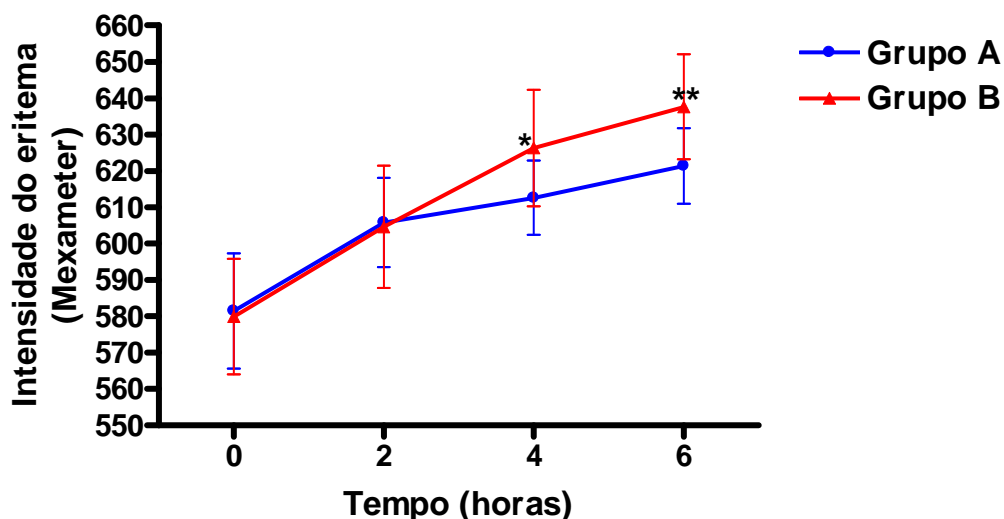
Figura 32. Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias submetidas ao tratamento preventivo dos grupos A e B.



Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas nas 10 voluntárias de ambos os grupos. O teste *t* para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B nos diversos tempos avaliados.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos, embora o valor de *P* tenha se aproximado do nível de significância adotado (5%) nos tempos 4 ($P = 0,0596$) e 6 horas ($P = 0,0726$).

Figura 33. Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos tempos 0, 2, 4 e 6 horas do dia zero, nas voluntárias submetidas ao tratamento curativo dos grupos A e B.



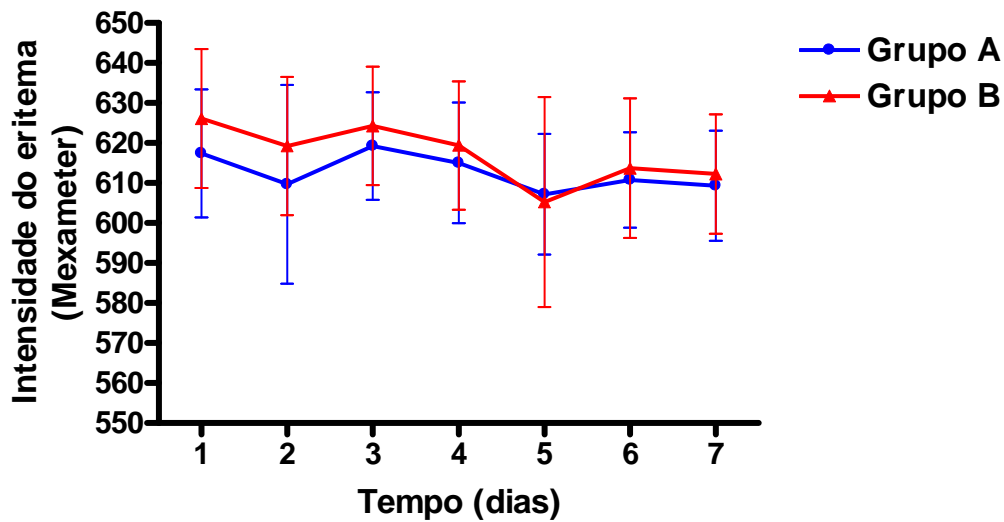
Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 voluntárias nos tratamentos curativos de ambos os grupos. O teste *t* para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B nos diversos tempos avaliados.

Constataram-se diferenças estatisticamente significantes nos tempos 4 (**P* = 0,0346) e 6 horas (***P* = 0,0097).

A figura 34 demonstra a intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias de 1 à 7 comparando-se o grupo A e o grupo B, nos tratamentos preventivos.

Não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos dias.

Figura 34. Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias nos sítios do tratamento preventivo dos grupos A e B.

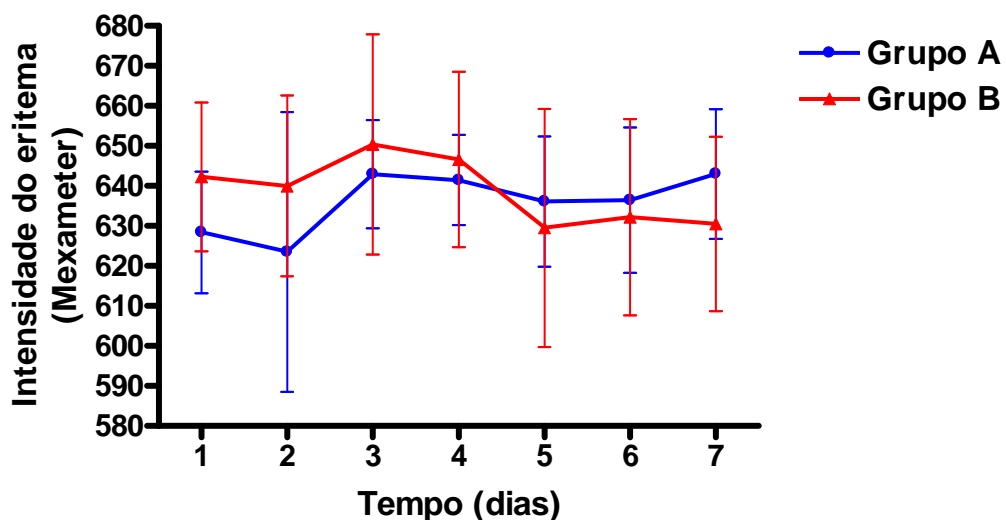


Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas em 10 sujeitos de ambos os grupos.

O teste t para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B nos diversos dias avaliados.

A figura 35 demonstra a intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias de 1 à 7 comparando-se o grupo A e o grupo B, nos tratamentos curativos. Embora o valor de P tenha se aproximado do nível de significância adotado (5%) no dia 1 ($P = 0,0855$), não foram verificadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos dias.

Figura 35. Intensidade do eritema medida pelo Mexameter nos dias 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7, nas voluntárias e nos sítios do tratamento curativo dos grupos A e B.



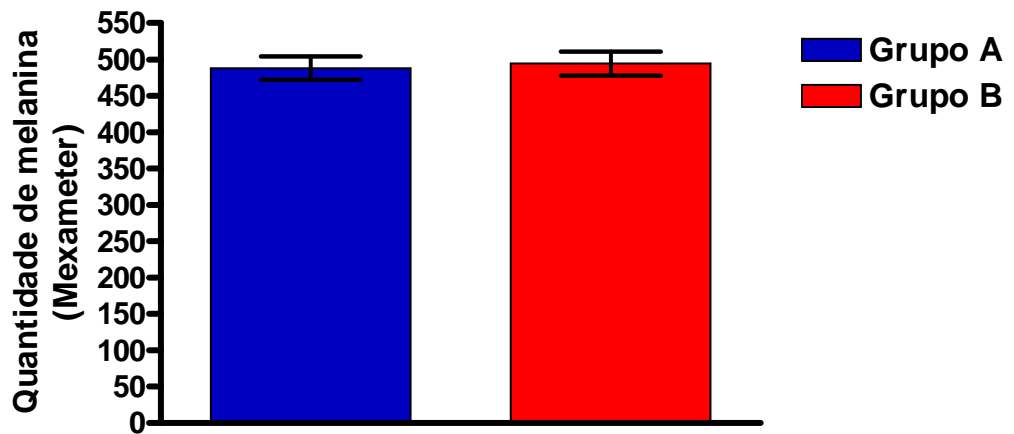
Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas nas 10 voluntárias de ambos os grupos.

O teste *t* para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B nos diversos dias avaliados.

Foram realizadas medidas estatísticas da quantificação da melanina pelo Mexameter, no dia 7 do tratamento preventivo do tratamento curativo comparando-se os grupos A e B, conforme demonstrado nas figuras 36 e 37 respectivamente.

Tanto no tratamento preventivo quanto no tratamento curativo não foram constatadas diferenças estatisticamente significantes.

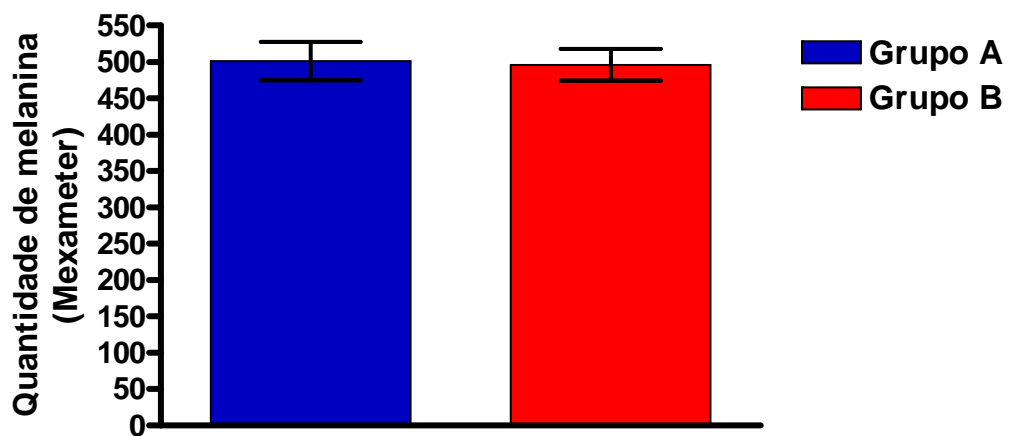
Figura 36. Quantificação da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7, nas voluntárias e nos sítios do tratamento preventivo dos grupos A e B.



. Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas nas 10 voluntárias de ambos os grupos.

O teste *t* para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,3875$).

Figura 37. Quantificação da melanina pelo Mexameter, realizada no dia 7, nas voluntárias nos sítios do tratamento curativo dos grupos A e B.

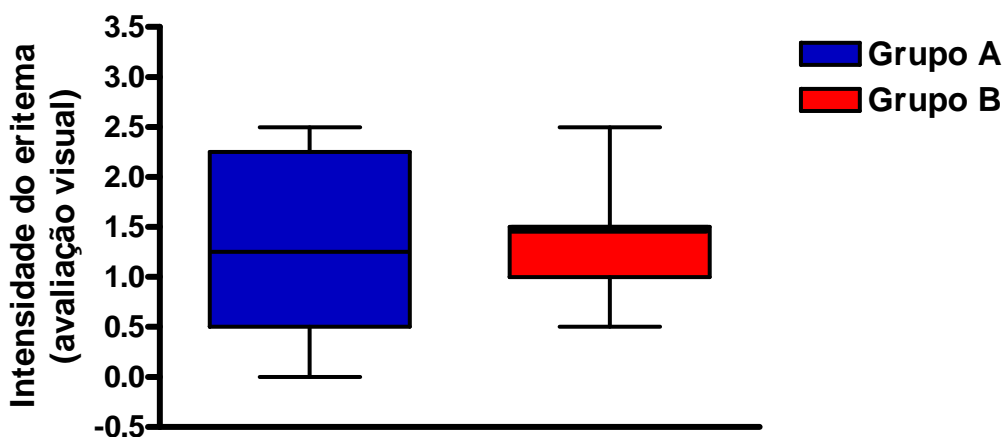


Dados expressos como média e desvio padrão das medições efetuadas nas 10 voluntárias de ambos os grupos.

O teste *t* para variáveis independentes foi usado para comparar os grupos A e B. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,6369$).

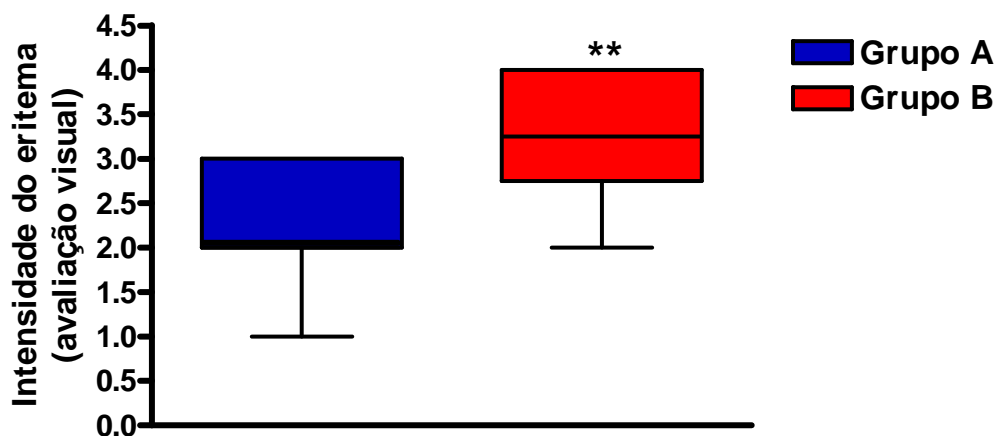
A avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias comparadas as do tratamento preventivo com a do tratamento curativo. No tratamento preventivo não houve diferença estatística significativa. Porém no tratamento curativo foi apresentada diferença estatisticamente significativa conforme demonstrado nas figuras 38 e 39 respectivamente.

Figura 38. Intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias e nos sítios do tratamento preventivo dos grupos A e B.



Dados expressos como mediana, percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das medições efetuadas nas 10 voluntárias de ambos os grupos. Um teste não paramétrico para variáveis independentes (teste U de Mann-Whitney) foi usado para comparar os grupos A e B. Não foi constatada diferença estatisticamente significativa ($P = 0,8534$).

Figura 39. Intensidade do eritema conforme avaliação visual realizada no dia 1 nas voluntárias e nos sítios do tratamento curativo dos grupos A e B.



Dados expressos como mediana, percentis 25 e 75 e valores mínimo e máximo das medições efetuadas nas 10 voluntárias de ambos os grupos.

Um teste não paramétrico para variáveis independentes (teste U de Mann-Whitney) foi usado para comparar os grupos A e B, sendo constatada uma diferença estatisticamente significativa (**P = 0,0089).

Um aspecto único da farmacologia dermatológica é a acessibilidade da pele para diagnóstico e terapia. Os agentes terapêuticos conseguem atingir os queratinócitos epidérmicos tão bem quanto às células imunocompetentes na pele que estão envolvidas na patogenia das doenças cutâneas. Os agentes usados no tratamento de doenças de pele podem ser liberados sistemicamente, aplicados topicamente ou injetados diretamente na derme. A epiderme espessada também diminui a concentração de agentes farmacológicos na derme, e a taxa de difusão é proporcional à concentração do agente no veículo.

A barreira epidérmica e os parâmetros que controlam a absorção através dessa barreira precisam ser compreendidos para o uso tópico efetivo do agente. Os parâmetros que controlam a absorção do agente na pele, depende da natureza da substância, do comportamento do veículo, e das condições da pele. Três grandes variáveis contribuem para as diferenças na taxa de absorção: 1) a concentração do agente no veículo; 2) o coeficiente de partição do estrato entre o estrato córneo e o veículo e; 3) o coeficiente de difusão do agente no estrato córneo. (Godman & Gilman- 10ª edição 2005)

Dentre outros fatores que podem ter influenciado para que não tivéssemos resultados mais satisfatórios, podemos citar: 1) variação anatômica regional: a permeabilidade é, em geral, inversamente proporcional à espessura do estrato córneo. Entretanto em algumas áreas, as diferenças na concentração lipídica afetam a absorção percutânea; 2) alteração na função da barreira da pele; 3) hidratação, a absorção do agente aumenta com a hidratação da pele, 4) tipo de veículo; 5) frequência de aplicação.

Os agentes tópicos são frequentemente aplicados duas vezes ao dia. Entretanto, no caso de alguns agentes, a aplicação uma vez ao dia de uma grande dose pode ser tão eficaz quanto aplicações mais freqüentes em doses menores.

O estrato córneo pode agir como um reservatório e permitir a penetração gradual de um agente nas camadas viáveis da pele durante um período de tempo prolongado.

Os glicocorticóides são freqüentemente prescritos por suas propriedades imunossupressoras e antiinflamatórias. Os mecanismos de ação dos glicocorticóides são vários, eles incluem efeitos inibidores na cascata do ácido araquidônico, depressão da produção de muitas citocinas e efeitos nas células antiinflamatórias. (Godman & Gilman- 10ª edição 2005)

Nesse estudo tanto o Diclofenaco, AINn ES quanto a Hidrocortisona AIES não foram eficazes nos tratamentos preventivos e curativos.

Os eicosanoides derivados do ácido araquidônico após ativação da fosfolipase tem papel importante como mediador das respostas inflamatórias. Estudos in vitro tem demonstrado que a ativação da fosfolipase A₂ e da lisofosfolipase é após a irradiação UVB. A ativação da fosfolipase A₂ e C parece ocorrer antes do aumento na síntese da fosfocolina e eicosanoides depois da irradiação UVA.

A natureza de ambos eicosanoides e os níveis de pesquisa deles dependem do comprimento de onda da radiação. Por exemplo a administração de inibidores da ciclooxigenase durante as primeiras 24h após a exposição da irradiação

UVB reduz mais ou menos 50% a gravidade do eritema fotoinduzido.

Estudos realizados por Magnette John et al em 2004 , demonstraram a eficácia e a segurança do Diclofenaco à 0,1 %, Cataflan emugel administrado 2 vezes ao dia reduziu os efeitos causados pela radiação UVB , eritema ou queimadura solar.

Neste estudo a aplicação foi uma vez ao dia , o que pode ter interferido no estudo.

L.Duteil et al realizou estudos em 2002 para comprovação da segurança e eficácia de corticóides tópicos utilizados em queimadura solar duas vezes ao dia . Nesse estudo foi demonstrado eficaz para o tratamento de queimadura solar.

Portanto concluímos que a utilização uma vez ao dia de ambos os produtos podem ter influenciado no resultado deste estudo..

CONCLUSÃO

IV. CONCLUSÃO

Embora o medicamento Hidrocortisona (Berlison creme) tenha sua indicação terapêutica aprovada pela ANVISA no eritema solar, neste estudo, os produtos avaliados tanto o Diclofenaco quanto a Hidrocortisona não apresentaram resultados estatisticamente significativos para o tratamento preventivo e/ou tratamento curativo em eritema solar,

REFERÊNCIAS

AFAQ, F.; MUKHTAR, H. Effects of solar radiation on cutaneous detoxification pathways. **J. Photochem. Photobiol. B: Biol.**, Lausanne, v. 63, p. 61-69, 2001.

BAER, R.L. & GIGLI, I. Alergic Eczematous Contact Dermatitis *in Dermatology in General Medicine Textbook and Atlas*, Fitzpatrick et al. (ed.), McGraw Hill Book Co., p. 512, 2nd ed., 1979.

BARAN, R. & MAIBACH, H.I. (ed.). *Cosmetic Dermatology*, Baltimore, Williams & Wilkins, 1994.

BLACK, H.S. & RAJAN, B. Antioxidants and Carotenoids as Potential Photoprotectants. In: LOWE, N.J.; SHAATH, N.A.; PATHAK, M.A.; 2nd ed. **Sunscreens, Development, Evaluation and Regulatory Aspects**, New York, Marcel Dekker, Inc., cap. 7, p. 139-153, 1997.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução 196 do Ministério da Saúde, Diário Oficial, 16/10/1996

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Sunscreen Drug Products for Over the Counter Human Use; Final Monograph; Final Rule; Subpart D Testing Procedure, section 352.70 a 352.73, May 21, 1999.

DIFFEY, B. Sunscreen isn't enough. **J. Photochem. Photobiol. B: Biol.**, Lausanne, v. 64, p. 105-108, 2001.

DUTEIL, L.....2002

EPSTEIN, J.H. Biological Effects of Sunlight. In: LOWE, N.J.; SHAATH, N.A.; PATHAK, M.A.; 2nd ed. **Sunscreens, Development, Evaluation and Regulatory Aspects**, New York, Marcel Dekker, Inc., pp.650, 1997.

GILCHRIST, BA; SOTER NA; STOFF, JS; MIHM MC - The human sunburn reaction: histologic and biochemical studies. *J. Am. Acad. Dermatol.* **5**: 411 -22, 1981.

GOODMAN, L.S. & GILMAN, A.G. *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 10^a ed., Mc. Graw-Hill, 2005.

HARRIS, (M^a Inês N.de Camargo Harris-2003) *Pele*- pag.33.

HEBERT, A.A. Photoprotection in children. **Adv. Dermatol.**, v.8, p. 309-324, 1983.

JASEN, T.; PLEWIG, G. Seborrheic Dermatitis, In: FITZPATRICK, T.B et al. (Ed)

Dermatology in General Medicine. 5th.ed New York: McGraw-Hill, 1999. chapt.126, p.1482-1489.

JUNQUEIRA, L.C. & CARNEIRO, J. **Histologia Básica**, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 10^a edição, pp. 540, 2004.

KATIYAR, S.K.; MATSUI, M.S.; MUKHTAR, H. Kinetics of UV light-induced cyclobutane pyrimidine dimmers in human skin *in vivo*: An immunohistochemical analysis of both epidermis and dermis. **Photochem. Photobiol.**, Lausanne, v. 72, n. 6, p. 788-793, 2000.

LEVER, W.F.; LEVER, G.S. – **Histopatologia da Pele**, 8^a Edição, Editora Manole LTDA, 1991; Vol. I p. 93 – 101 e p. 380.

MATSUI, M.S.; DELEO, V.A. Longwave ultraviolet radiation and promotion of skin cancer. **Cancer cell**, Cambridge, v.3, p. 8-12, 1991.

MÉDICOAMÉDICO.<<http://www.medicoamedico.com.br/produtos/produto.asp?id=523>> Accessed Jan 10; 2006.

MUKHTAR, H.; ELMETS, C.A. Photocarcinogenesis: mechanisms, models and human health implications. **Photochem. Photobiol.**, Lausanne, v. 63, n. 4, p. 355, 1996.

MURPHY, G.M. Diseases associated with photosensitivity. **J. Photochem. Photobiol. B: Biol.**, Lausanne, v. 64, p. 93-98, 2001.

PATHAK, M.A. Photobiology of melanin pigmentations. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 9, p. 724-733, 1983.

(PEYREFITTE, et al., 1998) (PEYREFITTE Martini, Chivot-1998) pág.331, *Cosmetologia, Biologia geral e Biologia da pele* pp. 508, 1998

RAPAPORT, M.J. & RAPAPORT V. Preventive.... 1998.

SCHAEFER, H.; REDELMEIER, T.E. (a) Skin Barrier: Principles of Percutaneous Absorption. Basel, S. Karger AG, cap. 1, p. 1-42, 1996.

SCHAEFER, H.; REDELMEIER, T.E. (b) Skin Barrier: Principles of Percutaneous Absorption. Basel, S. Karger AG, cap. 5, p. 153-212, 1996

SCHAUB, N.A.; DREWE, J.; SPONAGEL, L.; GILLI, L.; COURVOISIER, S, GYR, N.;

RUFLI, T.; BATTEGAY, M.; ITIN, P. Is There a Relation between Risk Groups or Initial CD4 T Cell Counts and Prevalence of Seborrheic Dermatitis in HIV-Infected Patients? **Dermatology**, v.198, p.126-129, 1999.

SHAAT, N.A. Evolution of modern sunscreen chemicals. In: LOWE, N.J. & SHAAT, N.A. **Sunscreens: development, evaluation and regulatory aspects**. New York, Marcel Dekker, cap. 1, p. 3-35, 1990.

SOTER, N.A. & FITZPATRICK, T.B. Cutaneous changes in Disorders of altered reactivity: eczematous dermatitis. Introduction and classification in *Dermatology in General Medicine - Textbook and Atlas*, Fitzpatrick et al. (ed.), McGraw Hill Book Co., p. 507, 2nd ed., 1979.

TAIRA, J.; MIMURA, K.; YONEYA, T.; HAGI, A.; MURAKAMI, A.; MAKINO, K. Hydroxyl radical formation by UV-irradiated epidermal cells. **J. Biochem.**, Tokyo, v. 111, n. 6, p. 693-695, 1992.

TAYLOR, C.R.; STERN, R.S.; LEYDEN, J.J.; GILCHREST, B.A. Photoaging, photodamage and photoprotection. **J. Am. Acad. Dermatol.**, St. Louis, v. 22, p. 1-15, 1990.

TAYLOR, C.R. & SOBER, A.J. Sun exposure and Skin disease. **Ann. Re. Med.** v. 47, p. 181-191, 1996.

WOLF, P.; YAROSH, D.B.; KRIPKE, M.L. Effects of sunscreens and a DNA excision repair enzyme on ultraviolet radiation induced inflammation, immune suppression, and cyclobutane pyrimidine dimer formation in mice. **J. Invest. Dermatol.**, Malden, v. 101, n. 4, p. 523-527, 1993.

ZATZ, J.L. *Skin Permeation: fundamentals and application*. Wheathon, Allured Publishing Corporation, 1993.

ANEXOS

ANEXO 1

ENTREVISTA

- Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa;
- Pedimos que entenda detalhadamente todas as etapas da pesquisa e que assine o termo de consentimento de participação anexo se estiver de acordo;
- Sua colaboração será de grande importância para o nosso trabalho, portanto deverá ser voluntária;
- Pedimos siga as instruções que receber por escrito;
- Se houver qualquer modificação nos seus hábitos, solicitamos que nos comunique para melhor interpretação dos resultados;
- Garantimos que qualquer reação adversa provocada pelo produto em teste será acompanhada pelos médicos dermatologista e oftalmologista responsáveis pelo projeto.

ANEXO 2

AVALIAÇÃO CLÍNICO- DERMATOLÓGICA

NOME	IDADE	SEXO	TELEFONE

AVALIAÇÃO CLÍNICO- DERMATOLÓGICA		
INTERROGATÓRIO PRÉVIO Participou anteriormente de pesquisas? Sim () Não () Há quanto tempo? _____ Em que tipo de pesquisa? _____		
PESQUISADOR Se sim, há interferência com o estudo atual? Sim () Não ()		
INTERROGATÓRIO COMPLEMENTAR PARA OS DIFERENTES APARELHOS:		
ANTECEDENTES PESSOAIS E FAMILIARES:		
EXAME CLÍNICO - DERMATOLÓGICO:		
	SIM	NÃO
APROVADO		

Médico

____/____/____

REAÇÕES E EVENTOS ADVERSOS

IDENTIFICAÇÃO

DATA: ___/___/___

NOME	IDADE	SEXO	TELEFONE

REAÇÃO ADVERSA ()
EVENTO ADVERSO ()
PRODUTO:
NOME DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
DATA DO INÍCIO DO USO:
INÍCIO DA REAÇÃO/EVENTO:
USO DE MEDICAMENTOS / OUTROS PRODUTOS ASSOCIADOS:

DATA	REAÇÃO/EVENTO ADVERSO	EXAME CLÍNICO- DERMATOLÓGICO	ORIENTAÇÃO/TRATAMENTO
HIPÓTESE DIAGNÓSTICA			
CLASSIFICAÇÃO DA REAÇÃO/EVENTO ADVERSO:			
LEVE () MODERADO () INTENSO () ÓBITO ()			
SUSPENSÃO DO USO: NÃO () SIM () DATA: ___/___/___			
RELAÇÃO COM O USO DO PRODUTO: NÃO () SIM ()			
FOTOS: NÃO () SIM () DATA: ___/___/___			
EXAMES/LAUDOS ANEXADOS: NÃO () SIM ()			

_____ Data: ___/___/___

Médico

ANEXO 3

INSTRUÇÕES ÀS VOLUNTÁRIAS

- Nenhum produto (além dos aplicados pelo técnico) deve ser aplicado nas costas durante o período do teste. Pedimos que não aplique nem mesmo sabonete diretamente sobre a área do teste.
- Também é importante que as costas não sejam esfregadas (por exemplo, com a toalha após o banho).
- Evite tomar banho até duas horas após a aplicação dos produtos.
- Não exponha as costas ao sol durante o período do teste.
- Em caso de reações como coceira, ardor ou outra reação adversa, por favor, entre em contato imediatamente com o coordenador da pesquisa ou com o Dr. André Luiz Vergnanini, pelo telefone (19) 3289-1900.

▪ ANEXO 4

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu (iniciais do nome e sobrenome), _____
idade_____, R.G. _____, estado civil _____, residente à
rua_____ n.º_____, bairro
_____, telefone:_____

concordo em participar do estudo "Estudo clínico, duplo-cego, aleatorizado, comparativo, placebo-controlado, controle paralelo, da ação antiinflamatória sobre o eritema solar" e declaro ter sido esclarecido sobre os seguintes pontos:

- Esta pesquisa tem por objetivo avaliar a ação antiinflamatória de produtos tópicos. Estudo duplo-cego significa que nem o pesquisador nem o voluntário têm conhecimento do produto.
- Será realizada em no mínimo 20 pessoas voluntárias, através da aplicação de luz ultravioleta sobre a pele, em doses que simulam a exposição solar, seguindo metodologia aprovada internacionalmente para testes de FPS em humanos. A pele será tratada com os produtos em teste.
- Declaro não estar grávida nem amamentando.
- Deverei comparecer à Allergisa diariamente durante todo o período de estudo, para aplicação dos produtos e avaliação dos resultados.
- A duração do estudo terá duração de 08 a 15 dias, incluindo sábados e domingos.
- Todas as matérias primas utilizadas nos produtos são aprovadas para uso tópico. Entretanto, como qualquer produto, poderão causar reações inesperadas como vermelhidão, inchaço, coceira e ardor nos locais de aplicação.
- Serei previamente examinado por dermatologista e acompanhado durante a realização da pesquisa. Todas as dúvidas surgidas durante e após o trabalho serão prontamente esclarecidas.

- Poderei retirar-me da pesquisa a qualquer instante se assim desejar, ou se necessário, a critério do pesquisador. Estou seguro de que, caso ocorra qualquer problema dermatológico ao longo do trabalho, serei tratado pelo especialista e a medicação, se necessária, será fornecida.
- Todas as informações obtidas sobre a minha pessoa serão mantidas em sigilo.
- Em caso de qualquer dúvida ou problema, poderei entrar em contato com a equipe médica através do telefone 19-3289-1900 com o Dr. André Luiz Vergnanini, ou qualquer reclamação ou queixa poderá ser feita diretamente ao Comitê de Ética em Pesquisa no telefone 19-3249-1255.

_____/_____/_____
Voluntário

_____/_____/_____
Pesquisador