



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Formulações tópicas de *Helichrysum italicum* e sua aplicabilidade

Daniel Marques Antunes Castela Viegas

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor José Martinez de Oliveira
Co-orientadora: Dra. Rita Palmeira de Oliveira

Covilhã, Junho de 2011

“Deus não joga aos dados”

Albert Einstein

Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor José Martinez de Oliveira, por todas as oportunidades que me proporcionou, e por, num momento em que eu já quase desesperava por não conseguir encontrar uma tema viável para a minha dissertação, me ter falado neste projecto que entretanto desenvolvi e que, mesmo antes desta dissertação, já começou a dar frutos para o mundo científico (Anexo 1).

À minha co-orientadora, Dra. Rita Palmeira de Oliveira, por ter sido incansável no imenso apoio prestado ao longo do desenvolvimento deste projecto e, especialmente, pela paciência que demonstrou para comigo, mesmo nas fases em que eu me sentia mais inseguro quanto ao desenrolar do trabalho.

À Professora Doutora Maria Helena dos Anjos Amaral que, através do muito trabalho que teve, e toda a disponibilidade e amabilidade demonstrada, me tornou possível obter muitos dos resultados presentes nesta dissertação.

Aos meus amigos, que sempre me apoiaram e que, ao obrigarem-me a “sair da toca” para também me distrair um bocado, me ajudaram, e muito, a que eu conseguisse levar este trabalho a bom porto.

Por fim, à minha família, especialmente à minha mãe, pai e tia, que sempre me incentivaram, mesmo quando eu estava em baixo, demonstrando uma capacidade infinita para lidar com os meus “dramas” dos últimos meses.

Resumo

O tratamento com corticosteróides tópicos de elevada potência, que é hoje o tratamento de primeira linha do líquen escleroso vulvar, revela-se insatisfatório na maioria dos casos, existindo assim a necessidade de se encontrarem alternativas terapêuticas mais adequadas, combinando melhor eficácia com um bom perfil de segurança. Também é desejável a utilização de formas farmacêuticas mais cómodas, práticas e fáceis de utilizar. O óleo essencial de *Helichrysum italicum* tem revelado, em diversos estudos *in vitro* e *in vivo*, possuir propriedades anti-inflamatórias e regeneradoras da pele, entre outras, tornando-o assim num bom candidato para o tratamento desta doença.

Com vista a se tentar colmatar a necessidade de novas soluções terapêuticas para o tratamento do líquen escleroso, esta dissertação tem como objectivo o desenvolvimento e estudo de formulações tópicas contendo óleo essencial de *H. italicum*.

Desenvolveram-se diversas formulações de geles à base de triacetina, Aerosil 200® e propilenoglicol, e lápis medicamentosos à base de ceras e óleos naturais. Destas formulações iniciais, e atendendo às suas melhores características organolépticas, foram seleccionadas duas de cada forma farmacêutica, para veicularem o óleo essencial de *H. italicum*. As formulações foram submetidas a ensaios de estabilidade intermédia e acelerada, por armazenamento a diferentes temperaturas, com avaliação da evolução do seu comportamento ao longo do tempo, por análise das suas características organolépticas e determinação da sua textura. Nos lápis ainda se avaliou a quantidade de massa aplicada, e sua reprodutibilidade, através de um teste de aplicação, e nos geles avaliou-se o seu comportamento reológico através da determinação da sua viscosidade.

Para ambas as formas farmacêuticas, umas das formulações revelou melhor desempenho no decorrer dos ensaios de estabilidade, tendo ficado claro que a temperatura influencia significativamente a estabilidade dos lápis e geles desenvolvidos.

Obtiveram-se lápis medicamentosos e geles com boas características de veiculação do óleo essencial de *H. italicum*, que, a comprovarem-se eficazes e seguros em ensaios clínicos, poderão revolucionar o tratamento das várias formas de líquen escleroso genital.

Palavras-chave

Lápis medicamentoso, Gel, *Helichrysum italicum*, Líquen escleroso genital.

Abstract

The first line treatment of vulvar lichen sclerosus is nowadays high potency topical corticosteroids, but it seems not to be enough in most cases. Therefore, there is the need to find more suitable alternatives, combining better efficacy with a good safety profile. The use of a more practical dosage form is also desirable. The essential oil of *Helichrysum italicum* has revealed, anti-inflammatory and skin regenerating properties in several *in vitro* and *in vivo* studies. Hence, it appears to be a good candidate for the treatment of this disease.

In order to try to fill the void caused by the need of new therapeutic solutions for the treatment of lichen sclerosus, the objective of this dissertation is to develop and study topical formulations containing *H. italicum* essential oil.

In the present work we developed several formulations of gels made of triacetin, Aerosil 200® and propylene glycol, and medication sticks consisting of natural oils and waxes. From these initial formulations, two, from each dosage form, were selected, based on their better organoleptic characteristics. These formulations were subjected to intermediate and accelerated stability assays, with evaluation of their organoleptic and textural changes following storage at different temperatures. For the sticks, the amount of applied mass, and its reproducibility, was also evaluated, using an application test, and for the gels, their rheological behavior was evaluated through viscosity determination.

It was shown that one of the formulations stood out for both dosage forms, based on its better performance during the stability assays. It became clear that the stability of the gels and medication sticks was greatly influenced by the storage temperature.

It was possible to develop medication sticks and gels, offering good characteristics to vehicle *H. italicum* essential oil, that, if proved to be safe and effective in clinical trials, may revolutionize the treatment of the different presentations of genital lichen sclerosus.

Keywords

Medication stick, Gel, *Helichrysum italicum*, Genital lichen sclerosus.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Enquadramento do tema	1
1.2	Objectivo da dissertação	1
1.3	Estrutura da dissertação	2
2	Revisão da literatura	3
2.1	Preparações tópicas	3
2.1.1	Lápis medicamentosos	3
2.1.2	Geles	5
2.1.3	Geles à base de triacetina	6
2.2	Óleos essenciais	7
2.3	<i>Helichrysum italicum</i>	8
2.3.1	Classificação Taxonómica, Características Gerais e Utilização Tradicional	8
2.3.2	Óleo Essencial	10
2.3.3	Estudos <i>in vitro</i>	11
2.3.4	Estudos <i>in vivo</i>	13
2.4	Líquen Escleroso	14
3	Materiais e Métodos	16
3.1	Matérias-primas e reagentes	16
3.2	Equipamentos	16
3.3	Preparação dos lápis	17
3.4	Preparação dos geles	19
3.5	Estudo das formas farmacêuticas	21
3.5.1	Ensaio de estabilidade acelerada	21
3.5.2	Ensaio de estabilidade intermédia	22
3.5.3	Análise das características organolépticas	22
3.5.4	Determinações de textura	23
3.5.5	Determinação da viscosidade dos geles	23
3.5.6	Teste de aplicação dos lápis medicamentosos	23
4	Resultados e Discussão	25
4.1	Escolha das formulações base dos lápis	25
4.2	Estudo comparativo da dureza das formulações base dos lápis	26
4.2	Escolha das formulações base dos geles	28
4.3	Análise organoléptica	29
4.3.1	Análise organoléptica dos lápis no ensaio de estabilidade acelerada	29
4.3.2	Análise organoléptica dos lápis no ensaio de estabilidade intermédia	29
4.3.3	Análise organoléptica dos geles no ensaio de estabilidade acelerada	30
4.3.4	Análise organoléptica dos geles no ensaio de estabilidade intermédia	31

4.4 Análise de textura	31
4.4.1 Análise da dureza dos lápis no ensaio de estabilidade acelerada	32
4.4.2 Análise da dureza dos lápis no ensaio de estabilidade intermédia	34
4.4.3 Análise da firmeza dos geles no ensaio de estabilidade acelerada	39
4.4.4 Análise da adesividade dos geles no ensaio de estabilidade acelerada	41
4.4.5 Análise da firmeza dos geles no ensaio de estabilidade intermédia	42
4.4.6 Análise da adesividade dos geles no ensaio de estabilidade intermédia	46
4.5 Análise da viscosidade	49
4.5.1 Análise da viscosidade dos geles da Formulação 1	50
4.5.2 Análise da viscosidade dos geles da Formulação 2	51
4.6 Análise do teste de aplicação dos lápis medicamentosos	52
Conclusões	54
Bibliografia	56
Anexos	61
Anexo 1: Divulgação científica resultante do trabalho	61
Anexo 2: Análise do óleo essencial de <i>H. italicum</i> por GC/MS	62
Anexo 3: Comparação da dureza dos lápis correspondentes à Formulação base 2, na embalagem final e no molde com diâmetro interno de 12 mm	63
Anexo 4: Características do lápis comercial Propolpur®	63

Lista de Figuras

Figura 1 - *Helichrysum italicum*

Figura 2 - Apresentação de líquen escleroso vulvar

Figura 3 - Moldes dos lápis medicamentosos

Figura 4 - Embalagens finais dos lápis medicamentosos

Figura 5 - Exemplificação do procedimento utilizado no teste de aplicação

Figura 6 - Lápis medicamentosos das Formulações 2 e 4

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Exemplos de lápis cutâneos à base de plantas ou seus derivados disponíveis no mercado português

Tabela 2 - Classificação taxonómica do *Helichrysum italicum*

Tabela 3 - Características e pontos de fusão das matérias-primas utilizadas na preparação das formulações base

Tabela 4 - Composição das formulações base

Tabela 5 - Composição das formulações de lápis medicamentosos

Tabela 6 - Função das matérias-primas utilizadas na preparação dos geles

Tabela 7 - Composição das formulações base

Tabela 8 - Composição dos geles, contendo óleo essencial de *H. italicum*

Tabela 9 - Resumo das reduções de dureza dos lápis (formulações base [F2 e F4] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE e F4OE]) no ensaio de estabilidade acelerada

Tabela 10 - Resumo da redução de durezas dos lápis da Formulação 2 (formulação base [F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 11 - Resumo da redução de durezas dos lápis da Formulação 4 (formulação base [F4] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F4OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 12 - Comparação da redução de dureza dos lápis medicamentosos da Formulação 2 (F2OE) e 4 (F4OE), no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 13 - Resumo dos aumentos de firmeza dos geles (formulações base [F1 e F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE e F4OE]) no ensaio de estabilidade acelerada

Tabela 14 - Resumo dos aumentos de adesividade dos geles (formulações base [F1 e F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE e F4OE]) no ensaio de estabilidade acelerada

Tabela 15 - Resumo dos aumentos de firmeza dos geles da Formulação 1 (formulação base [F1] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F1OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 16 - Resumo dos aumentos de firmeza dos geles da Formulação 2 (formulação base [F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 17 - Comparação do aumento de firmeza dos geles, contendo óleo essencial, da Formulação 1 (F1OE) e 2 (F2OE), no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 18 - Resumo dos aumentos de adesividade dos geles da Formulação 1 (formulação base [F1] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F1OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 19 - Resumo dos aumentos de adesividade dos geles da Formulação 2 (formulação base [F2] e contendo óleo essencial de H. italicum [F2OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Tabela 20 - Comparação do aumento de adesividade dos geles, contendo óleo essencial, da Formulação 1 (F1OE) e 2 (F2OE), no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Lista de Acrónimos

AFLP	<i>Amplified Fragment Length Polymorphism</i>
AIM	Autorização de Introdução no Mercado
COX	Ciclo-oxigenase
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked Immunosorbent Assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
F _{máx}	Força máxima
FP VIII	Farmacopeia Portuguesa VIII
GC	<i>Gas Chromatography</i>
GC/MS	<i>Gas Chromatography/Mass Spectrometry</i>
GRAS	<i>Generally Recognized as Safe</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IL	Interleucina
INFARMED	Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LPS	Lipopolissacárido
LTR	<i>Long Terminal Repeat</i>
MIC	<i>Minimum Inhibitory Concentration</i>
mPGES	<i>Membrane-associated PGE Synthase</i>
MRSA	<i>Methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
MSSA	<i>Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus</i>
OE	Óleo Essencial
PEG	Polietilenoglicol
PGE ₂	Prostaglandina E2
rpm	rotações por minuto
SI	Sistema Internacional
SMART	<i>Somatic Mutation and Recombination Test</i>
TBARS	<i>Thiobarbituric Acid-reactive Substances</i>
TBH	<i>t-Butyl Hydroperoxide</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UVB	Radiação Ultravioleta B

1 Introdução

1.1 Enquadramento do tema

Actualmente, o tratamento do líquen escleroso baseia-se na utilização de corticosteróides tópicos de elevada potência, tais como o propionato de clobetasol. No entanto, para além de este tratamento, na maioria dos casos, se revelar ineficaz na regeneração tecidual e no alívio da sintomatologia, ele pode originar diversos efeitos adversos graves. Por este motivo, torna-se claro que é necessário encontrar novas alternativas terapêuticas que solucionem estes problemas.

Com base em diversos estudos *in vivo* e *in vitro*, verificou-se que diversos extractos de *H. italicum*, entre eles o óleo essencial, demonstraram propriedades anti-inflamatórias e regeneradoras cutâneas, entre muitas outras, que os tornam bons candidatos para o tratamento do líquen escleroso.

Em termos de formas farmacêuticas que possam veicular este óleo essencial, os lápis medicamentosos constituem uma forma farmacêutica muito prática, higiénica e fácil de utilizar, para além de que, devido às suas pequenas dimensões, são facilmente transportáveis. Por outro lado, os geles à base de triacetina, apresentam como principal vantagem a sua capacidade de fixar substâncias voláteis.

1.2 Objectivo da dissertação

Com esta dissertação pretendeu-se desenvolver e estudar formulações tópicas, contendo óleo essencial de *H. italicum*, com vista a uma possível aplicação no tratamento do líquen escleroso.

Os objectivos específicos são:

- Desenvolver diferentes formulações de geles e lápis medicamentosos;
- Optimizar o seu método de produção;
- Estudar a estabilidade a médio prazo dos lápis e dos geles;
- Estudar a estabilidade de ambas as formas farmacêuticas em condições climáticas extremas;
- Avaliar a reprodutibilidade da aplicação dos lápis medicamentosos;
- Estudar o comportamento reológico dos geles.
- Seleccionar as formulações que apresentam melhores características para veicular o óleo essencial de *H. italicum*;

1.3 Estrutura da dissertação

Dado o elevado número de temas a abordar, esta dissertação encontra-se dividida em 3 grandes partes, seguidas de conclusões e perspectivas futuras.

Assim, em primeiro lugar, é feita uma revisão da literatura respectiva sobre as formas farmacêuticas que se pretendem desenvolver e estudar, sobre óleo essenciais, sobre o *Helichrysum italicum*, e, finalmente, sobre o líquen escleroso.

Na segunda parte, descrevem-se todos os materiais e métodos necessários para o desenrolar da investigação laboratorial, com vista a atingirem-se os objectivos preconizados.

Por fim, expõem-se e discutem-se todos os resultados obtidos, para se poder concluir qual a formulação, de ambas as formas farmacêuticas, que demonstrou o melhor comportamento e características, tornando-se assim na melhor candidata para o tratamento do líquen escleroso.

2 Revisão da literatura

2.1 Preparações tópicas

A aplicação tópica de fármacos tem vindo a ganhar cada vez mais importância devido à facilidade de utilização das formas farmacêuticas que a possibilitam. (1)

Tendo em conta a grande diversidade de fins para os quais se utilizam preparações tópicas, e que estas podem ter como objectivo efeitos localizados ou sistémicos, é importante fazer a seguinte distinção: um preparado tópico liberta o fármaco na pele, sendo esta o seu órgão-alvo, enquanto que um preparado transdérmico liberta o fármaco através da pele, para desta forma atingir a circulação geral e assim promover efeitos sistémicos. (2)

As formulações tópicas têm como vantagem o facto de permitirem contornar uma série de inconvenientes associados à utilização oral ou intravenosa de fármacos. Assim, e a título de exemplo, não provocam distúrbios no tracto gastrointestinal nem sofrem metabolismo de primeira passagem, para além de reduzirem a oscilação das concentrações séricas dos fármacos, nos casos em que é desejável uma absorção sistémica, contribuindo dessa forma para a potenciação dos efeitos terapêuticos e redução dos efeitos indesejáveis. (3)

2.1.1 Lápis medicamentosos

A FP VIII define lápis como “preparações sólidas para uso local, de forma cilíndrica ou cónica, constituídos por uma ou várias substâncias activas; podem ser utilizados tal como se apresentam, ou dissolvidos ou dispersos num excipiente simples ou composto que pode ser solúvel ou fundir à temperatura corporal”, esclarecendo ainda que “os lápis para uso uretral e os lápis intralesionais são estéreis”. (4)

Tendo em conta o tipo de base utilizada, podem considerar-se os lápis medicamentosos divididos em 2 classes, de acordo com a sua dureza: os moles e os duros.

Os lápis moles têm tendência para amolecer, ou mesmo fundir, à temperatura corporal, permitindo assim que ocorra o espalhamento da base, juntamente com o princípio activo, no local de aplicação. Quando as suas bases são apenas constituídas por ceras e óleos ou polímeros simples (PEG), consegue-se atingir um efeito tópico, enquanto que, através da utilização de excipientes promotores da absorção, é possível obter absorção transdérmica do princípio activo veiculado. Conforme a sua aparência, os lápis moles podem ainda ser subdivididos em opacos e translúcidos, sendo esta característica condicionada pelo tipo de reagentes constituintes da sua base. No caso dos lápis duros, existe a necessidade de os humedecer antes da sua utilização de forma a “activá-los”, dado que o princípio activo se encontra concentrado na ponta do lápis. Esta última classe de lápis medicamentosos é quase exclusivamente representada pelos lápis estípticos. (5)

Entre outras vantagens que possuem, os lápis medicamentosos são uma forma farmacêutica conveniente para se administrar medicamentos tópicos, dado que são fáceis de transportar e podem ser aplicados directamente no local afectado, reduzindo assim a necessidade de contacto com o mesmo, para além de que são facilmente preparados extemporaneamente com diferentes tamanhos, tornando-os adequados à utilização em diversas partes do corpo. (5)

São exemplos de fármacos que já foram incluídos em lápis medicamentosos, os anestésicos locais, antibióticos, anti-virais (5), agentes queratolíticos e anti-inflamatórios. (6)

No que diz respeito à realidade portuguesa, o INFARMED apenas concedeu AIM a lápis medicamentosos cutâneos e uretrais. No caso dos lápis cutâneos, o único que existia, o Antraderme®, cujo princípio activo é o ditranol, tem a sua AIM caducada. Quanto aos lápis uretrais, apenas existe um, aprovado em Fevereiro de 1999, de nome comercial Muse®, cujo princípio activo é o alprostadilo e que é utilizado no tratamento da disfunção eréctil.

Para além deste lápis medicamentoso que se encontra aprovado pelo INFARMED, existem no mercado português muitos outros lápis à base de plantas, ou seus derivados, que estão de acordo com a definição geral desta forma farmacêutica, como proposta pela Farmacopeia Portuguesa, e dos quais se podem encontrar alguns exemplos na Tabela 1.

Tabela 1 Exemplos de lápis cutâneos à base de plantas disponíveis no mercado português (7)

Nome Comercial	Produtor	Tipo de produto	Planta	Excipientes	Indicação publicitada
Echinacin Stick Labial®	Madaus GmbH, Alemanha	Extracto Óleo de semente	<i>Echinacea pupurea</i> <i>Vitis vinifera</i>	Octidodecanol; estearato de alquilo C20-C40; óleo de palma hidrogenado; metoxicenamato octil; óleo de ricino; 4-metilbenzilideno cânfora; metoxidibenzoilmetano; cera de candelila; cera de abelhas; lecitina; bisabolol; perfume; palmitato de ascorbilo; corante; tocoferol	Protector e emoliente para os lábios
Arnidol®	Laboratórios Diafarm S.A., Espanha	Extracto	<i>Arnica Montana</i> ; <i>Harpagophytum procumbens</i>	Propilenoglicol; água; butilenoglicol; estereato de sódio; hidroxietilcelulose; fenoxietanol; parabenos; corante	Hematomas
Arnistick®	Laboratoires Evolupharm, França	Extracto	<i>Arnica Montana</i>	Propilenoglicol; água; estereato de sódio; glicerina; butilenoglicol; PPG-3 éter miristil; C12-13 Pareth-9; cetearato-25; metilparabeno	Hematomas
Stick Labial Reparador®	Laboratoires Klorane, França	Extracto	<i>Populus nigra</i>	Óleo de ricino; palmitato de isopropilo; lanolina hidrogenada; vaselina; ozokerite; óleo mineral (parafina líquida); óleo	Protector e reparador dos lábios

				de rícino hidrogenado; cera branca de abelhas; ésteres cetílicos; bis- diglicerilpolisciladipato- 2; fragrância (perfume); poliisobuteno hidrogenado; linoleato de glicerila; álcool cetearílico; etilhexanoato; mica; fruta de <i>Butyrospermum parkii</i> (manteiga de carité); miristato de isopropilo; propilparabeno; glicirretinato estearílico; dióxido de titânio; acetato de tocoferol.	
--	--	--	--	---	--

A base de um lápis medicamentoso é constituída por vários componentes para que se consigam atingir as propriedades desejadas, dado que nenhum excipiente individualmente possui todas as características adequadas. (8)

De uma forma geral, os lápis medicamentosos são constituídos por ceras, óleos, polímeros e geles (5). É através da modificação destes componentes (qualitativa e/ou quantitativamente) que se alteram as características do produto final, tais como a viscosidade, a consistência, a dureza ou o ponto de fusão (9). Para se alterar especificamente a consistência de um lápis medicamentoso, altera-se a percentagem da cera com maior ponto de fusão que se encontra presente na formulação. (5)

Tendo em conta a sua semelhança com os conhecidos *batons* utilizados com fins cosméticos, os lápis medicamentosos são igualmente preparados por moldagem, sendo através desta técnica que obtêm a sua forma final. (6)

Durante o arrefecimento, as ceras cristalizam originando uma matriz sólida, multifásica, descontínua e heterogénea. (10)

É de realçar que, como a maior parte destes produtos não têm água na sua constituição, existe um risco reduzido de contaminação microbiológica, para além de que esta característica também melhora a estabilidade do princípio activo que se encontra incorporado no lápis medicamentoso. (5)

2.1.2 Geles

A primeira descrição de um gel foi feita por Thomas Graham, em 1861, com base na observação das características macroscópicas qualitativas desta forma farmacêutica. Posteriormente, Hermans tentou relacionar as suas características macroscópicas e microscópicas, trabalho esse que serviu como base para a definição que Flory estabeleceu há mais de 30 anos: “uma substância é um gel se possuir uma estrutura contínua com dimensões macroscópicas que são permanentes na escala de tempo de um procedimento analítico e se assemelhar a um sólido no seu comportamento reológico”. (11)

Já a FP VIII, define gel como um tipo de preparação semi-sólida cutânea, constituída por líquidos gelificados com agentes gelificantes apropriados. (4)

Algumas características, vantajosas, que os geles têm em comum com outras formas farmacêuticas semi-sólidas, são a capacidade de aderirem às superfícies onde são aplicados e, por isso, apresentarem um elevado nível de aceitação por parte dos doentes, a sua fácil preparação e o baixo custo. (12)

A FP VIII divide os geles em 2 grandes subgrupos: os geles lipófilos e os geles hidrófilos. Os geles lipófilos são definidos como “preparações cujo excipiente é geralmente constituído por parafina líquida adicionada de compostos polietilénicos, ou óleos gordos gelificados pela sílica coloidal ou sabões de alumínio ou de zinco”. Os geles hidrófilos correspondem a “preparações cujos excipientes são habitualmente a água, a glicerina e o propilenoglicol gelificados com agentes gelificantes apropriados, como o amido, os derivados da celulose, os carbómeros ou os silicatos de magnésio-alumínio”. (4)

Há geles que são sensíveis a mudanças ambientais, sofrendo alteração das suas características em função destas. São exemplo deste tipo os geles termosensíveis, que sofrem modificações em resposta às mudanças de temperatura, demonstrando propriedades termoreversíveis. Estas propriedades são características dos polímeros utilizados na sua preparação. (12)

Um gel pode ser transparente como a água ou ter aparência turva, nos casos em que o agente gelificante não se encontre totalmente disperso ao nível molecular, ou forme agregados, que levam à dispersão da luz. (13)

No que diz respeito à organização da estrutura interna de um gel, sabe-se que o movimento do meio dispersante se encontra restringido por uma rede tridimensional constituída pelas partículas que pertencem à fase dispersa. É devido ao aumento de viscosidade provocado pelo entrelaçamento desta rede, e conseqüente aumento da sua fricção interna que os geles adquirem um estado semi-sólido. (14)

Os geles podem ser utilizados para veicular os mais variados tipos de fármacos permitindo a sua administração através de diversas vias, podendo-se citar entre elas: oral, cutânea, intranasal, vaginal, rectal (13), entre outras.

2.1.3 Geles à base de triacetina

Apesar da literatura ser escassa relativamente a este ponto, a utilização conjunta de triacetina, como solvente orgânico, de dióxido de sílica coloidal (Aerosil 200®), como agente gelificante, e, opcionalmente, de propilenoglicol, na formulação de geles para fins terapêuticos, encontra-se descrita em algumas patentes. Numa delas, o gel tem como objectivo veicular, de uma forma estável, compostos derivados da Prostaglandina E, enquanto que na outra se propõe uma formulação que permita uma aplicação tópica do composto químico 4-amino-2-etoximetil- α,α -dimetil-1H-imidazol[4,5-c]quinolina-1-etanol, que funciona como imunoestimulador. (15, 16)

Duas das vantagens descritas para esta formulação de gel, são o facto de, por um lado, evitar, quase por completo, a absorção sistémica dos princípios activos que veicula, reduzindo substancialmente os possíveis efeitos adversos que daí podem advir, e por outro, ser adequada para o tratamento de doenças que necessitam de aplicação do gel em pele ou mucosas lesadas, dado que não contém agentes irritantes. (15)

Outro dos factores que torna esta formulação interessante, sobretudo no contexto da veiculação de substâncias voláteis, baseia-se na capacidade que a triacetina apresenta para fixar perfumes e outras fragrâncias. Para além disso, utiliza a triacetina como solvente orgânico, em quantidades muito superiores ao que é habitual (10-35 %), para as funções que costuma desempenhar em outros produtos. (17)

Por fim, qualquer um dos excipientes presentes nesta formulação é largamente utilizado na indústria farmacêutica e encontra-se classificado como *Generally Recognized as Safe* (GRAS) pela FDA, demonstrando assim a sua segurança. (17)

Comprovando a segurança e viabilidade desta base de gel, ela pode ser encontrada num produto disponível comercialmente, o Prostin E2®, conhecido como Prepidil® no mercado norte americano, que se encontra aprovado pelo INFARMED desde Janeiro de 1991. Existe sob a forma de gel para aplicação vaginal e endocervical, apresentando como princípio activo a dinoprostona, e é utilizado na indução do trabalho de parto de termo ou pré-termo em mulheres com condições favoráveis de indução. (18)

2.2 Óleos essenciais

Os óleos essenciais correspondem a uma mistura de diferentes compostos voláteis com características aromáticas, baixo peso molecular e diferentes estruturas (19). São predominantes os monoterpenos, sesquiterpenos, seus produtos oxidados (álcoois, aldeídos, éteres, cetonas e fenóis), homólogos dos fenilpropanóides, assim como pequenas quantidades de diterpenóides. (20)

São produzidos pelas flores, folhas ou frutos de diferentes plantas sendo armazenados em tecidos especiais tais como os pêlos glandulares, células de óleo, receptáculos de óleo e ductos de óleo (20). Normalmente são obtidos por destilação de diversas partes das plantas que os produzem. (7)

Os óleos essenciais, raramente apresentam coloração, são solúveis em solventes orgânicos mas insolúveis em água, têm odores característicos e índices refractivos elevados. (21)

Os óleos essenciais são utilizados para fins terapêuticos desde a Idade Média, sendo usados tradicionalmente no tratamento de doenças, devido ao facto de lhes terem sido atribuídas diferentes actividades farmacológicas, tais como: antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória, anti-reumática, anti-tússica, anti-viral, expectorante, imunomoduladora, sedativa, entre outras. (22, 23)

À utilização dos óleos essenciais com fins medicinais, geralmente em concentrações de 1-3%, chama-se aromaterapia, que pode ser considerada como uma área da medicina baseada na utilização de plantas. Essa expressão foi criada, em 1928, por René-Maurice Gatefossé, que se dedicou ao estudo de óleos essenciais depois de ter sido surpreendido pelas possibilidades terapêuticas dessas substâncias, quando descobriu, serendipicamente, que o óleo essencial de Lavanda curou rapidamente uma queimadura grave que fez na mão, evitando mesmo a formação de cicatriz. (24)

Sabe-se que o modo de aplicação dos óleos essenciais depende da patologia, da segurança, da toxicidade assim como das preferências culturais, sendo comumente utilizados por via respiratória, tópica e dérmica, e, mais raramente, por via oral. (20)

Dada a grande aplicação tradicional de óleos essenciais, tem havido um crescente número de estudos, *in vitro* e *in vivo*, de modo a ser possível confirmar/validar o seu potencial interesse terapêutico. Assim sendo, e a título de exemplo, verifica-se que diferentes óleos essenciais já demonstraram uma grande variedade de acções, entre elas: actividade antimicrobiana do óleo essencial de *Ocimum basilicum* contra *Salmonella enteritidis* (25); efeito estimulador da resposta imune inata mediada por células por parte do óleo essencial de *Eucalyptus globulus* (26); efeito anti-espasmódico do óleo essencial de *Pterodon polygalaeflorus* (27); efeito anestésico local do óleo essencial de *Lavandula angustifolia* (28) ou os efeitos sedativos do óleo essencial de *Microtoena patchoulli* (29).

É importante fazer-se notar que se considera que a actividade biológica dos óleos essenciais resulta tanto das suas substâncias activas, que podem ter efeitos sinérgicos, como inactivas, sendo que estas últimas poderão influenciar factores tais como a penetração cutânea, a velocidade de absorção, e a biodisponibilidade, entre outras. (20)

2.3 *Helichrysum italicum*

2.3.1 Classificação Taxonómica, Características Gerais e Utilização Tradicional

O nome do género, *Helichrysum* (Miller), é derivado das palavras gregas “helios” que significa sol e “chryos” que significa ouro, como referência à cor das flores das plantas que o integra (30). Inclui perto de mil espécies, que apresentam diferentes nomes de acordo com as suas características botânicas, organolépticas ou distribuição geográfica. De entre estas, as mais estudadas incluem o *H. arenarium*, *H. stoechas*, *H. atrixifolium*, *H. graveolens*, *H. kraussii* e *H. italicum*. (31)

Tabela 2 Classificação taxonômica do *Helichrysum italicum* (adaptado de 32)

Domínio	<i>Eukaryota</i>
Reino	<i>Plantae</i>
Sub-reino	<i>Tacheobionta</i>
Super-Divisão	<i>Spermatophyta</i>
Divisão	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsida</i>
Sub-classe	<i>Asteridae</i>
Ordem	<i>Asterales</i>
Família	<i>Asteraceae</i>
Gênero	<i>Helichrysum</i>
Espécie	<i>H. Italicum</i>

H. italicum (Roth) G. Don, também conhecido por “perpétua-das-areias”, “imortelle” ou “everlasting” (ver classificação taxonômica na Tabela 2), é uma planta (arbusto) aromática com 50-70 cm de altura e flores amarelas (Figura 1), que floresce em Maio-Junho (33) e que apresenta 3 subespécies, *italicum* (originário da bacia mediterrânea), *microphyllum* (proveniente das ilhas Baleares, Sardenha e Córsega) e *serotinum* (da Península Ibérica). (34)



Figura 1 *Helichrysum italicum* (adaptado de 39)

É geralmente encontrado em áreas secas, arenosas e rochosas das regiões mediterrâneas da Europa (35), conseguindo desenvolver-se nesses ambientes hostis devido a apresentar características xerófitas¹. Tem ainda a capacidade de se desenvolver numa ampla gama de altitudes, desde o nível das águas do mar até aos 1700 m de altitude. (30)

Esta planta é conhecida e muito utilizada na medicina tradicional, principalmente pelas suas propriedades anti-inflamatórias, anti-alérgicas e anti-microbianas (35), sabendo-se que já era utilizada nos tempos antigos, pelos médicos gregos e romanos como anti-inflamatório e anti-infeccioso. (36)

¹ Plantas xerófitas são aquelas que se encontram adaptadas a viver em zonas onde existe uma grande escassez de água.

Confirmando o grande interesse que existe relativamente às propriedades medicinais do *H. italicum* e suas possíveis aplicações, foram realizados vários estudos etnofarmacológicos que avaliaram a utilização tradicional da planta, demonstrando assim o seu potencial interesse terapêutico em diferentes patologias.

Cornara e colaboradores (37) analisaram 16 relatórios de utilização destas plantas, provenientes da região de Ligúria em Itália, tendo sido atribuídas as seguintes utilizações às várias partes do *H. italicum*: vapores de folhas e flores para o tratamento de tosse e dores de cabeça provocadas por falta de sono; infusão das flores para tratar inflamações e tosse; decocções de flores e folhas para tratar dores de estômago; sumo de folhas jovens e partes apicais utilizado como anti-helmínticos.

Num outro estudo, realizado na zona Oeste da Província de Granada, em Espanha, Bénitez e colaboradores (38) encontraram 5 relatórios que demonstram a utilização de infusões das inflorescências de *H. italicum* em desordens digestivas, sendo que 4 são de aplicação em gastralgias e 1 relatório para a utilização de infusões das flores no tratamento de tosse, problemas de fígado, herpes e outras doenças da boca.

2.3.2 Óleo Essencial

A composição química do óleo essencial de *H. italicum* varia conforme a origem geográfica, tal como se pôde constatar em amostras provenientes da Grécia, Croácia, França e Itália. (33)

De forma a avaliar de que forma a composição do óleo essencial é influenciada pelos factores ambientais, foram estudadas 48 subespécies de *H. italicum*, tendo-se identificado e quantificado 28 componentes voláteis por GC e GC/MS. Verificou-se que existiam diferenças intra-específicas na composição do óleo essencial devido a factores ambientais, especialmente, as características do solo. (33)

Constatou-se também que existe alguma variabilidade de origem genética, dado que num estudo que utilizou 20 genótipos diferentes de *H. italicum*, produzidos em condições edáficas² e climáticas semelhantes, e analisados por AFLP, se identificaram pelo menos 3 quimiotipos com base nos principais constituintes do óleo essencial (39). Dos quimiotipos, um caracteriza-se pela presença de uma elevada percentagem de compostos monoterpénicos, como o acetato de nerilo, propanoato de nerilo e α -pineno (33, 39, 40); outro pela grande quantidade de geraniol e acetato de geraniol (39, 41) e, finalmente, um quimiotipo em que os compostos sesquiterpénicos são predominantes (40). Descobriu-se que os genótipos influenciam a actividade *in vitro* e a composição química, mas não as características fenotípicas da planta. (39)

Os primeiros estudos das propriedades medicinais, mais especificamente, anti-inflamatórias, do óleo essencial de *H. italicum* foram realizados por Leonardo Santini nos anos 40 e 50 do

² Factores edáficos são aqueles que dizem respeito às características inerentes ao solo.

século XX. No entanto, os seus trabalhos foram publicados em revistas pouco conhecidas, tendo sido largamente esquecidos após a sua morte. (42)

O óleo essencial e diversos outros extractos de *H. italicum* têm revelado interesse terapêutico, podendo-se encontrar uma selecção dos principais estudos *in vitro* e *in vivo* que comprovam essa afirmação, nas secções seguintes.

2.3.3 Estudos *in vitro*

O arzanol é o principal composto não volátil com propriedades anti-inflamatórias e anti-virais presente em extractos de *H. italicum*. Demonstrou ter a capacidade de inibir a actividade da 5-lipoxigenase num ensaio livre de células, e a formação de leucotrienos em neutrófilos humanos, assim como a actividade da COX-1 e a formação da prostaglandina PGE₂ derivada da COX-2. Verificou-se que este último efeito se deve ao facto de o arzanol actuar principalmente pela inibição da PGE₂ sintetase microssomal, comparativamente à COX-2. Conseguiu ainda bloquear a síntese de PGE₂ derivada da COX-2/mPGES-1 induzida por LPS em monócitos e sangue completo humano, mas não a biossíntese de tromboxano B₂ ou 6-keto PGF₁α (produto resultante da degradação da PGI₂, que serve como biomarcador da sua produção) derivada de COX-2, não ocorrendo alterações na expressão das proteínas COX-2 ou mPGES-1. (42)

Também se demonstrou que o arzanol teve a capacidade de bloquear a activação/inibir o factor de transcrição nuclear κB, num ensaio onde se utilizou como marcador desta ocorrência a alteração da actividade da luciferase. Ficou demonstrado que este composto consegue inibir a replicação do vírus HIV-1 em células T, dado que o promotor LTR deste vírus apresenta uma elevada resposta à via NF-κB induzida pelo TNF-α. Nesse mesmo estudo, o arzanol também reduziu a libertação de mediadores pró-inflamatórios (principalmente IL-1β e TNF-α, e em menor medida, IL-6, IL-8, e PGE₂), determinados por um ensaio tipo ELISA, em monócitos humanos periféricos estimulados por LPS. (36)

Rosa e colaboradores (43) demonstraram que o arzanol, e em menor medida, a helipirona, o metilarzanol, e o rosifoliol (por ordem decrescente de potência), demonstraram ser eficazes como protectores do ácido linoleico contra a auto-oxidação provocado pelo ataque de radicais livres do tipo peróxido, devido às suas propriedades doadoras de átomos de hidrogénio. Em ensaios de oxidação mediados por EDTA, todos os compostos demonstraram uma melhor eficácia enquanto que quando a oxidação foi provocada por FeCl₃, apenas o arzanol demonstrou capacidades anti-oxidantes, ainda que marginais. Estes processos oxidativos foram seguidos pela monitorização do consumo do ácido linoleico e formação dos seus principais produtos de oxidação, os ácidos hidroperoxi-octadeca-dienóicos. Neste mesmo estudo também se provou que o arzanol possui actividade anti-oxidante contra a auto-oxidação térmica (140 °C) do colesterol.

Mais ainda, num estudo posterior da mesma autora, o arzanol demonstrou ser um potente anti-oxidante natural protegendo efectivamente contra a oxidação lipídica induzida por iões

Cu^{2+} ou TBH em lipoproteínas LDL ou membranas celulares em cultura de células VERO (fibroblastos derivados dos rins de macaco) e Caco-2 (célula do epitélio intestinal humano), respectivamente. (44)

Dentro do mesmo âmbito, também os flavonóides gnafalina e tilirosídeo demonstraram a capacidade de inibir a oxidação do LDL induzida por Cu^{2+} e a oxidação do plasma por CuSO_4 , tendo o tilirosídeo demonstrado uma maior actividade do que a gnafalina, num ensaio em que se avaliou a formação de dienos conjugados, TBARS e mobilidade electroforética em gel de agarose, como indicadores da ocorrência de oxidação. (45)

Apesar de apresentar uma série de propriedades altamente desejáveis, o tilirosídeo, e consequentemente, o *H. italicum*, pelo facto de o conter na sua constituição, apresenta como principal desvantagem o facto de ter a capacidade de inibir algumas enzimas do CYP 450. Num estudo que utilizou ensaios de incubação microsomal de fígado humano, o tilirosídeo inibiu selectivamente, e mais do que 50 %, o CYP3A4, CYP2C8 e CYP2C9 (71,6 %, 82,3 % e 85 %, respectivamente), quando utilizado em concentrações de 100 μm . A análise cinética revelou que esta inibição é competitiva, o que poderá originar interacções medicamentosas com os fármacos que são principalmente metabolizados por estas enzimas. No entanto, é necessário realçar que os flavonóides, classe de compostos químicos de que o tilirosídeo é membro, costumam ter uma baixa biodisponibilidade por via oral, para além de poderem ser degradados pelas bactérias da flora intestinal e por isso, estes resultados *in vitro* podem não ser completamente extrapolados para o que se passa *in vivo*. (46)

Foi demonstrado que o óleo essencial de *H. italicum* tem actividade antígenotóxica pois diminuiu o número de mutações provocadas pelo indutor de mutagenicidade, uretano (56, 57 e 54 %, para concentrações de óleo essencial de 0,1, 0,2 e 0,3 %, respectivamente), quando aplicado em larvas, no teste SMART das asas de *Drosophila melanogaster*. O autor sugere que esta acção deverá estar relacionada com a inibição do CYP450 e consequente redução da formação dos metabolitos activos do uretano que são muito importantes para a mutagénesis provocada por este composto. (47)

O óleo essencial de *H. italicum* reduziu significativamente a multi-resistência a vários antibióticos por parte do *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*. Nomeadamente o geraniol aumentou bastante a eficácia de antibióticos (beta-lactâmicos, quinolonas e cloranfenicol), provavelmente através da inibição das bombas de efluxo das bactérias. (48)

Verificou-se que um extracto diéter de *H. italicum* (principalmente os componentes flavonóides e terpenos) teve um efeito inibitório sobre o crescimento do *S. aureus*. Também inibiu a actividade das enzimas coagulase (em menor medida), DNase, termonuclease e lipase, quando utilizado em concentrações inferiores ao MIC. O MIC variou entre 125-500 mg/L, com um MIC₅₀ de 250 mg/L e um MIC₉₀ de 500 mg/L, não existindo diferenças de sensibilidade entre MRSA e MSSA. Devido às características lipofílicas destes compostos, eles deverão actuar na membrana citoplasmática deste microrganismo. (35)

Num estudo posterior do mesmo autor, verificou-se que o extracto diéter de *H. italicum*, quando utilizado em concentrações de 125-250 µg/mL, também teve a capacidade de inibir a produção das enterotoxinas A-D do *S. aureus*, inibição essa detectada com o auxílio de um teste de aglutinação. (49)

Principalmente o quimiotipo B da subespécie *microphyllum* de *Helichrysum italicum* também demonstrou uma boa actividade antifúngica contra o *Pythium ultimum* e *Sclerotium rolfisii* e também, embora de forma menos acentuada, contra *Phytophthora capsici* e *Septoria tritici*, todos eles fungos que afectam plantas. (50)

O óleo essencial de *H. italicum*, em concentrações de 300 ppm, demonstrou elevada actividade insecticida contra as larvas do mosquito *Aedes albopictus*, com taxas de mortalidade a atingir os 100 % e um LD₅₀ de 142,9 ppm. (51)

Verificou-se que um extracto etanólico de *H. italicum* apresentou um CMI de 62.50 µg/mL contra *Streptococcus mutans*, o que poderá ser relevante na protecção contra as elevadas propriedades cariogénicas deste microrganismo. Em concentrações inferiores ao CMI (7,81-31,25 µg/mL) ocorreu uma redução da hidrofobicidade, aderência a uma superfície de vidro (90-93 %) e agregação celular, todas elas propriedades que reduzem a patogenicidade do microrganismo. (52)

2.3.4 Estudos *in vivo*

A eficácia anti-inflamatória do arzanol foi testada em ratos nos quais se injectou carragenina na cavidade pleural de forma a induzir o aparecimento de pleurisia. Testou-se o arzanol administrando-o 30 minutos antes da carragenina, numa concentração de 3,6 mg/kg por via intraperitoneal, observando-se uma diminuição da formação de exsudado e da quantidade de PGE₂ presente neste, assim como da intensidade da infiltração celular. (42)

Foi estudada a eficácia do óleo essencial de *H.italicum* no tratamento de 2 grupos de doentes que foram submetidos a cirurgia estética da face e do pescoço, e do tórax, respectivamente. Os primeiros foram tratados segundo um protocolo que consistiu na administração de 2 gotas de óleo essencial por via oral, 2 vezes ao dia, durante 2 dias. Aos segundos, foi ainda aplicado topicamente, sobre as cicatrizes, óleo essencial de *H. italicum* diluído a 10% com óleo vegetal de *Rosa rubiginosa*, 1 mês após a cirurgia e durante um período de 2-3 meses. Os resultados obtidos foram bons ao nível da redução da inflamação local, edema, equimoses e hematomas em ambos os grupos de tratamento. (53)

Um extracto de *H. italicum* e um complexo flavonóide obtido a partir deste foram testados quanto à sua capacidade de, por um lado, diminuir o desenvolvimento de eritema provocado pela exposição a radiação UVB, e por outro, actuar como um agente anti-eritematoso, quando aplicado antes da exposição a esse tipo de radiações. Este estudo foi realizado tanto em porquinhos da Índia como em humanos, sendo que os primeiros foram tratados topicamente com uma solução a 8% do extracto ou 2 % da fracção flavonóide, 10 minutos antes ou depois de uma exposição correspondente a três vezes a sua dose provocadora de eritema mínima em

áreas do dorso com 2,5 cm de diâmetro. No caso dos humanos, apenas se testou o complexo flavonóide purificado, também numa concentração de 2 % quando aplicado topicamente nas costas dos voluntários. Verificou-se que a intensidade das reacções eritematosas, nomeadamente a vermelhidão da pele dos porquinhos da Índia tratada com o extracto era pelo menos 50 % menor, relativamente ao controlo, até às primeiras 24h após a exposição, baixando para 25 % às 48h, demonstrando assim a sua rápida e potente actividade. Quando utilizado antes da exposição à radiação UVB, preveniu por completo o desenvolvimento de eritema. A fracção flavonóide forneceu resultados semelhantes, dando a indicação que este componente deverá ser o responsável pelos resultados obtidos. Nos testes em humanos, obtiveram-se resultados semelhantes, quanto à redução da vermelhidão, acrescentando-se ainda uma redução significativa da temperatura da pele e da dor induzida pela inflamação. Verificou-se que quando a fracção flavonóide é aplicada antes da exposição a raios UVB, fornece um factor de protecção solar de aproximadamente 5. (31)

2.4 Líquen Escleroso

O líquen escleroso, também conhecido por balanite xerótica obliterante, quando presente em indivíduos do sexo masculino, é uma doença crónica que afecta a pele, mas surge de forma clinicamente mais relevante na região anogenital de doentes tanto do sexo feminino como masculino. No entanto, sabe-se que as mulheres são as mais afectadas, começando a padecer desta patologia especialmente a partir da menopausa, nomeadamente na quinta ou sexta décadas de vida. (54)

A primeira descrição clínica da doença como tal é atribuída a Hallopeau que, em 1887, relatou um doente que apresentava pápulas coalescentes no tronco e nos antebraços. No entanto, já Weir em 1875 se havia referido ao que chamou ictiose vulvar (55). Em 1892, Darier definiu as características histológicas típicas da doença. (56)

Nas mulheres, o líquen escleroso está associado a prurido, ardor e dor na região vulvar e anal, assim como disúria e dispareúnia. Na observação, é possível verificar a presença de manchas ou placas de pele atrófica, frágil e fina nas áreas mais afectadas (Figura 2).



Figura 2 Apresentação de líquen escleroso vulvar (Colecção privada do Professor Doutor José Martinez de Oliveira)

Com o evoluir da patologia, podem surgir erosões e fissuras, involução dos lábios menores, estreitamento do intróito vaginal e retracção do clitóris. (54)

A etiologia da doença ainda não é conhecida, existindo diversas teorias. Assim sendo, pensa-se que o líquen escleroso poderá surgir como resultado de uma resposta auto-imune, devido a uma infecção, por influências hormonais ou outros factores locais. (54)

Tradicionalmente, o tratamento mais utilizado era baseado na aplicação tópica de testosterona, enquanto que actualmente, o pilar do tratamento consiste na utilização de corticosteróides tópicos de elevada potência, tais como o propionato de clobetasol. (56)

Para além deste tratamento com corticosteróides não demonstrar, frequentemente, resultados satisfatórios a médio e longo prazo (57), existe ainda o risco de surgirem complicações relacionadas com a sua utilização, tais como agravamento da atrofia cutânea, supressão das glândulas adrenais, hipopigmentação, sensibilidade ao toque, prurido, secura ou maceração. (54)

Em doentes cuja resposta clínica ao tratamento com corticosteróides não é satisfatória, podem ser utilizadas hormonas por via tópica, ou medicação sistémica, como retinóides, hidroxicloroquina, calcitriol (54). Em casos extremos, poderá ser necessário recorrer à realização de intervenções cirúrgicas. (56)

3 Materiais e Métodos

No desenvolvimento do presente trabalho, foram utilizadas as seguintes matérias-primas e equipamentos:

3.1 Matérias-primas e reagentes

Cera Branca de Abelhas, Acofarma®, Lote 102998

Cera de Carnaúba, J. M. Vaz Pereira S. A.®, Lote 070026

Dióxido de Sílica Coloidal (Aerosil 200®), Acofarma®, Lote 101744D4

Lanolina, VWR®, Lote 091004860

Manteiga de Cacau, Venci lab®, Lote 002/320/0

Óleo de Rícino, F.J. Campos®, Lote L030014

Óleo de Rícino, Acofarma®, Lote 101707

Óleo Essencial de Perpétua das Areias (*Helichrysum italicum*), Planalto Dourado®, Lote H100907001 (a análise qualitativa e quantitativa realizada por GC/MS e facultada pelo produtor, encontra-se disponível no Anexo 2)

Propilenoglicol, Farma-química Sur S.L.®, Lote 1050Y17170

Triacetina, SAFC®, Lote MKBC9157

Vaselina Branca, VWR®, Lote 091005253

3.2 Equipamentos

Texturómetro *Stable Micro Systems TAXT2i*®, Reino Unido

Texturómetro *Stable Micro Systems TAXT Plus*®, Reino Unido

Agitador em hélice *Heidolph RZR 2401*®, Alemanha

Viscosímetro rotativo *Brookfield DV-E*®, Estados Unidos da América

3.3 Preparação dos lápis

Foram desenvolvidas e preparadas 6 formulações base utilizando as matérias-primas e as proporções explicitadas nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Tabela 3 Características e pontos de fusão das matérias-primas utilizadas na preparação das formulações base (5, 8, 17, 58)

Matérias-primas	Características	Pf (°C)
Cera Branca de Abelhas	É o agente solidificante tradicionalmente utilizado no fabrico de lápis medicamentosos	62-65
Cera de Carnaúba	A cera de carnaúba é a cera natural mais dura utilizada em preparações farmacêuticas, sendo por isso utilizada em pequenas quantidades	81-86
Lanolina	Permite a incorporação de água, tendo a capacidade de absorver até o dobro do seu peso desta. Desenvolve um odor desagradável quando utilizada em grandes quantidades	38-44
Manteiga de Cacau	Amolece e funde quando é posta em contacto com a temperatura corporal	31-34
Óleo de Rícino	Apresenta uma elevada viscosidade o que permite que as formulações onde está presente permaneçam por muito tempo no local de aplicação	
Vaselina Branca	É muito estável sendo utilizada em formulações em que o óleo de rícino se encontra em menor quantidade	36-60

Tabela 4 Composição das formulações base

Formulação	Matérias-primas (designação e proporção [% m/m])					
	Cera Branca	Cera de Carnaúba	Vaselina Branca	Óleo de Rícino	Lanolina	Manteiga de Cacau
1	20	10		65	5	
2	20	10	20	50		
3	20		30	50		
4	15			60		25
5	10		40	50		
6	10		30	60		

Foi adicionado 1 % de óleo essencial de *H. italicum* às formulações base 2 e 4, tendo essa quantidade sido compensada por correspondente redução da mesma quantidade de óleo de rícino. Obtiveram-se assim as formulações de lápis medicamentosos (ou seja, contendo como princípio activo, óleo essencial de *H. italicum*) com a composição que se encontra presente na Tabela 5.

Tabela 5 Composição das formulações de lápis medicamentosos

Formulação	Matérias-primas (designação e proporção [% m/m])					
	Cera Branca	Cera de Carnaúba	Vaselina Branca	Óleo de Rícino	Manteiga de Cacau	Óleo Essencial
2	20	10	20	49		1
4	15			59	25	1

A preparação dos lápis foi composta por diversas fases, começando pela fusão, em banho de água e em separado, dos vários componentes de cada formulação, com exceção do óleo de rícino dado que este é fluido à temperatura ambiente, seguida da mistura dos vários componentes de cada formulação.

Em seguida, e apenas para os lápis medicamentosos, diluiu-se o óleo essencial de *H. italicum* no óleo de rícino, sendo este passo realizado à temperatura ambiente para reduzir a perda dos seus componentes voláteis.

Posteriormente, aqueceu-se ligeiramente a mistura obtida no passo anterior (para diminuir a sua solidificação devido ao “choque térmico”) e misturou-se com os restantes constituintes de cada formulação. Todo este processo foi acompanhado de uma agitação lenta, reduzindo-se assim a formação de bolhas de ar e obtendo-se o máximo de homogeneidade possível. Seguidamente verteu-se a massa fundida para os moldes (Figura 3).

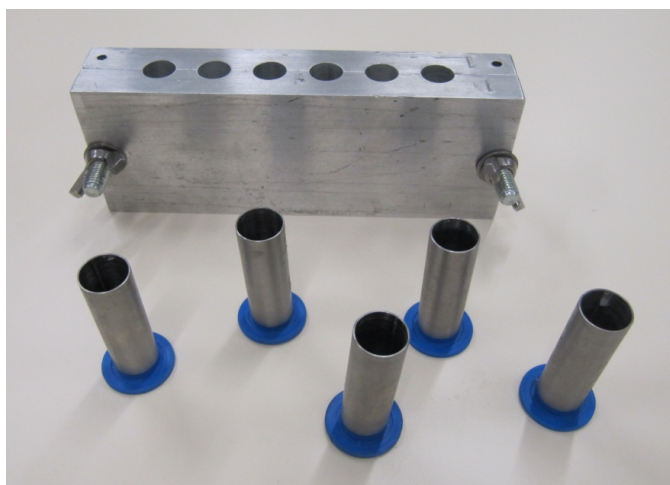


Figura 3 Moldes dos lápis (atrás: diâmetro interno de 12 mm; à frente: diâmetro interno de 13,7 mm; fabricados graciosamente por MOFIL, Vila do Conde)

Neste último passo houve o cuidado de se adicionar massa fundida em excesso de forma a evitar a formação de um “buraco/chaminé” no centro dos lápis.

Deixaram-se os lápis dentro dos moldes durante 24 h à temperatura ambiente para que pudessem solidificar por completo, atingindo assim a sua dureza final.

Findo esse período de solidificação, todos os lápis foram desenhados, sendo depois acondicionados em embalagens opacas semelhantes às que são utilizadas para os *batons* cosméticos (Figura 4), e onde se mantiveram durante a realização dos ensaios.



Figura 4 Embalagens finais dos lápis

No caso concreto da Formulação 4, pelo facto de ter manteiga de cacau na sua constituição, foram necessários cuidados adicionais durante a sua preparação.

Uma vez que esta matéria-prima é essencialmente constituída por 3 tipos de triglicédeos (saturados, monoinsaturados e polinsaturados), ela exhibe um grande nível de polimorfismo, caracterizado pela presença de diversas formas cristalinas, que determinam as suas propriedades térmicas, por alteração da sua estrutura interna. Assim sendo, tornou-se necessário não aquecer a manteiga de cacau em demasia, ou arrefecê-la de forma brusca, visto que estas acções levam à formação de formas cristalinas metaestáveis do tipo α , caracterizadas por apresentarem uma temperatura de fusão mais baixa, ao invés das formas cristalinas β , mais estáveis, e, conseqüentemente, com um ponto de fusão mais elevado (2, 59, 60). Esta redução da temperatura de fusão pode ser de tal forma dramática que a manteiga de cacau não solidifica à temperatura ambiente (2), o que poderá condicionar as propriedades dos lápis preparados com as formas cristalinas instáveis.

3.4 Preparação dos geles

Foram desenvolvidas e preparadas 6 formulações base, utilizando as matérias-primas que se encontram presentes na Tabela 6, nas proporções explicitadas na Tabela 7

Tabela 6 Função das matérias-primas utilizadas na preparação dos geles (15-17)

Matérias-Primas	Função
Aerosil 200®	Agente gelificante
Propilenoglicol	Espessante do gel; solvente do Aerosil 200®; solubilizador do óleo essencial de <i>H. Italicum</i> ; humectante
Triacetina	Líquido gelificado; solubilizador e fixador do óleo essencial de <i>H. Italicum</i>

Tabela 7 Composição das formulações base

Formulação	Matérias-primas (designação e proporção [% m/m])		
	Triacetina	Aerosil 200®	Propilenoglicol
1	92 (77+15)	8	
2	77 (67+10)	8	15 (10+5)
3	79 (69+10)	6	15 (10+5)
4	94 (79+15)	6	
5	81 (71+10)	4	15 (10+5)
6	83 (73+10)	2	15 (10+5)

Foi adicionado 1 % de óleo essencial de *H. italicum* às formulações base 1 e 2, sendo esta quantidade compensada pela redução da mesma quantidade de triacetina, obtendo-se os geles com a composição que se encontra presente na Tabela 8.

Tabela 8 Composição dos geles, contendo óleo essencial de *H. italicum*

Formulação	Matérias-primas (designação e proporção [% m/m])			
	Triacetina	Aerosil 200®	Propilenoglicol	Óleo Essencial
1	91 (76+15)	8		1
2	76 (66+10)	8	15 (10+5)	1

A preparação dos geles compreendeu vários passos, começando, conforme a formulação, pela mistura da primeira quantidade de triacetina e propilenoglicol presente nas Tabelas 7 e 8, seguida da lenta adição do Aerosil 200®, enquanto se realizou uma agitação de 400-500 rpm, até ocorrer a gelificação completa da mistura.

Após este último passo, deixaram-se os geles preparados em repouso, à temperatura ambiente, durante 48 h, para desgaseificação.

Findo esse tempo, misturaram-se as quantidades restantes de triacetina e propilenoglicol e, no caso dos geles contendo óleo essencial, diluiu-se o óleo essencial de *H. italicum* nessa mesma mistura.

Por fim, adicionaram-se estes constituintes, simultaneamente a uma agitação de 400-500 rpm, aos geles preparados 48 h antes, estando estes colocados num banho de gelo, de modo a reduzir-se ainda mais a volatilização do óleo essencial.

Finda a sua preparação, os geles foram transferidos para frascos de vidro com tampa metálica isolante e protegidos exteriormente com papel de alumínio de forma a evitar possíveis alterações provocadas pela luz. As formulações foram mantidas nestas embalagens durante todo o período em que decorreram os ensaios.

3.5 Estudo das formas farmacêuticas

O estudo dos lápis e geles consistiu na análise da evolução de algumas das suas propriedades básicas e fundamentais, como indicadores da sua estabilidade, assim como a sua caracterização através de ensaios reológicos (caso dos geles).

Assim sendo, os lápis foram sujeitos a um ensaio de estabilidade intermédia e um ensaio de estabilidade acelerada, com avaliação das características organolépticas e dureza e um teste de aplicação. Para além disso, de forma a se obterem resultados concretos e comparáveis relativamente à dureza das 6 formulações base, procedeu-se à determinação desse mesmo parâmetro, num lote de lápis preparado especificamente para esse efeito.

Os geles também foram submetidos a um ensaio de estabilidade intermédia e a um ensaio de estabilidade acelerada, ambos com avaliação das características organolépticas e textura (firmeza e adesividade), sendo ainda determinada a sua viscosidade.

3.5.1 Ensaio de estabilidade acelerada

A realização de ensaios de estabilidade com variações periódicas de temperatura poderá revelar mais rapidamente a instabilidade das formulações, comparativamente aos ensaios com armazenamento a temperaturas constantes, dado que elas são sujeitas a vários níveis de *stress* diferentes. (61)

Assim, com o intuito de se estudar o comportamento das formulações face a um elevado nível de *stress* provocado por mudanças bruscas e extremas de temperatura, as formulações base, e as contendo óleo essencial de *H. italicum*, dos lápis (2 e 4) e dos geles (1 e 2) foram submetidas a ciclos de aquecimento e arrefecimento, com variações de temperatura entre os 4°C e os 40°C a cada 24 h, durante 7 dias consecutivos, seguindo a metodologia aplicada em trabalhos de outros autores. (62)

Foi feita uma análise organoléptica e de textura, inicialmente (t₀) e no final do ensaio, tendo sido preconizado um período de estabilização, antes das determinações, por armazenamento de todas as amostras a uma temperatura de 20 °C durante 48 h no caso dos lápis e 72 h no caso dos geles.

Após as determinações iniciais de textura (t₀), uniformizou-se a superfície dos lápis e alisou-se a superfície dos geles antes de se proceder ao ensaio de estabilidade acelerada, de modo a evitar a influência das irregularidades superficiais geradas pelo próprio ensaio nos resultados das determinações finais.

No caso dos lápis, alisou-se a sua superfície por corte transversal da porção de lápis danificada pela sonda, enquanto que nos geles se procedeu ao seu alisamento com o auxílio de um instrumento de superfície plana.

3.5.2 Ensaio de estabilidade intermédia

Com o objectivo de se avaliar o comportamento das formulações ao longo do tempo (60 dias para os lápis e 45 dias para os geles), a 2 temperaturas de armazenamento diferentes, as formulações base, e contendo óleo essencial de *H. italicum*, dos lápis (2 e 4) e dos geles (1 e 2), foram armazenadas às temperaturas de 20°C e 40°C, tal como se encontra descrito por outros autores. (62)

Foi feita uma análise organoléptica e de textura das várias preparações, antes do início do ensaio, para se caracterizar o estado basal, avaliando-se depois as mesmas características, com intervalos de 15 dias até ao final do ensaio, para se estudar a evolução destes mesmos parâmetros. Antes da realização destas determinações foi assegurado um período de estabilização de todas as amostras por armazenamento a 20 °C por um período de 48 h no caso dos lápis e de 72 h no caso dos geles.

Tal como no ensaio anterior, e utilizando as mesmas técnicas, após a realização das determinações de textura procedeu-se à uniformização das superfícies das amostras.

3.5.3 Análise das características organolépticas

As características organolépticas de uma preparação são o parâmetro mais fácil de analisar, permitindo comprovar a sua qualidade ou a detectar alterações. (2)

Foi realizada uma análise organoléptica inicial das 6 formulações base de lápis e geles, com o intuito de se escolherem as que apresentavam as características mais favoráveis, para servirem de veículo para o óleo essencial de *H. italicum*.

No caso dos lápis, as propriedades que determinaram essa escolha foram: o aspecto, a dureza, a sensação ao tacto, a quantidade aparente de base que aplicavam sobre a pele e a facilidade com que eram desenformados.

No que diz respeito aos geles, as características organolépticas que pautaram a sua escolha consistiram no aspecto e consistência dos mesmos.

No ensaio de estabilidade intermédia, foi feita uma avaliação do aspecto, odor e cor dos lápis e geles, no início e, posteriormente, a cada 15 dias, até ao final do ensaio. Especificamente para os geles, também se verificou se ocorreu ou não sinerese³.

No ensaio de estabilidade acelerada, foi feita uma análise do aspecto, odor, cor, dos lápis e geles, no início e no final do ensaio. Mais uma vez, especificamente para os geles, também se avaliou se ocorreu ou não sinerese.

A avaliação do odor teve uma especial importância dado que permitiu controlar, simultaneamente, 2 factores: o grau de volatilização do óleo essencial de *H. italicum*, com

³ Sinerese é uma forma de instabilidade que pode ocorrer tanto em geles hidrófilos como lipófilos, ocorrendo quando a interacção entre as partículas da fase dispersa se torna tão grande que o meio dispersante é expulso do sistema, sob a forma de gotas. (11)

base na intensidade do aroma apresentado, e a formação de ranço nas formulações, através da detecção do odor característico originado por este processo de degradação.

3.5.4 Determinações de textura

No presente trabalho, procedeu-se à determinação de dureza dos lápis por determinação da força máxima (F_{máx}) exercida pela sonda, utilizando-se o texturómetro *Stable Micro Systems TAXT2i*®. Foram realizadas pelo menos 3 medições para cada amostra de lápis, tendo-se operado nas seguintes condições:

- Modo de compressão
- Sonda cilíndrica com um diâmetro de 2 mm (P/2)
- Distância de penetração de 2 mm
- Velocidade de penetração de 3 mm/s
- *Trigger force* de 0,05 N

Determinou-se a firmeza e adesividade dos geles, por determinação da força máxima (F_{máx}) e da área negativa (N.s), respectivamente, utilizando-se um texturómetro *Stable Micro Systems TAXT Plus*®. Foram realizadas pelo menos 3 medições para cada amostra de gel, tendo-se operado nas seguintes condições:

- Modo de compressão
- Sonda cilíndrica com um diâmetro de 10 mm (P/10)
- Distância de penetração de 5 mm
- Velocidade de penetração de 3mm/s
- *Trigger force* de 0,05 N

3.5.5 Determinação da viscosidade dos geles

Para se estudar a viscosidade das formulações de gel 1 e 2, procedeu-se à determinação desse parâmetro utilizando um viscosímetro rotativo *Brookfield DV-E*. Todas as amostras foram armazenadas em estufa a 20°C, durante 48h, previamente às determinações. No caso das amostras de gel da Formulação 1, utilizou-se a agulha nº 6, e nos geles da Formulação 2, utilizou-se a agulha nº 7, tendo esta escolha sido feita com base nas indicações do manual de instruções do aparelho, segundo o qual se deve seleccionar uma agulha que origine valores de *torque* entre os 10-100%, quando em contacto com a amostra em estudo, sendo este parâmetro dependente da velocidade de rotação e do tamanho da agulha. Fez-se variar as velocidades de rotação da agulha de 10 a 60 rpm, e novamente de 60 a 10 rpm, com alteração de 10 rpm entre cada medição, sendo que todas as medições de viscosidade foram realizadas 1 minuto após as amostras estarem submetidas a cada velocidade de rotação.

3.5.6 Teste de aplicação dos lápis medicamentosos

Com o objectivo de se estudar a massa aplicada pelos lápis medicamentosos das formulações 2 e 4, foi desenhado e conduzido um teste de aplicação no qual foi solicitado a 30 voluntárias que realizassem 2 aplicações de cada um dos lápis medicamentosos sobre pedaços de papel,

em duplicado, colocados sobre o dedo indicador das mesmas, para assim simular a temperatura da pele.

Foram utilizados 2 tipos de papel (papel vegetal e papel de impressora de 80 g/m²) para se testar o efeito de 2 tipos de atrito diferentes. Os papéis utilizados apresentavam uma zona de aplicação com 6 cm de comprimento e 1,5 cm de largura, encontrando-se esta delimitada por 2 linhas (Figura 5). A massa de lápis medicamentoso, em miligramas, aplicada nos papéis foi determinada pela diferença de massa dos mesmos antes e depois da realização do teste.



Figura 5 Exemplificação do procedimento utilizado no teste de aplicação

4 Resultados e Discussão

4.1 Escolha das formulações base dos lápis

Na análise organoléptica inicial das 6 formulações base, puderam-se fazer as seguintes observações:

Formulação 1 - Apresentava-se muito rígida, notando-se uma grande fricção aquando da sua aplicação na pele. Para além disso, a quantidade aplicada era muito reduzida, mesmo utilizando uma força relativamente elevada e, eventualmente excessiva, tendo em conta o objectivo dos lápis (aplicação na região vulvar). Apresentava cor amarelada e odor característico a cera.

Formulação 2 - Apresentava-se menos rígida do que a Formulação 1, sendo também mais suave quando aplicada na pele, libertando uma pequena quantidade de base aquando da sua aplicação. À semelhança da Formulação 1, possuía uma tonalidade amarelada e apresentava odor a cera.

Formulação 3 - Apresentava-se muito gordurosa e com uma consistência demasiado mole, libertando quantidades exageradas e pouco uniformes quando em contacto com a pele. Esta sua baixa consistência tornou praticamente impossível a sua retirada do molde. Caracterizava-se, ainda, por cor branca e odor a vaselina.

Formulação 4 - Apresentava uma consistência inferior às formulações 1 e 2, mas não em demasia. Libertava uma quantidade de produto adequada, sem haver necessidade de exercer muita força, já que se apresentava bastante escorregadia quando em contacto com a pele. Tinha uma cor amarela e odor a cacau muito característico.

Formulação 5 - Era claramente a formulação mais gordurosa de todas, apresentando uma consistência muito baixa e quebrando-se facilmente com a mínima pressão, o que inviabilizou a sua retirada do molde. Apresentava cor branca e cheirava a vaselina.

Formulação 6 - À semelhança da Formulação 5, apresentava-se muito gordurosa e mole, desfazendo-se por completo quando se tentava manipulá-la, impossibilitando assim a sua retirada do molde. Apresentava cor branca e odor a vaselina.

De forma a poderem ser comparados 2 lápis de características e composições diferentes, foram seleccionadas as formulações 2 e 4 (Figura 6), para veicular o óleo essencial de *H. italicum*. Esta escolha deveu-se a terem apresentado, no seu conjunto, as melhores características organolépticas.

Assim, a Formulação 2 foi escolhida por ser mais rígida ao contacto com a pele e, aparentemente, libertar uma menor quantidade de massa quando aplicada, e a Formulação 4 por se apresentar mais suave ao toque e libertar maiores quantidades de massa.



Figura 6 Lápis das Formulações 2 e 4, da esquerda para a direita

4.2 Estudo comparativo da dureza das formulações base dos lápis

As determinações foram realizadas dentro dos moldes metálicos com diâmetro interno de 12 mm, devido à impossibilidade de se desenformar os lápis ricos em vaselina branca, correspondentes às formulações 3, 5 e 6, sem estes se desfazerem. É de notar que os valores absolutos de $F_{Máx}$, correspondentes à dureza dos lápis, são influenciadas pelas características do recipiente onde estes se encontram quando a determinação é realizada. Concretamente neste caso, essa diferença de dureza verificou-se com os lápis dentro dos moldes metálicos ou nas embalagens finais, sendo inferior nesta última circunstância. Essa diferença encontra-se exemplificada para os lápis da Formulação 2 no gráfico comparativo presente no Anexo 3.

É de realçar que o polimorfismo da manteiga de cacau se fez notar durante a realização deste estudo comparativo, dado que, aquando da sua preparação e solidificação nos referidos moldes metálicos, os lápis da Formulação 4 nem sempre solidificaram completamente, factor que motivou diversas repetições de experiências.

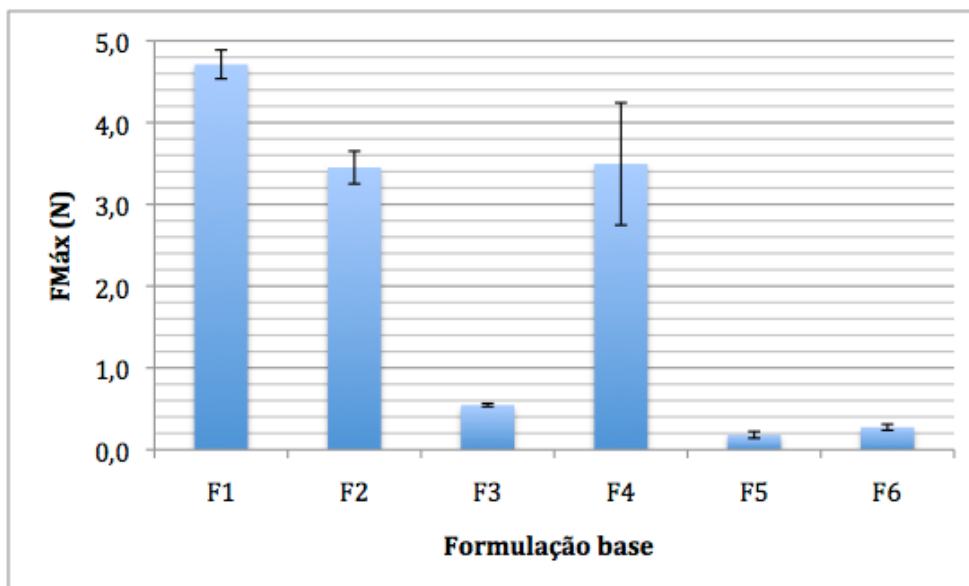


Gráfico 1 Estudo comparativo da dureza das formulações base dos lápis

Através da análise do Gráfico 1, verifica-se que as observações, de carácter organoléptico, relativas à dureza das formulações base, foram corroboradas pelas determinações texturométricas, à excepção do que sucedeu com a Formulação 4.

Assim sendo, constata-se que a força máxima exercida pela sonda (FMáx) foi mais baixa para as formulações 3, 5 e 6 ($F3 > F6 > F5$), sendo de aproximadamente 0,5, 0,2 e 0,3 N, respectivamente. A diferença de dureza entre elas poderá ser explicada pelo facto de, apesar de a quantidade de vaselina branca ser semelhante nas três formulações, a Formulação 3 apresentar uma maior proporção de cera branca de abelhas (20% vs 10%), que é a matéria-prima mais dura empregue nestas formulações.

Continuando numa escala crescente, seguem-se as formulações 2 e 4, que apresentaram valores de FMáx muito semelhantes entre si e ligeiramente inferiores a 3,5 N, contrariando assim aquilo que seria de supor a partir da análise organoléptica, que indicava que a Formulação 4 teria uma dureza inferior à da Formulação 2.

Finalmente, a Formulação 1 foi a que apresentou a dureza mais elevada, com um FMáx de aproximadamente 4,7 N, o que corrobora a avaliação organoléptica inicial.

De forma a utilizar um padrão de comparação e, assim, conferir-se um significado mais concreto aos resultados da determinação de dureza obtidos para os lápis, determinou-se, através da metodologia previamente descrita, a dureza de um lápis disponível comercialmente (Propolpur®, cuja composição se descreve no Anexo 4), tendo-se seleccionado este produto em particular, por apresentar na sua constituição vários excipientes comuns aos lápis medicamentosos desenvolvidos no decorrer deste trabalho experimental.

Assim sendo, verificou-se que a sua dureza era de aproximadamente 1,4 N, o que, de acordo com a análise organoléptica deste lápis, representa um valor pouco superior ao mínimo necessário para estes serem viáveis de modo a permitir uma boa aplicação.

4.2 Escolha das formulações base dos geles

Na análise organoléptica inicial das 6 formulações base desenvolvidas, realizada após um período de maturação de 1 semana, puderam-se fazer as seguintes observações:

Formulação 1 - Apresentava uma boa consistência, não escorrendo pelas paredes do recipiente mesmo após inversão completa do mesmo. Dado que se apresentava bastante fluida logo após a sua preparação, tinha uma superfície muito regular. Quando era manipulada, verificava-se uma redução muito acentuada da sua consistência, tornando-se muito fluida e demorando bastante tempo a recuperar a consistência inicial. Apresentava-se translúcida, com uma cor ligeiramente esbranquiçada e não tinha nenhum odor característico.

Formulação 2 - Apresentava uma consistência bastante superior à Formulação 2, confirmando a acção espessante esperada do propilenoglicol (15). Como consequência dessa maior consistência, apresentava uma superfície bastante irregular e difícil de alisar. Não apresentou alterações de consistência visíveis quando era manipulada. Apresentava-se baça e com uma elevada quantidade de bolhas de ar de grandes dimensões. Não tinha nenhum odor característico.

Formulação 3 - Tinha uma consistência intermédia entre aquelas reveladas pelas formulações 1 e 2, mas mais próxima da 2. Tal como esta, também apresentava uma superfície irregular, muitas bolhas de ar, uma cor baça e nenhum odor. Como principal factor diferenciador da Formulação 2, verificou-se a ocorrência de sinerese, mesmo quando armazenada à temperatura ambiente.

Formulação 4 - Era menos consistente que a Formulação 1, e, por esse motivo, escorria facilmente pelas paredes do recipiente quando invertido. Também era translúcida, esbranquiçada, e não tinha nenhum odor específico.

Formulação 5 - Apresentava uma consistência um pouco inferior à Formulação 2, mas, ao contrário desta, demonstrou alguma separação de fases (sinerese), o que significa que não ocorreu uma gelificação completa. Tal como as formulações 2 e 3, tinha um aspecto baço e não apresentava nenhum odor.

Formulação 6 - Manteve-se completamente fluida após a sua preparação, sendo claro que não ocorreu praticamente nenhuma gelificação. Era completamente translúcida e não tinha nenhum odor em particular.

Tomando em consideração as observações anteriores, foram seleccionadas, para veicular o óleo essencial de *H. italicum*, as formulações 1 e 2, por apresentarem um conjunto de características organolépticas mais desejáveis.

Desta maneira, foi possível estudar dois geles com consistências bastante diferentes, sendo esta mais elevada para a Formulação 2 e menor para a Formulação 1.

4.3 Análise organoléptica

Verificou-se que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* nas formulações base dos lápis, lhes conferiu o odor forte e característico deste óleo essencial, sobrepondo-se mesmo ao odor a cera da Formulação 2 e misturando-se com o odor a manteiga de cacau da Formulação 4.

No caso dos geles, a introdução de óleo essencial de *H. italicum* nas formulações base, para além de modificar o odor para o característico do óleo essencial, alterou o aspecto das formulações que adquiriram uma tonalidade amarela.

4.3.1 Análise organoléptica dos lápis no ensaio de estabilidade acelerada

No decorrer do ensaio de estabilidade acelerada, não foi possível verificar qualquer tipo de alteração das características organolépticas dos lápis da Formulação 2, em termos de aspecto, odor ou cor.

Quando os lápis correspondentes à Formulação 4 foram submetidos à temperatura de 40 °C, verificou-se uma redução visível e significativa da sua consistência (a qual era rapidamente recuperada quando armazenados a temperatura inferior). Para além disso, quando expostos a esta temperatura superior, os lápis apresentavam-se bastante brilhantes. As restantes características, nomeadamente a cor e o odor, mantiveram-se inalteradas.

Esta diferença no comportamento das duas formulações poderá ser explicada pelo facto de os lápis da Formulação 2 apresentarem cera de carnaúba na sua constituição, que tem um ponto de fusão bastante elevado (81-86 °C) enquanto que os lápis da Formulação 4, para além de não apresentarem este componente, têm uma elevada percentagem de manteiga de cacau, cujo ponto de fusão é 31-34 °C, diminuindo assim o ponto de fusão da mistura, e, consequentemente a resistência às elevações de temperatura.

Com base nesta análise organoléptica, pode-se concluir que os lápis da Formulação 2 demonstraram um maior nível de estabilidade, dado que, ao contrário do que aconteceu para os lápis da Formulação 4, não se observaram alterações das características analisadas, em qualquer altura do ensaio.

4.3.2 Análise organoléptica dos lápis no ensaio de estabilidade intermédia

As características organolépticas da Formulação base 2, mantiveram-se inalteradas durante todo o ensaio, à excepção de uma ligeira diminuição da intensidade do odor a cera, semelhante nos lápis armazenados às duas temperaturas.

No caso dos lápis medicamentosos correspondentes a esta mesma formulação, foi possível notar-se uma ligeira redução na intensidade do odor do óleo essencial de *H. italicum* no decorrer do ensaio, independentemente da temperatura de armazenamento. As restantes propriedades (aspecto e cor) mantiveram-se inalteradas.

Não é possível ter-se a certeza de qual terá sido o factor que contribuiu mais para esta redução, visto que ela se manifestou de forma semelhante às duas temperaturas de armazenamento. Assim sendo, coloca-se a hipótese de esta redução de odor ter resultado da combinação da volatilização do óleo essencial de *H. italicum* com a redução do tamanho dos lápis medicamentosos, devido aos sucessivos cortes transversais realizados no decorrer do ensaio, reduzindo assim a quantidade total de lápis, e conseqüentemente a intensidade do seu odor.

No caso dos lápis da Formulação 4 (base e contendo óleo essencial), não se verificou nenhuma alteração da sua cor ao longo de todo o ensaio, independentemente da temperatura a que se encontravam armazenados.

Aos 45 dias, houve uma clara redução de dureza dos lápis desta formulação, especialmente notória quando se uniformizou a sua superfície por corte transversal. Esta redução foi de tal forma acentuada, que se tornou óbvio que os lápis já não estariam em condições de ser utilizados, independentemente da temperatura a que estiveram armazenados (20°C e 40°C).

Verificou-se uma redução na intensidade do odor da manteiga de cacau e do óleo essencial de *H. italicum* ao longo do ensaio, sendo esta última especialmente notória no lápis medicamentoso que se encontrava armazenado a 40°C.

Visto que o lápis medicamentoso da Formulação 4 armazenado a 40°C sofreu uma redução mais acentuada do odor do óleo essencial de *H. italicum*, comparativamente ao lápis medicamentoso armazenado a 20°C, conclui-se que esta se terá devido, na larga maioria, à volatilização do óleo essencial, aspecto que deverá ser confirmado no futuro.

Com base nas observações anteriores, constata-se que, do ponto de vista organoléptico, os lápis da Formulação 2 apresentaram o melhor comportamento ao longo dos 60 dias de ensaio. Chega-se a esta conclusão com bases em 2 factores principais: por um lado, apesar destes lápis terem sofrido uma redução do odor a óleo essencial, ela não foi tão acentuada como nos lápis da Formulação 4. Para além disso, essa redução de odor não demonstrou ser influenciada pelo aumento da temperatura, fornecendo assim a indicação de que estes lápis apresentaram uma maior capacidade de reter o óleo essencial. Por fim, os lápis da Formulação 2 não apresentaram a redução, clara e substancial, de dureza que marcou os lápis da Formulação 4, demonstrando, por isso, uma maior estabilidade estrutural.

4.3.3 Análise organoléptica dos geles no ensaio de estabilidade acelerada

No caso dos geles da Formulação 1, embora não se tenha verificado qualquer alteração da sua cor ou o seu odor, observou-se a ocorrência de uma ligeira sinerese quando provinham do armazenamento à temperatura de 40°C. No entanto, quando era novamente colocados a temperatura inferior, deixava de ser possível visualizar-se este fenómeno.

Relativamente aos geles da Formulação 2, não se constatarem alterações de cor, odor, aspecto ou ocorrência de sinerese, em qualquer altura do ensaio de estabilidade acelerada,

concluindo-se por isso que demonstraram um maior nível de estabilidade comparativamente aos geles da Formulação 1.

4.3.4 Análise organoléptica dos geles no ensaio de estabilidade intermédia

Em primeiro lugar, é de realçar que não se verificaram alterações de cor ou odor nos geles de ambas as formulações, independentemente da temperatura a que estes se encontravam armazenados (20°C ou 40°C).

No que diz respeito aos geles que se encontravam armazenados a 20°C, não se observou nenhuma diferença de consistência ao longo do ensaio.

No caso dos geles armazenados a 40°C, foi possível observar-se um aumento da consistência de todos eles, pois aparentavam estar mais compactos, sendo essa característica especialmente notória no momento em que se procedia à homogeneização da superfície dos geles após as determinações de firmeza/adesividade.

Especificamente para os geles da Formulação 1, foi possível observar-se uma muito discreta sinerese na análise organoléptica dos 30 dias, sendo que no final do ensaio (45 dias), esta alteração já não se encontrava presente.

É ainda de referir que, no decorrer do ensaio, houve uma redução substancial da quantidade de bolhas de ar presentes nos geles da Formulação 2, igualmente visível às duas temperaturas de armazenamento.

Tomando em consideração as observações organolépticas anteriores, pode-se considerar que, por um lado, a temperatura de armazenamento afecta de forma significativa a firmeza dos geles e por outro, que os geles da Formulação 2 se revelaram mais estáveis pois, apesar de os geles de ambas as formulações terem demonstrado um comportamento bastante semelhante no decorrer do ensaio, os da Formulação 2, em nenhuma altura, apresentaram sinerese, ao contrário do que sucedeu com os da Formulação 1.

4.4 Análise de textura

A avaliação da textura é importante durante o desenvolvimento de um produto uma vez que contribui para a sua facilidade de manuseamento, prazo de validade e aceitabilidade. (62)

Uma das análises da textura que se pode fazer para preparações farmacêuticas ou cosméticas, é a realização de testes de penetração, nos quais uma sonda (com dimensões e características adequadas ao produto em causa) penetra na amostra a uma velocidade e distância pré-determinadas, retornando depois à sua posição inicial, de forma a se medir a resistência oferecida pelos materiais.

No caso dos lápis, o parâmetro de textura mais relevante corresponde à dureza, enquanto que nos geles já é importante determinar tanto a firmeza como a adesividade. A firmeza relaciona-se com a facilidade de aplicação e retirada da embalagem, e a adesividade, está

ligada às propriedades adesivas demonstradas pelos geles relacionando-se, por isso, com o tempo de permanência da formulação no local de aplicação.

No Gráfico 2 é possível visualizar-se um gráfico resultante de uma análise de textura, em que $F_{m\acute{a}x}$ (Força máxima) corresponde à dureza/firmeza, que não é mais do que a força necessária para se atingir um determinado grau de deformação, e A (Área negativa), diz respeito à adesividade, correspondendo ao trabalho necessário para suplantar as forças atractivas existentes entre a superfície da sonda e a superfície da amostra em teste. (64)

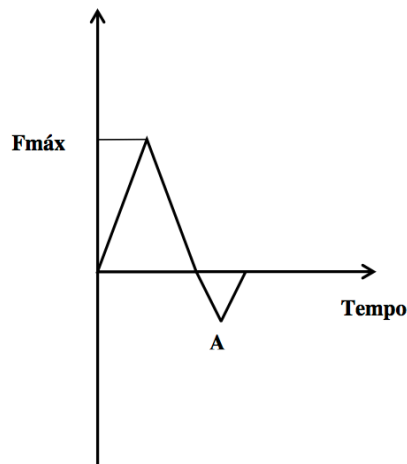


Gráfico 2 Análise de textura: Gráfico tipo, força vs tempo (63)

4.4.1 Análise da dureza dos lápis no ensaio de estabilidade acelerada

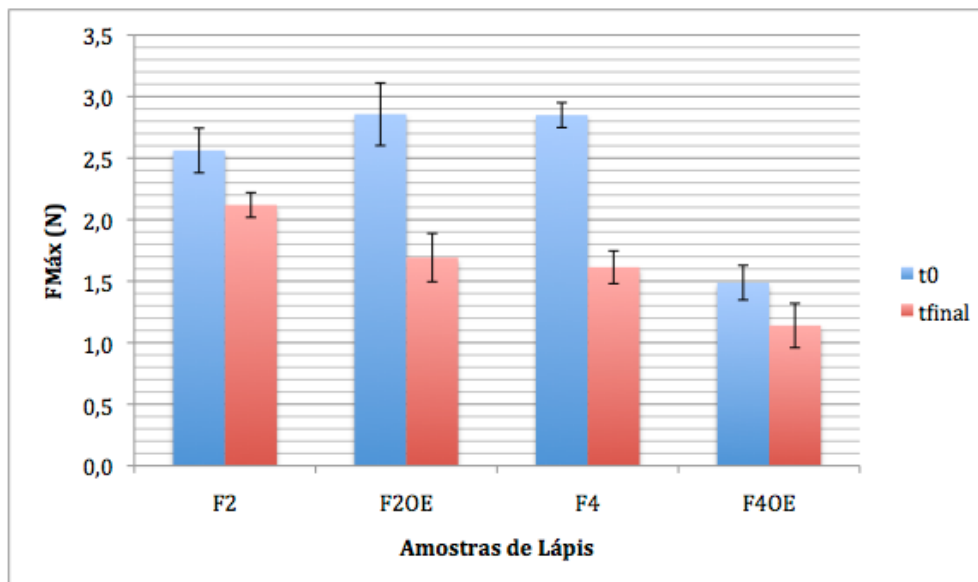


Gráfico 3 Resultados da análise de dureza dos lápis no ensaio de estabilidade acelerada

Por comparação das durezas iniciais (t_0) presentes no Gráfico 3, é possível verificar-se que a adição de óleo essencial de *H. italicum* à Formulação base 2 (F2) não a afectou de forma substancial, uma vez que a sua dureza diferiu pouco (cerca de 12 %) face aos lápis medicamentosos da mesma formulação (F2OE). Ainda com base nestes resultados iniciais, verifica-se que, pelo contrário, a Formulação base 4 (F4) sofreu uma redução substancial da

sua dureza (cerca de 46 %) como resultado da introdução de óleo essencial, como se pode ver pela dureza dos lápis medicamentosos desta formulação (F4OE).

Tendo em conta os resultados obtidos após o final do ensaio de estabilidade acelerada (t_{final}), fica patente que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* na Formulação base 2 tornou os lápis medicamentosos obtidos mais sensíveis às mudanças bruscas de temperatura, comparativamente à formulação base, dado que esta viu a sua dureza reduzida em cerca de 19% no decorrer do ensaio (2,6 N → 2,1 N), enquanto que nos lápis medicamentosos correspondentes à mesma formulação, esta redução foi de aproximadamente 41% (2,9 N → 1,7 N).

No caso dos lápis da Formulação 4, a adição de óleo essencial de *H. italicum* à formulação base melhorou a sua capacidade de resistir aos ciclos de temperatura visto que, enquanto esta sofreu uma redução de dureza no valor de 43% (2,8 N → 1,6 N), os lápis medicamentosos correspondentes viram a sua dureza reduzida em cerca de 27% (1,5 N → 1,1 N).

Tabela 9 Resumo das reduções de dureza dos lápis (formulações base [F2 e F4] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE e F4OE]) no ensaio de estabilidade acelerada

Amostra	Redução de dureza (%)
F2	19
F2OE	41
F4	43
F4OE	27

É no entanto de realçar que os lápis medicamentosos da Formulação 4 apresentavam valores de dureza iniciais (t_0) claramente mais baixos que a sua respectiva formulação base, usufruindo de menor margem de possível redução de dureza, antes de se tornarem inviáveis, sob o ponto de vista da sua utilização. De facto, fazendo uma análise comparativa das variações de dureza dos lápis medicamentosos de ambas as formulações, verifica-se que, embora os lápis medicamentosos da Formulação 2 se tenham revelado mais sensíveis a variações bruscas de temperatura, mantiveram sempre dureza superior aos lápis medicamentosos da Formulação 4. Este factor poderá contribuir para uma maior uniformidade na quantidade aplicada pelos lápis medicamentosos da Formulação 2.

Com base em todos estes resultados, parece que os lápis medicamentosos da Formulação 2 são preferíveis para uma utilização durante todo o ano, tendo em conta as grandes oscilações de temperatura que se podem fazer sentir em algumas alturas do ano, e às quais, dada a portabilidade dos lápis medicamentosos, eles poderão estar sujeitos.

Para se ter um termo de comparação para os resultados obtidos para as formulações de lápis desenvolvidas, submeteu-se o lápis comercial Propolpur® ao ensaio de estabilidade acelerada e avaliou-se o seu comportamento (Gráfico 4).

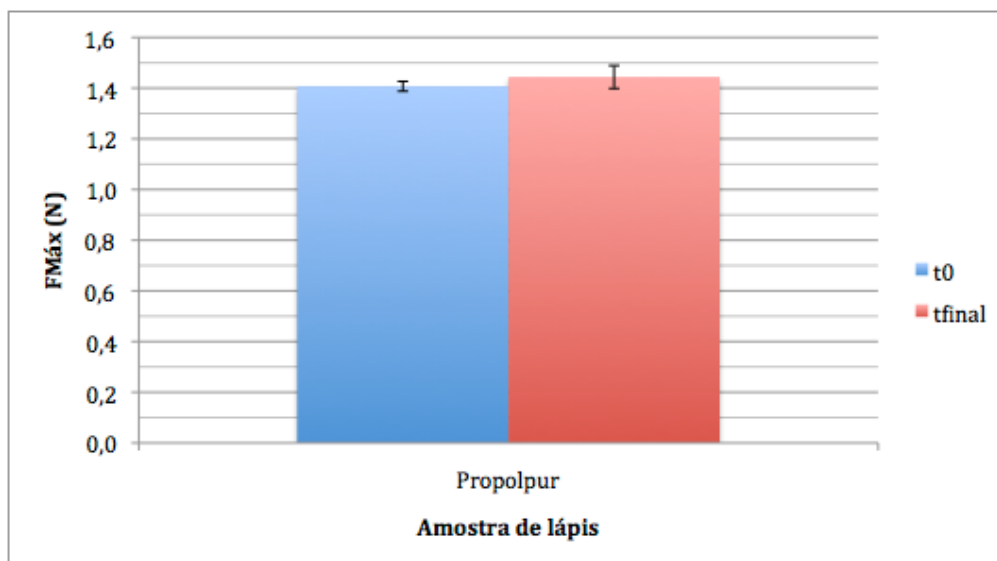


Gráfico 4 Resultados do ensaio de estabilidade acelerada do Propolpur®

Em oposição ao que sucedeu com os lápis medicamentosos à base de óleo essencial de *H. italicum*, o Propolpur® sofreu uma variação de dureza praticamente negligenciável (cerca de 2%) no decorrer do ensaio de estabilidade acelerada.

Embora este resultado demonstre a existência de uma fragilidade estrutural dos lápis desenvolvidos neste trabalho quando comparados com o produto comercial, ele não é completamente inesperado, devido à maior complexidade composicional do Propolpur®, que tem na sua constituição diversos excipientes, incluindo alguns de origem sintética, com potencial para aumentar a sua estabilidade, podendo-se referir entre eles o álcool cetílico. (17)

4.4.2 Análise da dureza dos lápis no ensaio de estabilidade intermédia

Apesar de se ter realizado o ensaio de estabilidade intermédia até aos 60 dias de armazenamento, tal como se encontrava preconizado inicialmente, apenas se apresentam os resultados até aos 45 dias. Isto deve-se ao facto de, no final do ensaio, e como consequência da necessidade de seccionar a superfície do lápis após cada período de determinação, se dispor de amostras de muito reduzida dimensão, factor que prejudicou as determinações experimentais de textura aos 60 dias.

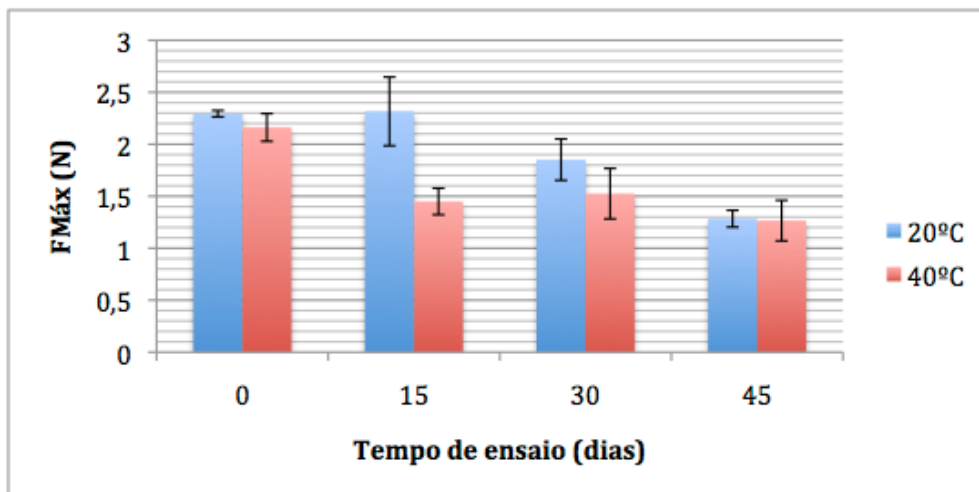


Gráfico 5 Evolução da dureza da Formulação base 2 no ensaio de estabilidade intermédia

Com base nos resultados presentes no Gráfico 5, verifica-se que, quando armazenada a 20°C, a Formulação base 2 manteve a sua dureza inalterada até às determinações dos 15 dias, com valores de FMáx de aproximadamente 2,3 N. A partir daí, a sua dureza sofreu uma redução progressiva até aos 45 dias de armazenamento, altura em que atingiu o seu mínimo (aproximadamente 1,3 N), representando uma redução de cerca de 43%, face ao valor inicial.

Ainda com base no Gráfico 5, observa-se que, no que respeita ao armazenamento a 40 °C da mesma formulação, verificou-se uma redução significativa da sua dureza decorridos apenas 15 dias de ensaio, passando de 2,2 N para 1,4 N. Aos 30 dias, manteve aproximadamente a mesma dureza, sendo que depois decresceu até ao final do ensaio, atingindo o valor mínimo de aproximadamente 1,3 N, correspondendo a uma diminuição de dureza de cerca de 41%, comparativamente ao valor inicial.

Fazendo a comparação do comportamento destes lápis, às duas temperaturas de armazenamento testadas, verifica-se que a dureza foi sempre inferior para o lápis armazenado a 40°C, à excepção do que sucedeu aos 45 dias, em que a sua dureza se revelou igual à do lápis armazenado a 20°C.

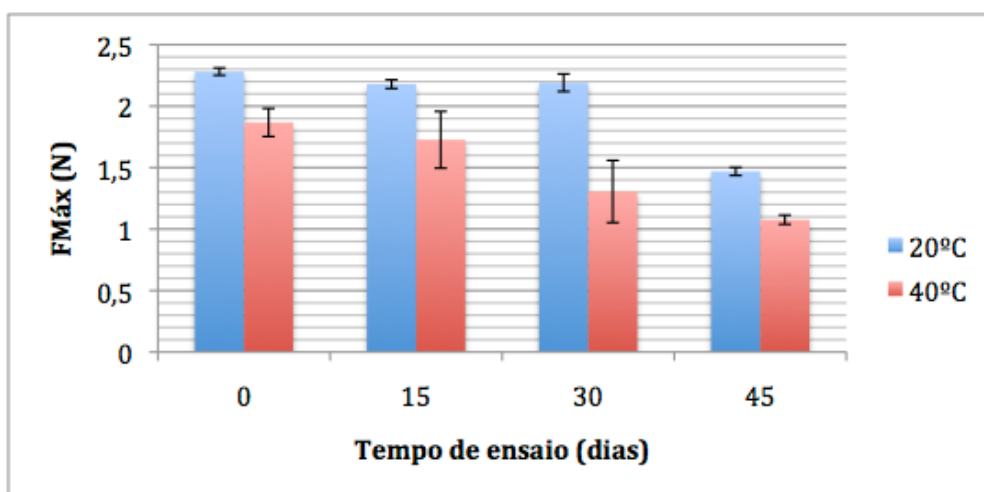


Gráfico 6 Evolução da dureza do lápis medicamentoso da Formulação 2 no ensaio de estabilidade intermédia

Pela análise dos valores obtidos com a formulação contendo óleo essencial (Gráfico 6) verifica-se que o lápis medicamentoso da Formulação 2, quando armazenado à temperatura de 20°C, manteve a sua dureza praticamente inalterada até aos 30 dias de ensaio (2,2-2,3 N). Aos 45 dias, verificou-se uma diminuição da dureza para cerca de 1,5 N, representando uma redução de cerca de 35% relativamente ao início do ensaio.

Quanto ao lápis medicamentoso que se encontrava armazenado a 40°C, verifica-se que houve uma redução progressiva da sua dureza até aos 45 dias, variando de 1,9 N até 1,1 N, correspondendo a um decréscimo de dureza de aproximadamente 42%. (Gráfico 6)

Fazendo a comparação do comportamento de todos os lápis da Formulação 2 (formulações base e lápis medicamentosos), afigura-se que a introdução de óleo essencial na formulação base teve um efeito benéfico para ambas as temperaturas de armazenamento, embora mais notório para os 20°C.

Tabela 10 Resumo da redução de durezas dos lápis da Formulação 2 (formulação base [F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Redução de dureza (%)	
	20°C	40°C
F2	43	41
F2OE	35	42

Assim, à temperatura de 20°C, o lápis medicamentoso manteve a dureza estável durante 30 dias, face aos 15 dias, da formulação base. Para além disso, fazendo a comparação do valor inicial com o valor mínimo atingido por cada lápis, constata-se que a formulação base sofreu uma redução de dureza de cerca de 43 %, enquanto que o lápis medicamentoso correspondente, sofreu uma redução, desse mesmo parâmetro, de 35 %. (Tabela 10)

No que toca aos lápis que estiveram armazenados a 40°C, nota-se um efeito inicial benéfico, como resultado da introdução do óleo essencial, dado que o lápis medicamentoso resultante manteve a sua dureza praticamente inalterada até aos 15 dias (ao contrário do que ocorreu com a formulação base, no qual, aos 15 dias, já era visível uma diminuição bastante significativa da dureza).

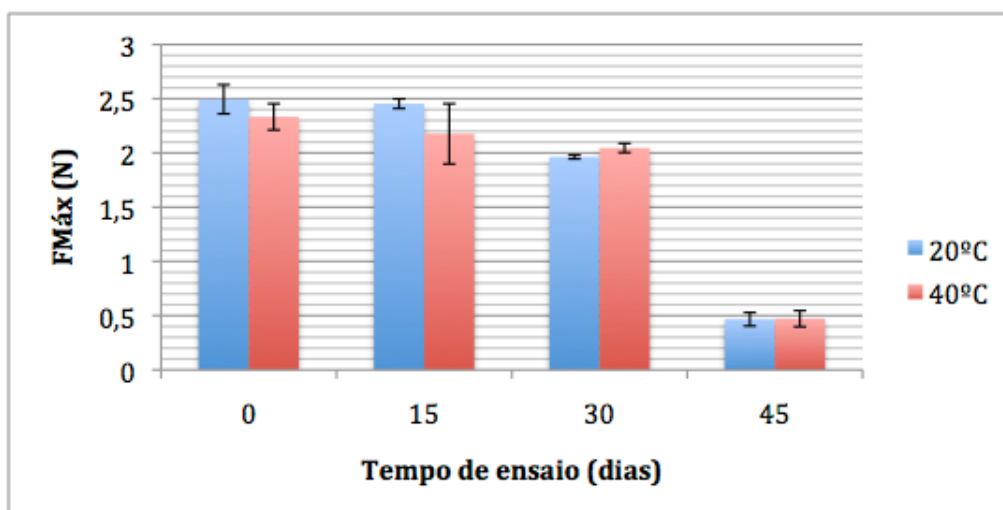


Gráfico 7 Evolução da dureza da Formulação base 4 no ensaio de estabilidade intermédia

A Formulação base 4 armazenada a 20°C, manteve a sua dureza praticamente inalterada até aos 15 dias, em cerca de 2,5 N (Gráfico 7). Aos 30 dias, a redução deste parâmetro foi de apenas 20 % (0,5 N) ao passo que aos 45 dias essa redução foi verdadeiramente significativa, atingindo o valor mínimo de cerca de 0,5 N, o que representa uma diminuição de 80 % face ao valor inicial.

Relativamente à Formulação base armazenada a 40°C, a sua dureza diminui moderadamente até aos 30 dias de ensaio, passando de cerca de 2,3 N para 2 N, igualando praticamente os valores obtidos para a formulação base armazenada a 20°C. Tal como esta, também viu a sua dureza sofrer uma redução drástica aos 45 dias de ensaio, para cerca de 0,5 N (Gráfico 7), correspondendo a cerca de 78 % de redução relativamente ao valor inicial.

Fazendo a comparação do comportamento das formulações base armazenadas às duas diferentes temperaturas conclui-se que este é muito semelhante, demonstrando que estas formulações não foram especialmente afectadas pelas diferentes temperaturas de armazenamento.

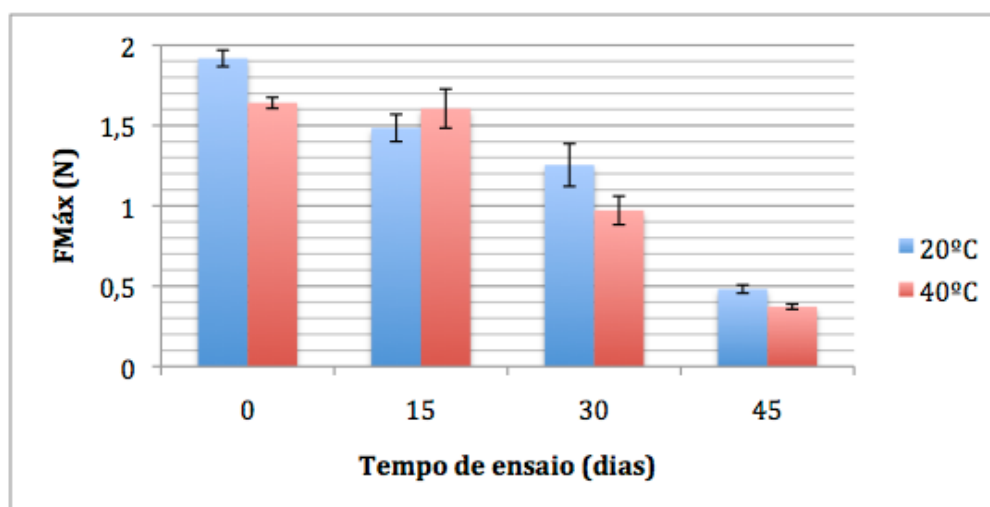


Gráfico 8 Evolução da dureza do lápis medicamentoso da Formulação 4 no ensaio de estabilidade intermédia

Quando armazenado à temperatura de 20°C, o lápis medicamentoso da Formulação 4 sofreu uma redução progressiva da dureza ao longo de todo o ensaio, sendo esta diminuição especialmente acentuada entre as determinações dos 30 dias e dos 45 dias. (Gráfico 8) Efectuando a comparação dos valores de dureza inicial (1,9 N) e final (0,5 N), constata-se que essa diminuição representou cerca de 74 %.

No caso do lápis medicamentoso armazenado a 40°C, a sua dureza manteve-se estável até aos 15 dias, em cerca de 1,6 N, sofrendo depois reduções substanciais aos 30 dias e 45 dias, atingindo nesse momento o seu valor mínimo, de aproximadamente 0,4 N (Gráfico 8). Esta redução de dureza, face ao valor inicial, foi pois de 75 %.

Ao proceder-se à comparação dos resultados obtidos para estes lápis medicamentosos, às duas temperaturas de armazenamento testadas, verifica-se que, embora eles tenham demonstrado um comportamento diferente ao longo do ensaio, sofreram um decréscimo de dureza muito semelhante.

Tabela 11 Resumo da redução de durezas dos lápis da Formulação 4 (formulação base [F4] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F4OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Redução de dureza (%)	
	20°C	40°C
F4	80	78
F4OE	74	75

Com base em todos os resultados relativos aos lápis da Formulação 4 (base e contendo óleo essencial), constata-se que a introdução do óleo essencial na formulação base, embora tenha levado a uma menor redução de dureza (Tabela 11), aparenta ter tido uma influência negativa. Este impacto negativo é posto em evidência pela diminuição de dureza das formulações contendo óleo essencial quando comparadas com as respectivas formulações base, em t0 e, posteriormente. Por outro lado, apurou-se que no armazenamento a 20°C e a 40°C, os lápis medicamentosos apresentaram perda de dureza mais precoce do que as respectivas formulações base, sendo este aspecto mais notório para a temperatura de 20°C. Verificou-se, ainda, que independentemente das diferenças observadas nos valores de dureza iniciais, todas as amostras da Formulação 4 apresentaram valores de dureza próximos de 0,5 N, após 45 dias de armazenamento.

Fazendo a comparação dos resultados obtidos para os lápis medicamentosos de ambas as formulações, verifica-se que aqueles que evidenciaram um melhor comportamento foram os da Formulação 2. (Tabela 12)

Tabela 12 Comparação da redução de dureza dos lápis medicamentosos da Formulação 2 (F2OE) e 4 (F4OE), no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Redução de dureza (%)	
	20°C	40°C
F2OE	35	42
F4OE	74	75

Contribui para esta conclusão o facto de os lápis medicamentosos da Formulação 2 terem mantido uma dureza superior aos lápis medicamentosos da Formulação 4 durante todo o ensaio. Isto foi especialmente notório na fase final (45 dias), na qual os lápis medicamentosos da Formulação 4, independentemente da temperatura a que se encontravam armazenados, atingiram valores de dureza demasiado baixos, ficando assim inutilizados, enquanto os lápis medicamentosos da Formulação 2 permaneceram viáveis. Reforçando essa ideia, a redução de dureza comparativamente ao início do ensaio também foi substancialmente inferior, 35% vs 74% e 42% vs 75%, para 20°C e 40°C, para as Formulações 2 e 4, respectivamente.

Esta diferença de comportamento entre as duas formulações poderá, mais uma vez, ser justificada pela presença de manteiga de cacau na Formulação 4, que, ao associar a menor dureza e ponto de fusão (comparativamente à cera de carnaúba da Formulação 2) ao polimorfismo a que pode estar sujeita, compromete a estabilidade dos lápis a longo prazo.

No entanto, e embora tenham demonstrado resultados menos favoráveis, não se deverão descartar por completo os lápis medicamentosos da Formulação 4. Tomando como base os resultados para a temperatura de 20°C, verifica-se que, no limite, poderão ser utilizados até aos 30 dias, o que, dada a maior quantidade de massa cedida em cada aplicação, deverá ser o suficiente para satisfazer o tratamento durante esse período de tempo.

Por fim, fazendo a comparação com os resultados obtidos para o ensaio de estabilidade acelerada, verificou-se uma diferença de comportamento aquando da introdução de óleo essencial de *H. italicum* nas formulações base. Assim, ficou demonstrado que estas formulações de lápis medicamentosos têm um desempenho diferente, em função da temperatura, conforme esta é aplicada de forma constante (ensaio de estabilidade intermédia) ou por variações cíclicas extremas (ensaio de estabilidade acelerada).

4.4.3 Análise da firmeza dos geles no ensaio de estabilidade acelerada

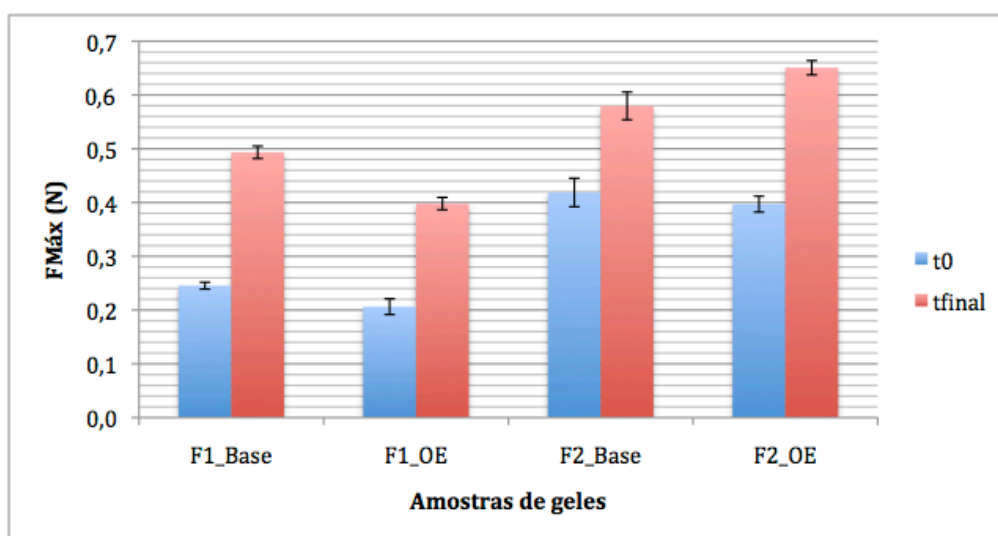


Gráfico 9 Resultados da análise de firmeza dos geles no ensaio de estabilidade acelerada

Com base na comparação das firmezas iniciais (t_0) presentes no Gráfico 9 verificou-se que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* na Formulação base 1 (F1_Base) levou a uma redução da firmeza dos geles obtidos (F1_OE).

Por outro lado, ainda com base nestes valores iniciais (Gráfico 9), observa-se que a adição do óleo essencial à Formulação base 2 (F2_Base) não alterou muito a dureza deste gel (F2_OE), demonstrando assim que a Formulação 2 é menos influenciada pela adição deste composto do que a Formulação 1.

Tendo em contas as determinações finais de firmeza (t_{final}), constata-se que, para qualquer uma das amostras de geles testadas, a firmeza aumentou por acção do *stress* térmico induzido pelas grandes oscilações de temperatura.

Assim, para a Formulação 1, ocorreu um aumento de firmeza de aproximadamente 100% tanto para a formulação base como para o gel contendo óleo essencial (0,25 N \rightarrow 0,5 N e 0,2 N \rightarrow 0,4 N, respectivamente), mostrando assim que a introdução deste composto não originou uma diferença de comportamento desta formulação, sob o ponto de vista da sua firmeza.

No caso da Formulação 2, verificou-se um aumento de firmeza de cerca de 38 % para a formulação base (0,42 N \rightarrow 0,58 N) e de aproximadamente 63 % para o gel contendo óleo essencial (0,4 N \rightarrow 0,65 N), o que dá a indicação de que a adição de óleo essencial à formulação base alterou o comportamento deste gel.

Tabela 13 Resumo dos aumentos de firmeza dos geles (formulações base [F1 e F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE e F4OE]) no ensaio de estabilidade acelerada

Amostra	Aumento de firmeza (%)
F1	100
F1OE	100
F2	38
F2OE	63

Comparando as 2 formulações (Tabela 13), verifica-se que a Formulação 2 apresentou uma maior estabilidade, dado que, embora tenha sido mais afectada pela presença do óleo essencial de *H. italicum*, sofreu variações de firmeza significativamente mais baixas no decorrer do ensaio.

Esta diferença de comportamentos poderá estar relacionada com a presença de propilenoglicol na Formulação 2, que, ao espessar e aumentar a consistência destes geles, poderá dar origem a uma estrutura menos susceptível a alterações provocadas pelo *stress* térmico.

4.4.4 Análise da adesividade dos geles no ensaio de estabilidade acelerada

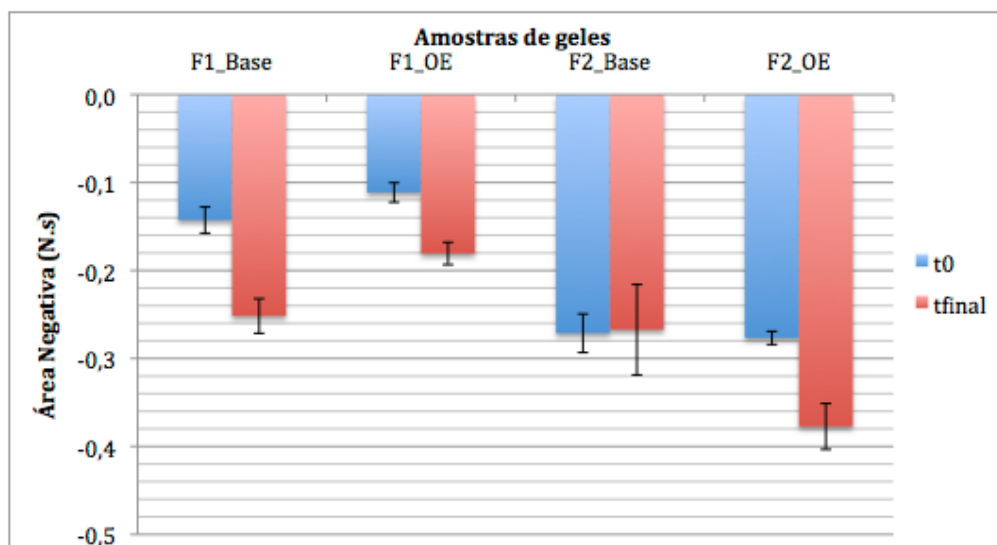


Gráfico 10 Resultados da análise de adesividade dos geles no ensaio de estabilidade acelerada

Tendo em conta os valores de adesividade iniciais (t0) presentes no Gráfico 10, constata-se que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* na Formulação base 1 (F1_Base) levou a uma ligeira diminuição do valor dessa grandeza no gel resultante (F1_OE). Ainda com base nessas determinações iniciais, observou-se que, quando se adicionou este óleo essencial à Formulação base 2 (F2_Base), não se induziu nenhuma alteração da adesividade do gel obtido (F2_OE).

Considerando os valores de adesividade finais (tfinal), verifica-se que a adesividade de todos os geles, com exceção da Formulação Base 2, aumentou por ação do *stress* térmico induzido por este ensaio de estabilidade acelerada.

Assim sendo, no caso da Formulação 1, observou-se um aumento de adesividade de cerca de 79 % para a formulação base (-0,14 N.s -> -0,25 N.s) e de aproximadamente 64 % para a formulação contendo óleo essencial (-0,11 N.s -> -0,18 N.s). Estes resultados fornecem a indicação de que a adição de óleo essencial de *H. italicum* à formulação base poderá ter contribuído para uma maior estabilidade dos geles, do ponto de vista da adesividade.

Relativamente aos geles da Formulação 2, verifica-se que a formulação base praticamente não sofreu alteração da adesividade (variação inferior a 2%). Pelo contrário, a formulação contendo óleo essencial sofreu um incremento de adesividade de cerca de 36 % (-0,28 N.s -> -0,38 N.s). Utilizando como referência estas variações de adesividade, e contrariamente ao que se verificou para a Formulação 1, constata-se que a introdução de óleo essencial na Formulação base 2 levou a uma redução da sua estabilidade, em termos de adesividade.

Fazendo a comparação dos resultados obtidos para as 2 formulações estudadas, verifica-se que os geles da Formulação 2 revelaram um melhor desempenho em termos da estabilidade da sua adesividade. (Tabela 14)

Tabela 14 Resumo dos aumentos de adesividade dos geles (formulações base [F1 e F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F1OE e F2OE]) no ensaio de estabilidade acelerada

Amostra	Aumento de adesividade (%)
F1	79
F1OE	64
F2	-2
F2OE	36

Verifica-se que estes resultados são consistentes com os obtidos na determinação de firmeza dos geles, levantando-se novamente a possibilidade de este melhor comportamento demonstrado pela Formulação 2 se dever à acção espessante do propilenoglicol, com o consequente aumento da integridade estrutural dos geles onde se encontra presente.

4.4.5 Análise da firmeza dos geles no ensaio de estabilidade intermédia

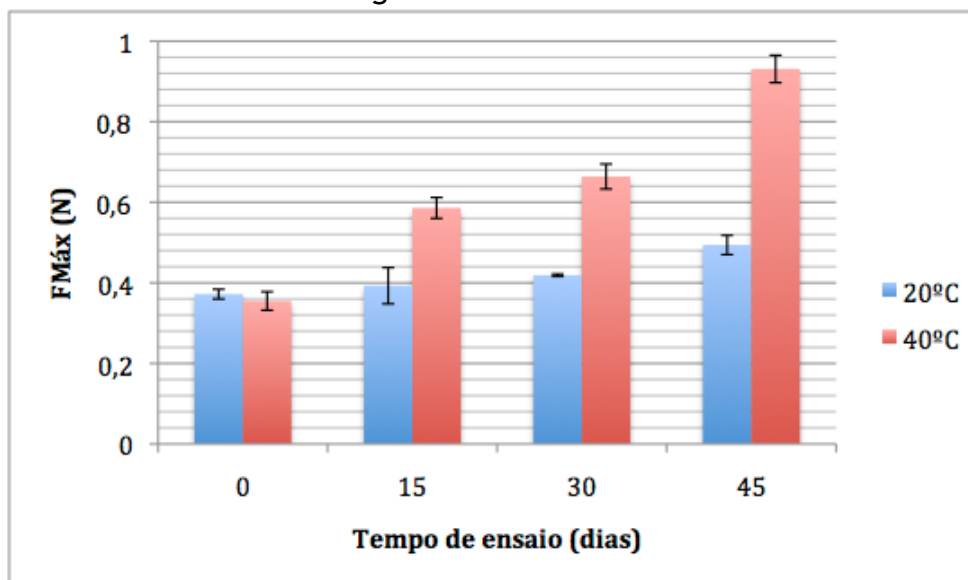


Gráfico 11 Evolução da firmeza da Formulação base 1 no ensaio de estabilidade intermédia

Com base no Gráfico 11 verifica-se que a Formulação base 1, quando armazenada à temperatura de 20°C, sofreu um aumento progressivo (embora mais acentuado entre os 30 e os 45 dias) da sua firmeza ao longo de todo o ensaio, com uma variação entre os 0,37 N e os 0,49 N, o que representa um aumento de cerca de 32 %.

No que diz respeito à formulação base armazenada a 40°C, registou-se um aumento muito acentuado da sua firmeza logo a partir da determinação aos 15 dias, mantendo-se sempre até ao final do ensaio, embora de forma menos notória entre os 15 e os 30 dias. Assim, constata-se que a firmeza deste gel aumentou de 0,36 N para 0,93 N (final do ensaio), o que corresponde a um acréscimo de 158% face ao seu valor inicial.

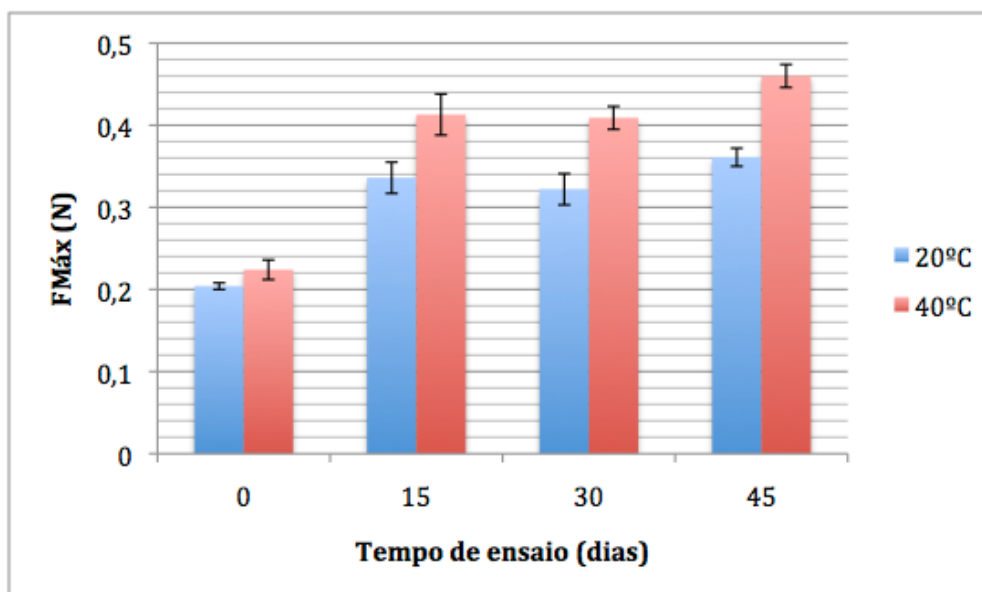


Gráfico 12 Evolução da firmeza da Formulação 1, contendo óleo essencial de *H. italicum*, no ensaio de estabilidade intermédia

Para as amostras contendo óleo essencial (Gráfico 12), verificou-se que tanto o gel armazenado a 20°C como o armazenado a 40°C, sofreram um aumento significativo da sua firmeza logo aos 15 dias de ensaio (embora mais acentuado a 40°C), seguido de uma estabilização da mesma entre os 15 e os 30 dias, terminando com um ligeiro aumento aos 45 dias do ensaio. No caso do gel armazenado a 20°C, a firmeza aumentou de 0,20 N para 0,36 N, enquanto que no gel armazenado a 40°C o aumento foi de 0,22 N para 0,46 N, o que correspondeu a uma variação de 80 % e 109 %, respectivamente.

Tabela 15 Resumo dos aumentos de firmeza dos geles da Formulação 1 (formulação base [F1] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F1OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Aumento de firmeza (%)	
	20°C	40°C
F1	32	158
F1OE	80	109

Por comparação dos geles contendo óleo essencial com as respectivas formulações base (Tabela 15), conclui-se que a introdução deste composto na formulação alterou significativamente o comportamento desses geles dado que, por um lado, a 40°C, levou a um decréscimo da variação de firmeza enquanto que à temperatura de 20°C, se verificou exactamente o oposto.

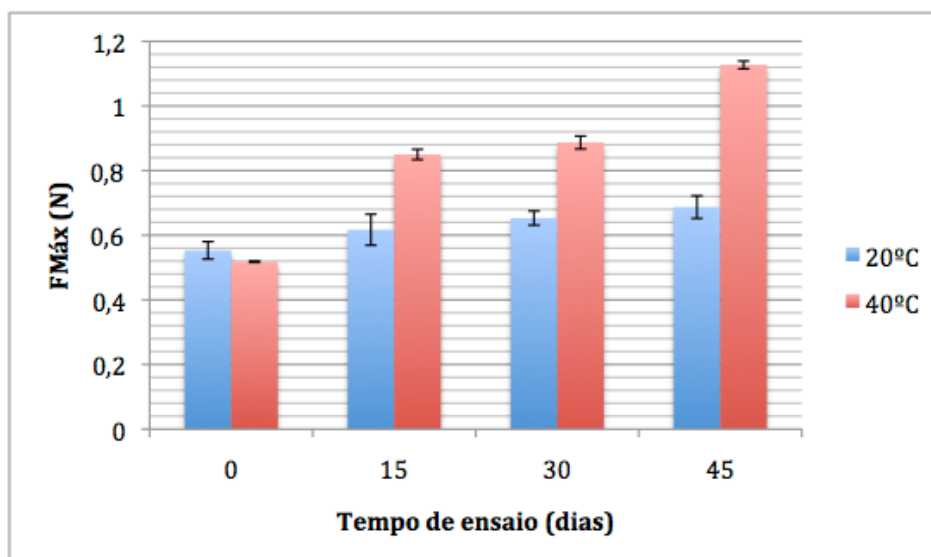


Gráfico 13 Evolução da firmeza da Formulação base 2 no ensaio de estabilidade intermédia

Verifica-se que, à temperatura de 20°C, a firmeza da Formulação base 2 aumentou progressivamente até ao final do ensaio, passando de 0,55 N para 0,69 N, o que constitui um aumento de cerca de 25 %. (Gráfico 13)

No caso da Formulação base armazenada à temperatura de 40°C, observa-se que a sua firmeza aumentou de uma forma bastante mais substancial, logo a partir dos 15 dias, tendo estabilizado aos 30 dias e, finalmente, voltou a aumentar aos 45 dias. Este aumento de firmeza corresponde a uma variação de 117% face ao valor inicial (0,52 N->1,13 N).

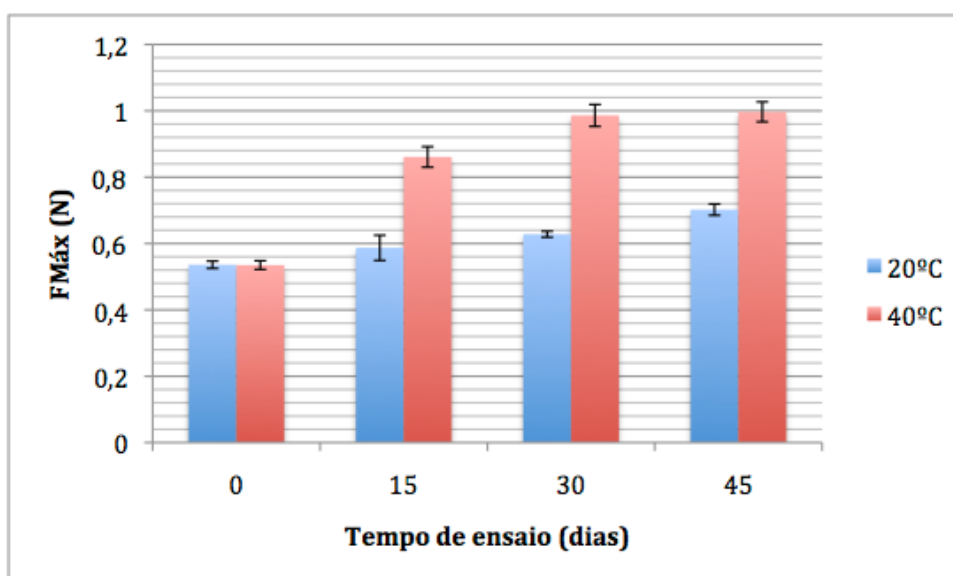


Gráfico 14 Evolução da firmeza da Formulação 2, contendo óleo essencial de *H. italicum*, no ensaio de estabilidade intermédia

Observa-se que, a 20°C, o gel contendo óleo essencial sofreu incrementos graduais da sua firmeza desde o início até ao final do ensaio, variando entre 0,54 N e 0,70 N, o que corresponde a um aumento de aproximadamente 30 %. (Gráfico 14)

No caso do gel armazenado a 40°C, constata-se que a sua firmeza aumentou progressivamente até aos 30 dias, sendo que a partir daí praticamente estabilizou. Este incremento da firmeza traduziu-se num aumento de aproximadamente 85% comparativamente ao valor inicial (0,54 N->1,0 N). (Gráfico 14)

Fazendo a comparação do comportamento das formulações base, e contendo óleo essencial da Formulação 2, constata-se que a introdução deste composto na formulação, teve uma influência praticamente negligenciável no que diz respeito à evolução da firmeza do gel armazenado a 20°C, enquanto que à temperatura de 40°C, demonstrou um efeito benéfico dado que reduziu a variação da firmeza no decorrer do ensaio. (Tabela 16)

Tabela 16 Resumo dos aumentos de firmeza dos geles da Formulação 2 (formulação base [F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Aumento de firmeza (%)	
	20°C	40°C
F2	25	117
F2OE	30	85

Com base em todos os resultados anteriores, é de realçar que qualquer uma das formulações testadas apresentou um comportamento muito dependente da temperatura de armazenamento, sofrendo um aumento considerável da sua firmeza quando armazenadas à temperatura de 40°C.

Procedendo-se a uma comparação dos resultados obtidos para os geles contendo óleo essencial de *H. italicum*, dado que são estes que apresentam interesse do ponto de vista terapêutico, observa-se que, com base na variação da sua firmeza, o gel da Formulação 2 demonstrou um melhor comportamento, independentemente da temperatura de armazenamento (Tabela 17), reforçando assim os resultados obtidos no ensaio de estabilidade acelerada.

Tabela 17 Comparação do aumento de firmeza dos geles, contendo óleo essencial, da Formulação 1 (F1OE) e 2 (F2OE), no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Aumento de firmeza (%)	
	20°C	40°C
F1OE	80	109
F2OE	30	85

Porém, ficou demonstrado que, para se obter um nível de estabilidade mais adequado, será conveniente armazenar o gel a uma temperatura próxima dos 20°C, uma vez que, a temperaturas superiores, devido ao grande aumento de firmeza que se verifica, poderão vir a surgir dificuldades na retirada do gel de uma bisnaga, ou até mesmo na sua aplicação. (62)

4.4.6 Análise da adesividade dos geles no ensaio de estabilidade intermédia

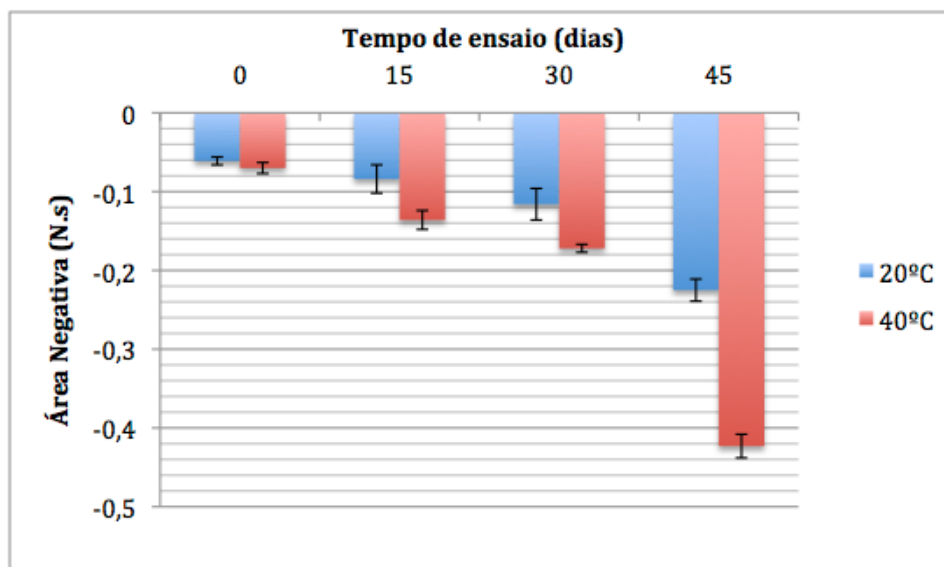


Gráfico 15 Evolução da adesividade da Formulação base 1 no ensaio de estabilidade intermédia

Com base no Gráfico 15, verifica-se que a adesividade da Formulação base 1, aumentou ao longo de todo o ensaio de estabilidade intermédia, sendo esse aumento especialmente notório para o gel armazenado a 40°C, e entre os 30 e os 45 dias. Comparativamente aos valores de adesividade iniciais, esta sofreu um incremento de cerca de 283 % (-0,06 N.s-> -0,23 N.s) e 500 % (-0,07 N.s-> -0,42 N.s), às temperaturas de 20 e 40°C, respectivamente.

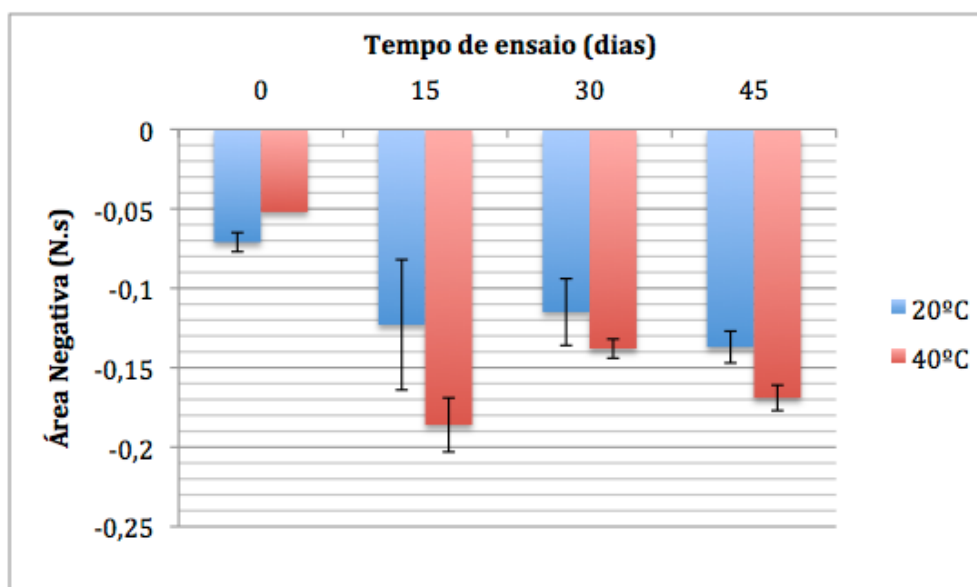


Gráfico 16 Evolução da adesividade da Formulação 1, contendo óleo essencial de *H. italicum*, no ensaio de estabilidade intermédia

Para a adesividade da Formulação 1 contendo óleo essencial observou-se um comportamento algo errático, sendo esse facto especialmente notório para a formulação armazenada a 40°C. (Gráfico 16)

Assim sendo, verifica-se que a 20°C, a adesividade sofreu um aumento significativo aos 15 dias de ensaio, que se manteve relativamente estável aos 30 dias, sofrendo depois um ligeiro aumento aos 45 dias. No caso do gel armazenado a 40°C, a adesividade atingiu o seu máximo aos 15 dias, sofrendo depois várias oscilações até ao final do ensaio. Por comparação do valor de adesividade inicial com o máximo atingido a 20°C (45 dias) e 40°C (15 dias), constata-se que este aumentou cerca de 100 % (-0,07 N.s-> -0,14 N.s) e 280 % (-0,05 N.s -> -0,19 N.s), respectivamente.

Fazendo a comparação do comportamento de ambos os géis da Formulação 1 (base e contendo óleo essencial), constata-se que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* na formulação base, exerceu um efeito positivo sobre esta dado que, embora a sua adesividade tenha apresentado uma evolução menos previsível, sofreu uma variação substancialmente inferior, revelando por isso uma maior estabilidade. (Tabela 18)

Tabela 18 Resumo dos aumentos de adesividade dos géis da Formulação 1 (formulação base [F1] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F1OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Aumento de adesividade (%)	
	20°C	40°C
F1	283	500
F1OE	100	280

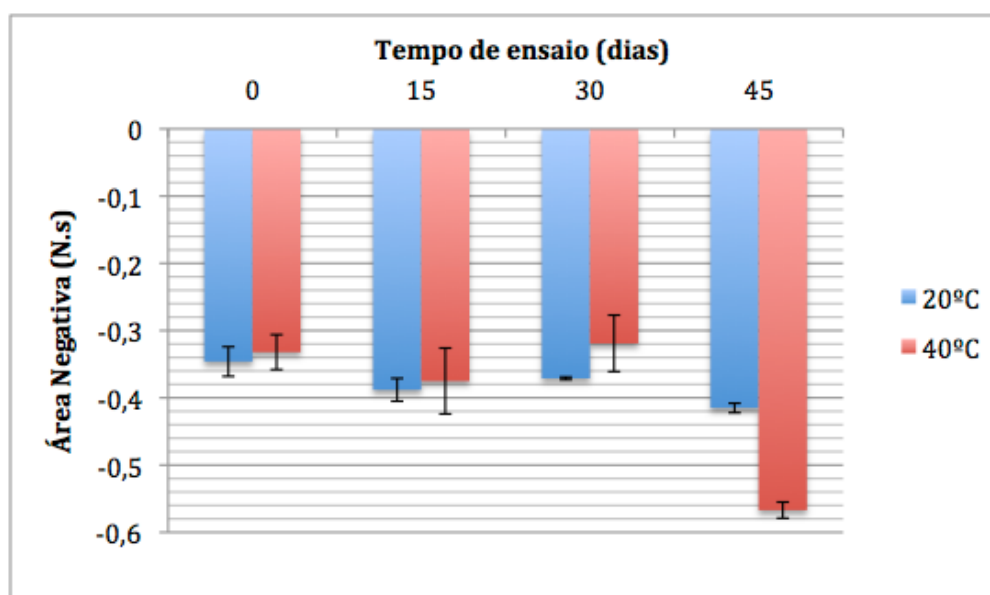


Gráfico 17 Evolução da adesividade da Formulação base 2 no ensaio de estabilidade intermédia

A adesividade da Formulação base 2, embora tenha sofrido algumas oscilações, permaneceu relativamente estável até aos 30 dias, para os géis armazenados a 20 e 40°C. (Gráfico 17) Aos 45 dias, verificou-se uma diferença no comportamento dos géis, dependente da temperatura de armazenamento, sendo que a 20°C a adesividade manteve-se relativamente estável, enquanto que aos 40°C, ela sofreu um aumento considerável.

Fazendo uma avaliação da variação entre os valores máximos e mínimos de adesividade, verifica-se que esta foi de 20 % (-0,35 N.s -> -0,42 N.s) para a formulação base armazenada à

temperatura de 20°C e de aproximadamente 78 % (-0,32 N.s -> -0,57 N.s) para a que foi armazenada a 40°C.

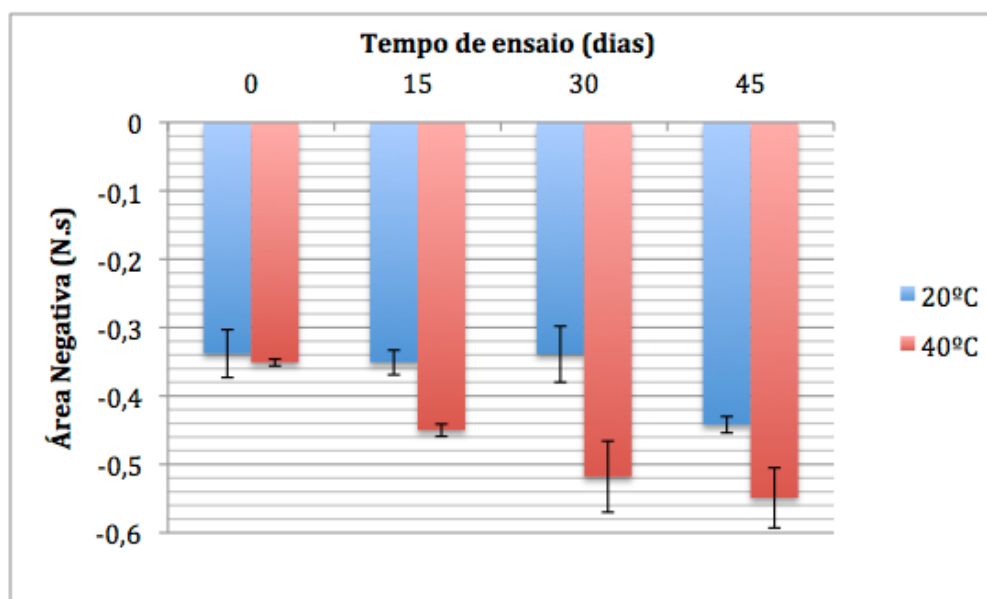


Gráfico 18 Evolução da adesividade da Formulação 2, contendo óleo essencial de *H. italicum*, no ensaio de estabilidade intermédia

No caso da Formulação 2 contendo óleo essencial, armazenada a 20°C, a adesividade manteve-se relativamente estável até aos 30 dias, sofrendo depois um aumento aos 45 dias. (Gráfico 18) A oscilação da adesividade para esta temperatura de armazenamento foi de aproximadamente 29 % (-0,34 N.s -> -0,44 N.s).

No caso da formulação armazenada a 40°C, registou-se um aumento progressivo da sua adesividade durante toda a duração do ensaio, correspondendo a uma variação de 57% face ao valor inicial (-0,35 N.s -> -0,55 N.s).

Tendo em conta os resultados presentes na Tabela 19, verifica-se que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* no gel base da Formulação 2, levou a um aumento, ainda que reduzido, da variação da sua adesividade a 20°C, enquanto que à temperatura de 40°C, levou a uma diminuição desta oscilação, o que se traduziu numa melhoria da sua estabilidade.

Tabela 19 Resumo dos aumentos de adesividade dos geles da Formulação 2 (formulação base [F2] e contendo óleo essencial de *H. italicum* [F2OE]) no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Aumento de adesividade (%)	
	20°C	40°C
F2	20	78
F2OE	29	57

Por fim, comparando-se os resultados obtidos para os geles contendo óleo essencial de ambas as formulações testadas (Tabela 20), verifica-se que, em termos de adesividade, os geles da Formulação 2 demonstraram uma estabilidade muitíssimo superior, independentemente da

temperatura de armazenamento, corroborando os resultados obtidos no ensaio de estabilidade acelerada.

Tabela 20 Comparação do aumento de adesividade dos geles, contendo óleo essencial, da Formulação 1 (F1OE) e 2 (F2OE), no decorrer do ensaio de estabilidade intermédia

Amostra	Aumento de adesividade (%)	
	20°C	40°C
F1OE	100	280
F2OE	29	57

4.5 Análise da viscosidade

A viscosidade representa a resistência que um material oferece face ao fluxo ou movimento. (65)

Os corpos semi-sólidos, à semelhança dos fluidos não newtonianos, podem ser classificados em 3 grupos, para os casos em que a sua viscosidade é independente do tempo de cisalhamento/corte: plásticos, pseudo-plásticos/reofluidificantes e dilatantes/reoespessantes. Sabe-se que a viscosidade dos materiais pseudo-plásticos diminui à medida que aumenta a tensão de corte enquanto que a viscosidade dos materiais dilatantes aumenta por acção dessa mesma tensão. (2, 14)

Por outro lado, tendo por base o seu comportamento em função do tempo, os materiais podem ser classificados em 2 grupos diferentes, os reopéticos e os tixotrópicos, conforme a viscosidade aumenta ou diminuiu, respectivamente, com o decorrer do tempo, mantendo-se a mesma tensão de cisalhamento.

Os materiais semi-sólidos estão muitas vezes associados ao fenómeno de tixotropia (mudança pelo toque), sendo que estes materiais têm a capacidade de modificar a sua estrutura interna por agitação, retomando-a posteriormente quando colocados em repouso. Essa alteração corresponde a uma transformação *sole-gele*. (2)

O grau de tixotropia é um importante factor a ter em consideração durante a aplicação de uma formulação tópica dado que, se este for muito baixo, pode ser difícil espalhá-la no local pretendido. No caso de ser demasiado elevado, corre-se o risco de a formulação tópica não recuperar a estrutura inicial em tempo útil, levando a que escorra pela pele. (66)

Considera-se que o grau de tixotropia corresponde à área que existe entre as curvas ascendentes e descendentes de um reograma (*loop* de histerese).

4.5.1 Análise da viscosidade dos geles da Formulação 1

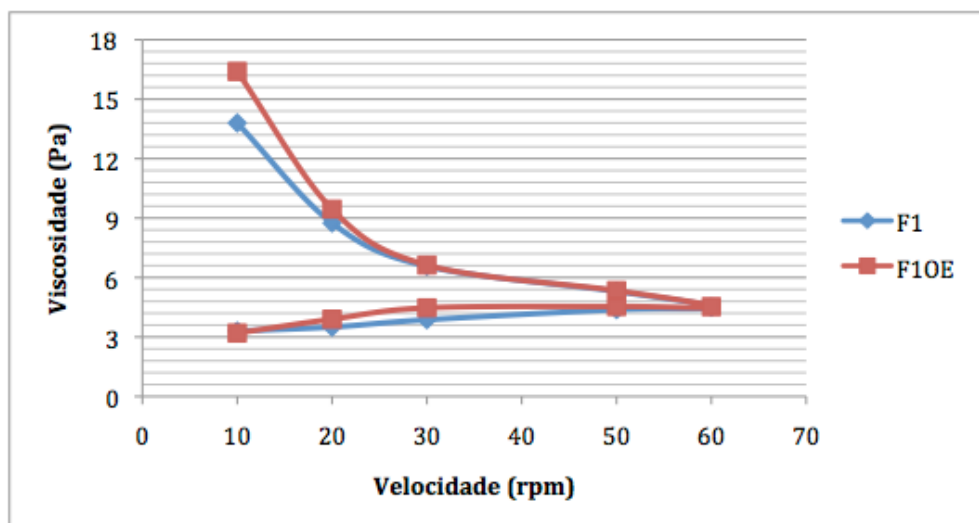


Gráfico 19 Análise de viscosidade dos geles da Formulação 1

Relativamente aos geles da Formulação 1, em primeiro lugar, verifica-se que apesar de o gel contendo óleo essencial (F1OE) ter apresentado, inicialmente, uma viscosidade ligeiramente superior à sua formulação base (F1), estes valores tornaram-se praticamente sobreponíveis com o aumento da velocidade de rotação, até ao final do ensaio.

Em termos reológicos, constata-se que ambos os geles demonstraram um comportamento pseudo-plástico, visto que se registou uma redução da sua viscosidade à medida que se aumentava a velocidade de rotação da agulha.

Para além disso, também se observa que estes geles demonstraram um elevado nível de tixotropia, visto que a viscosidade foi sempre inferior na segunda determinação, à mesma velocidade de rotação, sendo essa diferença mais acentuada para as velocidades de rotação mais baixas. Também se verificou que a viscosidade destes geles nunca deixou de diminuir, mesmo quando se foi reduzindo a velocidade de rotação na segunda parte do ensaio, após se atingir a velocidade máxima de 60 rpm.

Estes resultados vão de encontro ao que se observou na análise organoléptica inicial, visto que através desta, já era possível perceber-se que estes geles apresentavam grandes variações de consistência quando eram manipulados.

4.5.2 Análise da viscosidade dos geles da Formulação 2

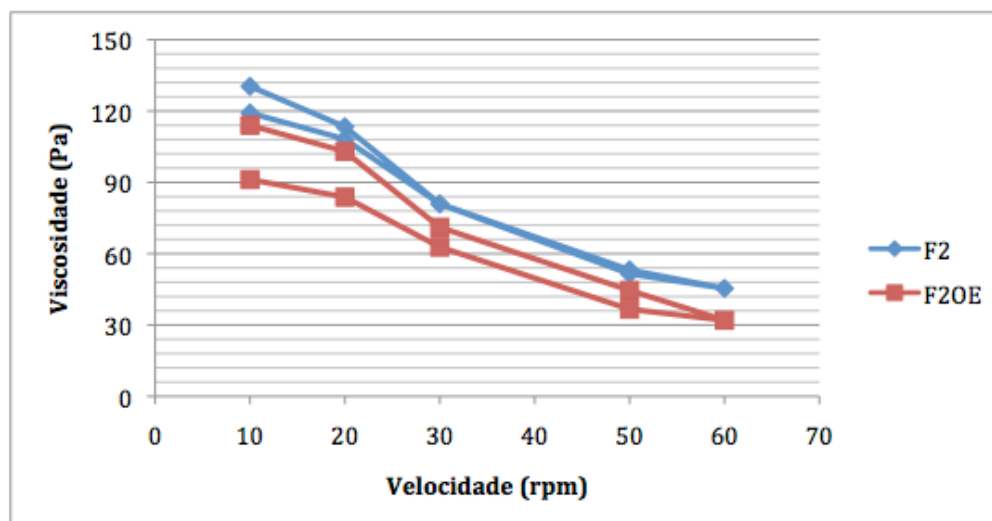


Gráfico 20 Análise da viscosidade dos geles da Formulação 2

Por comparação com os resultados obtidos para os geles da Formulação 1 (Gráfico 19), verifica-se que, em termos de valores absolutos de viscosidade, os geles da Formulação 2 (Gráfico 20) são substancialmente mais viscosos, dado que os valores obtidos foram de ordens de grandeza diferentes. É de realçar que estes resultados corroboram inteiramente as observações da análise organoléptica inicial, que evidenciavam a diferença de consistência dos geles destas 2 formulações.

Observa-se também que a introdução de óleo essencial de *H. italicum* na formulação base (F2) levou a uma redução da viscosidade do gel contendo esse composto (F2OE), estando essa diferença patente em todas as velocidades de rotação testadas.

À semelhança dos geles da Formulação 1, os geles da Formulação 2 também demonstraram um comportamento pseudo-plástico, visto que a sua viscosidade sofreu uma redução à medida que se aumentou a velocidade de rotação.

No que diz respeito ao comportamento dependente do tempo, verifica-se que ambos os geles (F2 e F2OE) apresentaram um certo grau de tixotropia, embora em diferente medida. Assim, verifica-se que a introdução de óleo essencial levou a um claro aumento desta propriedade, visto que no gel F2 as curvas ascendentes e descendentes são praticamente sobreponíveis, com excepção das velocidades de rotação mais baixas, enquanto que no gel F2OE, a área de histerese já é bastante mais acentuada.

Ao contrário do que se observou para os geles da Formulação 1, os geles da Formulação 2 recuperaram uma boa parte da sua viscosidade quando se reduziram as velocidades de rotação na segunda fase do ensaio e por isso, a diferença dos valores entre a primeira e a segunda determinação não foi tão elevada. Todas estas observações dão a indicação de que os geles da Formulação 2 são bastante menos tixotrópicos do que os da Formulação 1, o que também está de acordo com a análise organoléptica inicial dos geles.

Por tudo isto, verifica-se que os geles da Formulação 2 demonstraram um melhor comportamento, uma vez que, independentemente dos valores absolutos de viscosidade, apresentaram um nível de tixotropia menor e por isso, mais adequado, visto que apesar de ser o suficiente para facilitar o espalhamento do gel, evita que este escorra após a sua aplicação no local pretendido, combinando assim 2 propriedades desejáveis. (66)

4.6 Análise do teste de aplicação dos lápis medicamentosos

Decorrido o teste de aplicação, obtiveram-se resultados provenientes de 29 voluntárias, com idades compreendidas entre os 23 e os 47 anos e pertencentes a diferentes classes profissionais.

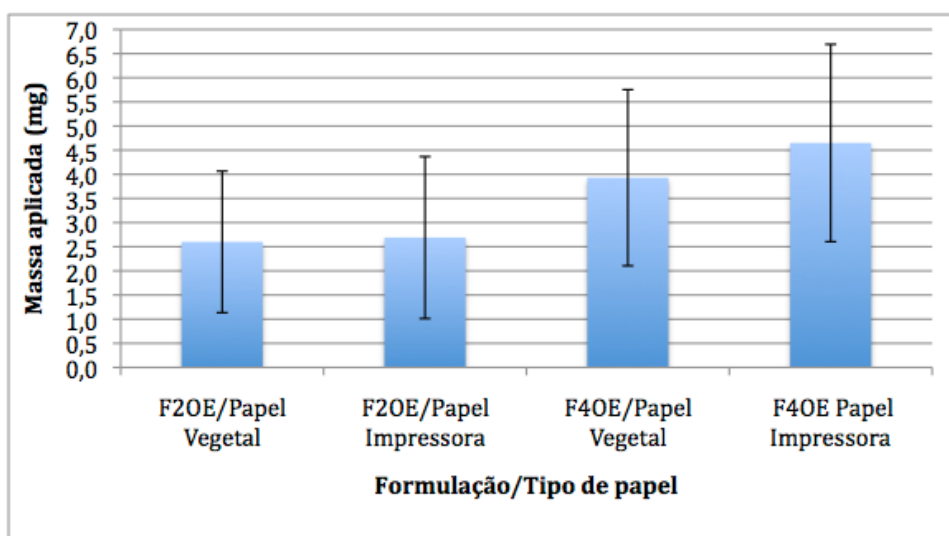


Gráfico 21 Resultados do teste de aplicação

Tendo em conta que o lápis medicamentoso da Formulação 2 (F20E) aplicou, em média, 2,6 mg e 2,7 mg de massa, e o lápis medicamentoso da Formulação 4 (F40E), aplicou, também em média, 3,9 mg e 4,6 mg de massa, no papel vegetal e no papel de impressora, respectivamente, verifica-se desde logo que, independentemente do papel utilizado, o lápis F40E aplicou substancialmente mais massa do que o lápis F20E, sendo essa diferença de 34% para o papel vegetal e 42% para o papel de impressora.

Estes resultados vão de encontro à análise organoléptica das formulações, dado que através desta já era possível verificar-se que os lápis da Formulação 4 libertavam uma maior quantidade de massa quando em contacto com a pele.

Esta diferença de comportamento entre os lápis medicamentosos das duas formulações poderá ser explicada pelo facto de os lápis medicamentosos da Formulação 4 possuírem uma dureza bastante inferior aos lápis medicamentosos da Formulação 2, o que facilita a aplicação de maiores quantidades de massa, exercendo níveis de força semelhantes.

No que diz respeito às diferenças entre os dois tipos de papel testados, é possível verificar que, para o lápis F20E, não houve praticamente nenhuma diferença na quantidade de massa

média aplicada em qualquer dos tipos de papel, sendo esta apenas 3% superior para o papel de impressora. Já para o lápis F40E, essa diferença é mais notória, sendo a quantidade de massa aplicada no papel de impressora cerca de 16% superior ao que sucede no papel vegetal.

Tendo em conta que a superfície do papel de impressora apresenta um maior nível de atrito do que a superfície do papel vegetal, o simples facto de o lápis F40E apresentar uma menor dureza que o lápis F20E poderá explicar a diferença de comportamento dos lápis face aos 2 tipos de papel utilizados no ensaio.

Com base nos resultados anteriores, pode-se afirmar que o lápis medicamentoso da Formulação 2 (F20E) terá interesse nos casos em que é necessário aplicar uma menor quantidade de óleo essencial de *H. italicum*, ficando o lápis medicamentoso da Formulação 4 (F40E) reservado para as situações em que, por um lado, a aplicação de maiores quantidades de óleo essencial seja mais vantajosa, e por outro, a zona de aplicação se encontre mais sensibilizada, devido à patologia se encontrar em estado mais avançado, sendo necessário um lápis medicamentoso mais suave e que requeira uma menor força de aplicação.

Por fim, algo que é importante realçar e se encontra patente em todas as combinações de lápis medicamentosos e tipos de papel testados, é o elevado desvio padrão apresentado. Esta medida de dispersão, revela que, independentemente do nível de atrito, ambos os lápis medicamentosos aplicaram quantidades de massa bastante variáveis, como resultado de diferenças inter-individuais ou intra-individuais, no nível de força utilizado na sua aplicação. Como consequência desta variabilidade, é fundamental perceber-se se o óleo essencial de *H. italicum* apresenta uma janela terapêutica suficientemente ampla para permitir uma utilização segura e eficaz destes lápis medicamentosos.

Conclusões

No presente trabalho desenvolveram-se diversas formulações de lápis medicamentosos e geles e optimizou-se o seu processo de preparação.

Com base nos diversos ensaios realizados, verificou-se que a melhor formulação, de ambas as formas farmacêuticas, é a 2, dado que apresentou uma maior estabilidade do ponto de vista organoléptico e de dureza, no caso dos lápis e de firmeza e adesividade no caso dos geles. Acresce que, no caso dos geles, esta formulação também apresentou um melhor comportamento reológico.

Tendo em conta as características destas formas farmacêuticas, os lápis medicamentosos serão mais indicados para aplicação vulvar, em zonas de pequenas dimensões. Por outro lado, os geles poderão ser aplicados nos casos em que a patologia afecte áreas mais amplas, podendo-se ainda considerar uma aplicação peniana, para os casos de líquen escleroso genital masculino.

Estas formas farmacêuticas, não sendo em si mesmas inovadoras, são-no na perspectiva da sua aplicação tópica genital. Efectivamente para além do facto de a formulação de lápis medicamentosos ser bastante rara, a sua aplicação nos genitais femininos externos representa uma reinvenção desta forma farmacêutica, conjugando o aproveitamento de um produto com que todas as possíveis utilizadoras se encontram familiarizadas (os *batons* cosméticos) com uma nova possibilidade terapêutica para os casos de líquen escleroso, o óleo essencial de *H. italicum*.

É de salientar ainda, no caso dos geles, que a introdução de óleos essenciais na composição de geles ou outros tipos de formas farmacêuticas semi-sólidas se encontra pouco descrita na literatura. A utilização de triacetina como meio dispersante, igualmente pouco referida, acentua a inovação por que se pautou este trabalho.

Apesar de este trabalho ter constituído um importante primeiro passo, a realidade é que representa sobretudo o início de uma linha de trabalho institucional que se espera frutuosa.

Para aprofundar o conhecimento agora adquirido, será importante repetir os ensaios de estabilidade abrangendo um maior período de tempo (ensaios de estabilidade a longo prazo), testando o comportamento das formulações à temperatura da pele (32°C) e controlando outras variáveis, como a humidade.

Importa ainda proceder à verificação do óleo essencial de *H. italicum* que se encontra presente nas formulações, devendo este estudo ser realizado através da análise qualitativa e quantitativa dos compostos maioritários do óleo essencial, por GC/MS, de forma a avaliar eventuais perdas significativas desse componente que não tenham sido detectadas pela simples avaliação organoléptica do seu odor, especialmente no caso dos lápis, devido às

elevadas temperaturas utilizadas durante a sua preparação e ao facto de as embalagens em que são armazenados não serem estanques.

Ainda especificamente para os lápis, seria importante produzir-se amostras com um maior comprimento a fim de evitar-se dificuldades decorrentes da necessidade de seccionar as amostras após determinação da sua dureza ao longo do tempo de armazenamento. Embora seja improvável, devido à ausência de água em ambas as formas farmacêuticas, seria igualmente importante avaliar-se a possibilidade de ocorrência de alguma contaminação microbiana durante o período de armazenamento.

É também fundamental iniciarem-se estudos *in vivo*, em modelos animais, para se estudar a eficácia e perfil de segurança, tanto dos lápis medicamentosos como dos geles veiculando o óleo essencial de *H. italicum*, para se poder definir correctamente a sua janela terapêutica. Estes estudos poderão servir de base à selecção da dose mais adequada, que depois poderá ser extrapolada para futuros estudos em humanos, onde se pretenderia obter os melhores resultados possíveis, mas assegurando sempre a máxima segurança dos doentes.

Complementando o ponto anterior, é extremamente importante verificar-se se existe absorção sistémica de algum composto do óleo essencial, que, em caso afirmativo, deverá ser acompanhada de uma completa análise farmacodinâmica, farmacocinética e toxicológica, de forma a avaliar-se o seu efeito na fisiologia dos organismos testados.

Por fim, poderá ainda ser relevante utilizar as formulações base criadas para se veicular outro tipo de extractos de *H. italicum*, por terem outros compostos na sua constituição. Esta diferença composicional poderá fornecer uma importante contribuição para o tratamento do líquen escleroso ou, sendo que, neste caso, seria interessante efectuar-se uma comparação directa dos seus efeitos com o óleo essencial.

Bibliografia

1. Kumar R, Katare O. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: a review. *AAPS PharmSciTech*. 2005 Jun;6(2):E298-310.
2. Prista LN, Alves AC, Morgado R. *Tecnologia Farmacêutica* 4ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; 1996.
3. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res*. 2011;4:11-24.
4. Infarmed. *Farmacopeia Portuguesa*. VIII ed: Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento; 2005.
5. Allen LVJ. Basics of Compounding: Compounding Medication Sticks, The. *Int J Pharm Compound*. 2000(Jan/Feb 2000 - Compounding for Pain Management):44.
6. Shaikh S, Bhise K. Formulation and evaluation of medicated lipstick of allantoin. *Asian J Pharm*. 2008;2(2):91-5.
7. Palmeira-de-Oliveira R, Antunes Viegas D, Helena Amaral M, Palmeira-de-Oliveira A, Salgueiro L, Cavaleiro C, et al. Formulações com óleos essenciais: Desenvolvimento de um lápis medicamentoso de *Helichrysum italicum*. *Revista de Fitoterapia*. 2011(Em publicação).
8. Gouldon HD, Klarmann EG. *Cosmetics: Science and Technology*. New York: Interscience Publishers; 1957.
9. Bono A, Mun H, Rajin M. Effect of various formulation on viscosity and melting point of natural ingredient based lipstick. *Stud Surf Sci Catal*. 2006;159:693-6.
10. De Clermont-Gallerande H, Chavardes V, Zastrow L. Crystal clear transparent lipstick formulation based on solidified oils. *Int J Cosmet Sci*. 1999 Dec;21(6):413-24.
11. Terech P, Weiss RG. Low Molecular Mass Gelators of Organic Liquids and the Properties of Their Gels. *Chem Rev*. 1997 Dec 18;97(8):3133-60.
12. das Neves J, Bahia MF. Gels as vaginal drug delivery systems. *Int J Pharm*. 2006 Aug 2;318(1-2):1-14.
13. Allen L. Basics of Compounding: The Compounding of Gels. *Int J Pharm Compound*. 1999(Sep/Oct 1999 - Natural Hormone Replacement Therapy):385-7.
14. Allen Jr LV, Popovich NG, Ansel HC. *Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
15. Beaurline JM, Roddy PJ, Tomal A, inventors; 3M Innovative Properties Company, assignee. Gel Formulations for Topical Drug Delivery. USA patent 5,939,090. 1999.
16. Johnson BS, inventor The Upjohn Company, assignee. Stable Prostaglandin E Gels Utilizing Colloidal Silicon Dioxide as a Gel-Forming Agent. USA patent 4,680,312. 1987.
17. Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6ª ed. London; Grayslake; Washington: Pharmaceutical Press; American Pharmacist Association; 2009.

18. Prostin E2, Resumo das Características do Medicamento, Aprovado em 12-02-2005, Infarmed.
19. Lis-Balchin M. Aromatherapy Science: A Guide for Healthcare Professionals. London: Pharmaceutical Press; 2006.
20. Walters HA, Roberts MS. Dermatologic, Cosmeceutic and Cosmetic Development: Therapeutic and Novel Approaches. New York: Informa Healthcare; 2008.
21. Palmeira-de-Oliveira A, Salgueiro L, Palmeira-de-Oliveira R, Martinez-de-Oliveira J, Pina-Vaz C, Queiroz JA, et al. Anti-Candida activity of essential oils. Mini Rev Med Chem. 2009 Oct;9(11):1292-305.
22. Buchbauer G, L. J. Aromatherapy—use of fragrances and essential oils as medicaments. Flav Fragr J 1994 Sep/Oct;9(5):217-22.
23. Bakkali F, Averbeck S, Averbeck D, Idaomar M. Biological effects of essential oils--a review. Food Chem Toxicol. 2008 Feb;46(2):446-75.
24. Lawless J. The Illustrated Encyclopedia of Essential Oils: The Complete Guide to the Use of Oils in Aromatherapy and Herbalism. New York: Barnes & Noble Books; 1995.
25. Rattanachaiakunsopon P, Phumkhachorn P. Antimicrobial activity of basil (*Ocimum basilicum*) oil against *Salmonella enteritidis* in vitro and in food. Biosci Biotechnol Biochem. 2010;74(6):1200-4.
26. Serafino A, Sinibaldi Vallebona P, Andreola F, Zonfrillo M, Mercuri L, Federici M, et al. Stimulatory effect of Eucalyptus essential oil on innate cell-mediated immune response. BMC Immunol. 2008;9:17.
27. Leonhardt V, Leal-Cardoso JH, Lahlou S, Albuquerque AA, Porto RS, Celedonio NR, et al. Antispasmodic effects of essential oil of *Pterodon polygalaeflorus* and its main constituent beta-caryophyllene on rat isolated ileum. Fundam Clin Pharmacol. 2010 Dec;24(6):749-58.
28. Ghelardini C, Galeotti N, Salvatore G, Mazzanti G. Local anaesthetic activity of the essential oil of *Lavandula angustifolia*. Planta Med. 1999 Dec;65(8):700-3.
29. Ito K, Ito M. Sedative effects of vapor inhalation of the essential oil of *Microtoena patchoulii* and its related compounds. J Nat Med. 2011 Apr;65(2):336-43.
30. Perrini R, Morone-Fortunato I. Glands, essential oils and in vitro establishment of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don ssp. *microphyllum* (Willd.) Nyman. Industrial Crops and Products. 2009 Mar;29(2-3):395-403.
31. Facino RM, Carini M, Mariani M, Cipriani C. Anti-erythematous and photoprotective activities in guinea pigs, and in man of topically applied flavonoids from *Helichrysum italicum* G. Don. Acta Therapeutica. 1988;14:323-45.
32. *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don. [cited 2011 23-04-2011]; Available from: http://luirig.altervista.org/schedeit/fo/helichrysum_italicum.htm.
33. Bianchini A, Santoni F, Paolini J, Bernardini AF, Mouillot D, Costa J. Partitioning the relative contributions of inorganic plant composition and soil characteristics to the quality of *Helichrysum italicum* subsp. *italicum* (Roth) G. Don fil. essential oil. Chem Biodivers. 2009 Jul;6(7):1014-33.

34. Paolini J, Desjobert JM, Costa J, Bernardini AF, Castellini CB, Cioni PL, et al. Composition of essential oils of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don fil subsp. *italicum* from Tuscan archipelago islands. *Flavour Fragr J*. 2006 Sep/Oct;21(5):805-8.
35. Nostro A, Bisignano G, Angela Cannatelli M, Crisafi G, Paola Germano M, Alonzo V. Effects of *Helichrysum italicum* extract on growth and enzymatic activity of *Staphylococcus aureus*. *Int J Antimicrob Agents*. 2001 Jun;17(6):517-20.
36. Appendino G, Ottino M, Marquez N, Bianchi F, Giana A, Ballero M, et al. Arzanol, an anti-inflammatory and anti-HIV-1 phloroglucinol alpha-Pyrone from *Helichrysum italicum* ssp. *microphyllum*. *J Nat Prod*. 2007 Apr;70(4):608-12.
37. Cornara L, La Rocca A, Marsili S, Mariotti MG. Traditional uses of plants in the Eastern Riviera (Liguria, Italy). *J Ethnopharmacol*. 2009 Aug 17;125(1):16-30.
38. Benitez G, Gonzalez-Tejero MR, Molero-Mesa J. Pharmaceutical ethnobotany in the western part of Granada province (southern Spain): ethnopharmacological synthesis. *J Ethnopharmacol*. 2010 May 4;129(1):87-105.
39. Morone-Fortunato I, Montemurro C, Ruta C, Perrini R, Sabetta W, Blanco A, et al. Essential oils, genetic relationships and in vitro establishment of *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don ssp. *italicum* from wild Mediterranean germplasm. *Industrial Crops and Products*. 2010 Nov;32(3):639-49.
40. Bianchini A, Tomi P, Costa J, Bernardini AF. Composition of *Helichrysum italicum* G. Donfil. subsp. *italicum* essential oils from Corsica (France). *Flavour Fragr J*. 2001 Jan/Feb;16(1):30-4.
41. Chinou IB, Roussis V, Perdetzoglou D, Loukis A. Chemical and biological studies on two *Helichrysum* species of Greek origin. *Planta Med*. 1996 Aug;62(4):377-9.
42. Bauer J, Koeberle A, Dehm F, Pollastro F, Appendino G, Northoff H, et al. Arzanol, a prenylated heterodimeric phloroglucinyl pyrone, inhibits eicosanoid biosynthesis and exhibits anti-inflammatory efficacy in vivo. *Biochem Pharmacol*. 2011 Jan 15;81(2):259-68.
43. Rosa A, Deiana M, Atzeri A, Corona G, Incani A, Melis MP, et al. Evaluation of the antioxidant and cytotoxic activity of arzanol, a prenylated alpha-pyrone-phloroglucinol etherodimer from *Helichrysum italicum* subsp. *microphyllum*. *Chem Biol Interact*. 2007 Jan 30;165(2):117-26.
44. Rosa A, Pollastro F, Atzeri A, Appendino G, Melis MP, Deiana M, et al. Protective role of arzanol against lipid peroxidation in biological systems. *Chem Phys Lipids*. 2011 Jan;164(1):24-32.
45. Schinella GR, Tournier HA, Manez S, de Buschiazzo PM, Del Carmen Recio M, Rios JL. Tiliroside and gnaphaliin inhibit human low density lipoprotein oxidation. *Fitoterapia*. 2007 Jan;78(1):1-6.
46. Sun DX, Lu JC, Fang ZZ, Zhang YY, Cao YF, Mao YX, et al. Reversible inhibition of three important human liver cytochrome p450 enzymes by tiliroside. *Phytother Res*. 2010 Nov;24(11):1670-5.

47. Idaomar M, El-Hamss R, Bakkali F, Mezzoug N, Zhiri A, Baudoux D, et al. Genotoxicity and antigenotoxicity of some essential oils evaluated by wing spot test of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res*. 2002 Jan 15;513(1-2):61-8.
48. Lorenzi V, Muselli A, Bernardini AF, Berti L, Pages JM, Amaral L, et al. Geraniol restores antibiotic activities against multidrug-resistant isolates from gram-negative species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 May;53(5):2209-11.
49. Nostro A, Cannatelli MA, Musolino AD, Procopio F, Alonzo V. *Helichrysum italicum* extract interferes with the production of enterotoxins by *Staphylococcus aureus*. *Lett Appl Microbiol*. 2002;35(3):181-4.
50. Angioni A, Barra A, Arlorio M, Coisson JD, Russo MT, Pirisi FM, et al. Chemical composition, plant genetic differences, and antifungal activity of the essential oil of *Helichrysum italicum* G. Don ssp. *microphyllum* (Willd) Nym. *J Agric Food Chem*. 2003 Feb 12;51(4):1030-4.
51. Conti B, Canale A, Bertoli A, Gozzini F, Pistelli L. Essential oil composition and larvicidal activity of six Mediterranean aromatic plants against the mosquito *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae). *Parasitol Res*. 2010 Nov;107(6):1455-61.
52. Nostro A, Cannatelli MA, Crisafi G, Musolino AD, Procopio F, Alonzo V. Modifications of hydrophobicity, in vitro adherence and cellular aggregation of *Streptococcus mutans* by *Helichrysum italicum* extract. *Lett Appl Microbiol*. 2004;38(5):423-7.
53. Voinchet V, Giraud-Robert A-M. Utilisation de l'huile essentielle d'helichryse italienne et de l'huile vegetale de rose musquee apres intervention de chirurgie plastique reparatrice et esthetique. *Phytothérapie*. 2007(2):67-72.
54. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC. Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2268-76.
55. Graves WP, Smith GV. Kraurosis vulvae. *JAMA*. 1929;92:1244-52.
56. Smith YR, Haefner HK. Vulvar lichen sclerosis : pathophysiology and treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2004;5(2):105-25.
57. Tannuri U. Eficácia do tratamento tópico da balanite xerótica obliterante (fimose adquirida) com cremes de cortisona. *Rev Assoc Med Bras*. 2006 Jan/Feb;52(1):2.
58. Petrolatum (white). [cited 2011 29-05-2011]; Available from: <http://www.inchem.org/documents/icsc/icsc/eics1440.htm>.
59. Loisel C, Keller G, Lecq G, Bourgaux C, Ollivon M. Phase Transitions and Polymorphism of Cocoa Butter. *JAOCS*. 1998;75(4):425-39.
60. Smith KW, van Malssen K. Cocoa Butter Crystallisation. [cited 2011 02-06-2011]; Available from: <http://www.food.leeds.ac.uk/mp/LipidConference/AbstractKevinSmith.html>.
61. Cannell JS. Fundamentals of stability testing. *Int J Cosmet Sci*. 1985 Dec;7(6):291-303.
62. Almeida IF, Bahia MF. Evaluation of the physical stability of two oleogels. *Int J Pharm*. 2006 Dec 11;327(1-2):73-7.

63. Krambeck K. Desenvolvimento de Preparações Cosméticas contendo Vitamina C. Porto: Universidade do Porto; 2009.
64. Jones DS, Woolfson AD, Brown AF. Textural analysis and flow rheometry of novel, bioadhesive antimicrobial oral gels. Pharm Res. 1997 Apr;14(4):450-7.
65. Aulton ME. Delineamento de Formas Farmacêuticas. 2ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2005.
66. Gaspar LR, Maia Campos PM. Rheological behavior and the SPF of sunscreens. Int J Pharm. 2003 Jan 2;250(1):35-44.

Anexos

Anexo 1: Divulgação científica resultante do trabalho

- Apresentação oral: Rita Palmeira de Oliveira, Daniel Viegas, Helena Amaral, José Martinez de Oliveira, “The Labiastick: A new strategy for dermatological treatment of the genital area”, International Meeting Update on Dermatology Treatments, Porto, 2 de Abril de 2011
- Artigo: Rita Palmeira-de-Oliveira, Daniel Antunes Viegas, Maria Helena Amaral , Ana Palmeira-de-Oliveira, Lúgia Salgueiro, Carlos Cavaleiro, Luiza Breitenfeld, José Martinez-de-Oliveira, “Formulações com óleos essenciais: Desenvolvimento de um lápis medicamentoso de *Helichrysum italicum*”; Revista de Fitoterapia, 2011 (Aceite para publicação)
- Comunicação oral: Antunes Viegas, Daniel, Palmeira-de-Oliveira, Rita, Palmeira-de-Oliveira, Ana, Amaral, Maria Helena, Martinez-de-Oliveira, José, “Development and study of medication sticks of *Helichrysum italicum* for vulvar application”, VI Annual CICS Symposium, Covilhã, 5 de Julho de 2011 (Abstract aceite).

Anexo 2: Análise do óleo essencial de *H. italicum* por GC/MS

Análise de óleo essencial / Essential oil analysis

Amostra / Sample: Óleo essencial (hidrodestilação) / Essential oil (hydrodistillation)

Nome científico / Scientific name: *Helichrysum italicum* (Roth) G. Don

Nome vulgar / Common name: Perpétua-das-areias / immortelle

Família / Family: Asteraceae (Compositae)

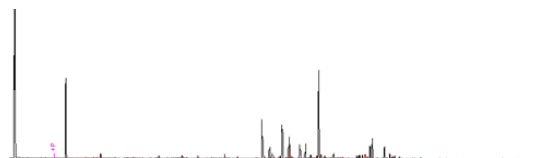


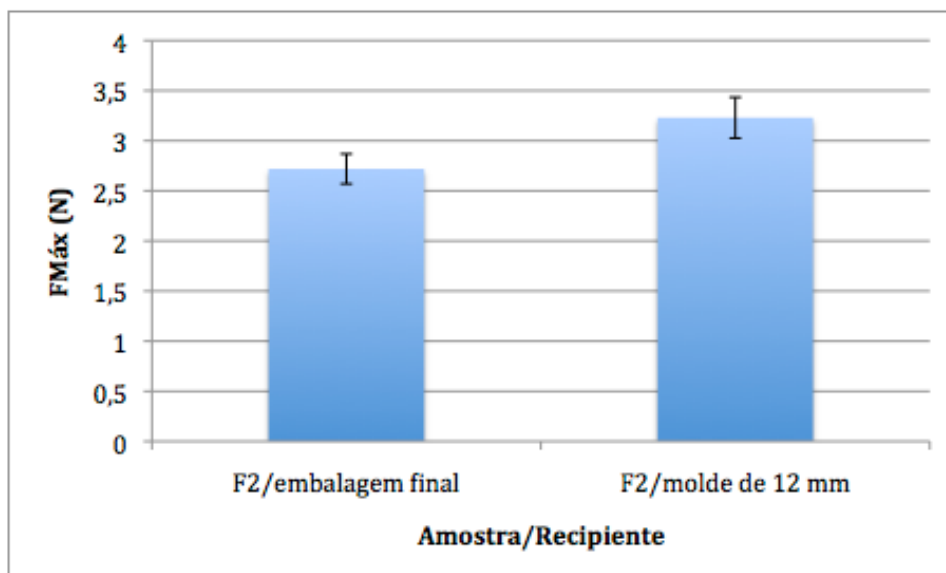
Fig. 1. GC chromatogram of *Helichrysum italicum* essential oil, isolated from the dried flowering aerial parts.

Table 1. Essential oil composition of *Helichrysum italicum* dried flowering aerial parts.

Components	<i>Helichrysum italicum</i>
<i>n</i> -Nonane	t
α -Pinene	9.3
Sabinene	t
β -Pinene	t
2-Pentyl furan	0.1
<i>n</i> -Octanal	0.1
<i>p</i> -Methyl anisole	0.1
<i>p</i> -Cymene	0.1
1,8-Cineole	t
Limonene	0.7
Terpinolene	0.1
<i>n</i> -Nonanal	0.3
2-Methyl butyric acid, isoamyl ester	0.2
<i>n</i> -Undecane	t
<i>n</i> -Decanal	0.9
<i>n</i> -Dodecane	0.3
Nerol	0.9
Hexyl angelate	1.1
<i>n</i> -Undecanal	0.1
<i>n</i> -Tridecane	0.4
Neryl acetate	9.6
<i>allo</i> -Cedrene*	2.4
Italicene	7.1
<i>n</i> -Tetradecane	0.3
<i>trans</i> - β -Caryophyllene	4.7
α - <i>trans</i> -Bergamotene	2.9
Neryl propionate	3.4
α -Humulene	0.2
α -Acoradiene	1.0
β -Acoradiene	0.6
<i>ar</i> -Curcumene	0.6
γ -Curcumene	20.9
β -Selinene	1.1
<i>n</i> -Tridecanal	0.6
β -Bisabolene	0.8
β -Curcumene	0.4
δ -Cadinene	0.2
<i>trans</i> - α -Bisabolene	0.2
<i>trans</i> -Nerolidol	0.5
Dodecanoic acid (= Lauric acid)	0.6
Spathulenol	0.7
<i>trans</i> - β -Caryophyllene oxide	0.8
Nerol isovaleric acid	0.8
Guaiol	2.5
Ethyl dodecanoate	4.0
<i>n</i> -Tetradecanal	0.2
Neryl angelate	0.2
α -Muurolol	0.2
β -Eudesmol	1.0
<i>n</i> -Pentadecanal	0.5
Tetradecanoic acid	0.2
Ethyl tetradecanoate (= Ethyl myristate)	0.2
<i>n</i> -Nonadecane	0.1
Hexadecanoic acid (= Palmitic acid)	0.1
Ethyl haxadecanoate (= Ethyl palmitate)	0.1
<i>n</i> -Eicosane	t
<i>n</i> -Heneicosane	0.2
% of Identification	84.6
Grouped Components	
Monoterpene hydrocarbons	10.2
Oxygen-containing monoterpenes	14.9
Sesquiterpene hydrocarbons	43.1
Oxygen-containing sesquiterpenes	5.7
Others	10.7

t, traces (<0.05%).

Anexo 3: Comparação da dureza dos lápis correspondentes à Formulação base 2, na embalagem final e no molde com diâmetro interno de 12 mm



Anexo 4: Características do lápis comercial Propolpur®

Nome Comercial	Produtor	Tipo de produto	Excipientes	Indicação publicitada
Propolpur®	Aboca, Espanha	Cera de própolis	Parafina líquida; óleo de rícino; vaselina; miristato de isopropilo; ozokerite; cera de candelila; cera microcristalina; lanolina hidrogenada; butilmetoxidibenzoilmetano; álcool cetílico; acetato de tocoferil; perfume; antioxidante (BHA)	Protector e emoliente para os lábios