

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

DESENVOLVIMENTO DE UM CREME DE IBUPROFENO PARA ALÍVIO DE DORES ASSOCIADAS A INFLAMAÇÕES

**Bruno dos Santos Ramos, Mayara Pereira Baptista, Ana Maria Barbosa, Jorge
Benedito Freire Jofre.**

Universidade do Vale do Paraíba/Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Avenida Shishima Hifumi,
2911, Urbanova - 12244-000 - São José dos Campos-SP, Brasil, brunoramos_lk@yahoo.com,
mayarabaptista51@gmail.com, ana.barbosa@univap.br, jofre@univap.br.

Resumo

O processo inflamatório é uma reação de defesa do organismo humano em resposta a uma lesão tecidual, seja ela física, química ou biológica. O ibuprofeno, um anti-inflamatório não esteróide, é comumente utilizado para alívio de dores decorrentes de inflamações leves a moderadas. Todavia, sua administração oral pode causar efeitos colaterais nos sistemas cardiovascular, renal e gástrico. Para contornar esses efeitos, a aplicação tópica do ibuprofeno tem sido estudada como uma alternativa mais segura e eficaz já que a entrega do ativo diretamente na região afetada reduz seus efeitos colaterais. Com base no exposto, o objetivo deste trabalho foi desenvolver um creme de ibuprofeno para alívio de dores associadas a processos inflamatórios e caracterizá-lo físico-quimicamente.

Palavras-chave: Ibuprofeno. Anti-inflamatório. Creme.

Área do Conhecimento: Engenharia Química

Introdução

O processo inflamatório consiste em um mecanismo de ação para defesa do organismo humano a partir do momento em que ocorre uma lesão tecidual de maneira física, química ou biológica, podendo esta ser externa ou interna. (ASSUNÇÃO *et al.*, 2022) O ibuprofeno, é um fármaco da classe dos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) que atua como inibidor não seletivo da ciclooxigenase, enzima presente no corpo humano e importante precursor do processo inflamatório, dispondo da capacidade de combater inflamações agudas ou crônicas não muito severas e sendo comumente utilizado para alívio de febres e dores associadas a inflamações, uma vez que possui ação antitérmica, analgésica e anti-inflamatória. O ibuprofeno pode ser encontrado para compra sem prescrição médica, em formato de cápsulas moles, comprimidos ou suspensões. (BOLLA *et al.*, 2020)

Apesar de seus benefícios, a forma de administração mais comum, a via oral, está associada a efeitos colaterais sobre os sistemas cardiovascular, renal e gástrico, sendo capaz de causar irritações gástricas graves levando a sangramentos e úlceras. Portanto, tem-se a aplicação tópica como uma alternativa aos métodos convencionais, oferecendo vantagens como ser uma administração localizada, evitando meios tradicionais de absorção como estômago e intestino, entregando o ativo diretamente na região afetada e reduzindo a toxicidade/efeitos colaterais da droga. (SILVA *et al.*, 2014)

Existem estudos que asseguram a eficácia de cremes de ibuprofeno, a fim de verificar sua segurança e se os benefícios obtidos serão os mesmos das formulações orais, porém sem os efeitos colaterais. Um estudo realizado em 2004 demonstrou que o uso tópico de AINEs, incluindo o ibuprofeno, para tratamento de dor aguda por uma semana foi seguro e mais eficaz que o placebo. Outro estudo realizado para uso em dor crônica nos joelhos em idosos explorou os efeitos do tratamento via oral versus via tópica e mostrou que ambos os métodos de administração são igualmente eficazes ou ineficazes, com a diferença de que o uso tópico gerou menos efeitos colaterais que o uso oral. Enquanto outro estudo identificou que o uso tópico de AINEs para osteoartrite do joelho é mais seguro e bem tolerado que o uso oral, além de ter sido associado a menores riscos de eventos adversos gastrointestinais. (YOON *et al.*, 2020)

Atualmente não existem disponíveis no mercado cremes, ou produtos similares, contendo ibuprofeno. Considerando os estudos já realizados que comprovam a eficácia e segurança deste tipo produto, além das vantagens promovidas pela aplicação tópica, como a redução dos possíveis efeitos

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

colaterais causados pela administração do fármaco pela via oral, neste trabalho realizou-se o desenvolvimento de um creme contendo este ativo farmacêutico e sua caracterização.

Metodologia

O creme foi produzido por meio de uma emulsão óleo em água (O/A) e sua composição é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Composição do creme de ibuprofeno.

Componentes	Quantidade (%)
Solventes Aquosos	20
Água	56
Agente de viscosidade	5
Surfactante	4
Emoliente	4
Co-emulsificante	3
Solvente Oleoso	3
Ibuprofeno	5
Total	100

Fonte: os autores.

A fase aquosa composta por solventes aquosos e água foi pesada em um béquer, submetida a agitação e aquecimento até atingir a temperatura de 55°C. Durante todo o processo os componentes foram mantidos sob baixa agitação ($\leq 400\text{rpm}$). Em seguida, em um outro béquer foram pesados os componentes da fase oleosa formada pela mistura de surfactante, emoliente, co-emulsificante, agente de viscosidade e solvente oleoso. A mistura foi submetida à baixa agitação ($\leq 400\text{rpm}$) e aquecida até atingir 80°C.

Após as duas fases atingirem a temperatura desejada, incorporou-se a fase oleosa à aquosa de forma gradual e manteve-se a mistura sob aquecimento, de modo a manter a temperatura em 60°C. Ao término da adição, aumentou-se a taxa de agitação para 1250rpm e a mistura foi mantida sob essas condições por 5 minutos.

Ao fim do tempo de espera, iniciou-se o processo de resfriamento de maneira gradual, a fim de evitar o choque térmico. Ao atingir 48°C, aumentou-se a agitação para 2000rpm, considerando um aumento na viscosidade do produto. Posteriormente, quando a emulsão atingiu 45°C adicionou-se o ibuprofeno e manteve-se a mistura em agitação por mais 10 minutos. Após o tempo de espera a agitação foi desligada e o produto envasado (Figura 1). O procedimento foi repetido mais duas vezes para obtenção de um teste em triplicata.

Figura 1 – Creme de ibuprofeno envasado.



Fonte: os autores.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

Após a obtenção dos cremes, foram realizadas as análises físico-químicas a fim de avaliar suas propriedades. Foram analisados: a viscosidade do produto e suas características reológicas utilizando um reômetro Haake Viscotester iQ (Thermo Scientific) com taxa de cisalhamento variando de $0s^{-1}$ a $100s^{-1}$, seguida de uma taxa de cisalhamento decrescente de $100s^{-1}$ a $0s^{-1}$, a uma temperatura de $25^{\circ}C$; o pH das formulações utilizando um pHmetro Metrohm® com um eletrodo Solitrode Pt1000; sua densidade, utilizando um picnômetro de metal de 100mL à temperatura ambiente; a microscopia das formulações através de um microscópio de luz polarizada Nikon Eclipse Ci, com as amostras aplicadas em lâminas de vidro e espalhadas uniformemente com as lamínulas. As imagens foram capturadas e o tamanho das micelas medidos em um computador de laboratório através do programa NIS-Elements D 5.20.02 64.

Resultados

Após a produção dos cremes, foram realizadas as análises de viscosidade, densidade, pH e microscopia, para determinação do tamanho das micelas, foram realizadas e os resultados são apresentados na Tabela 2:

Tabela 2 – Resultados obtidos.

Amostra	Viscosidade (Pa.s)	Densidade (g/mL)	pH	Tamanho micela (μm)
T1	3,32	0,71	4,89	2,41
T2	3,53	0,67	5,00	2,33
T3	3,60	0,70	5,15	2,45
Média	$3,48 \pm 0,15$	$0,69 \pm 0,02$	$5,01 \pm 0,13$	$2,40 \pm 0,07$

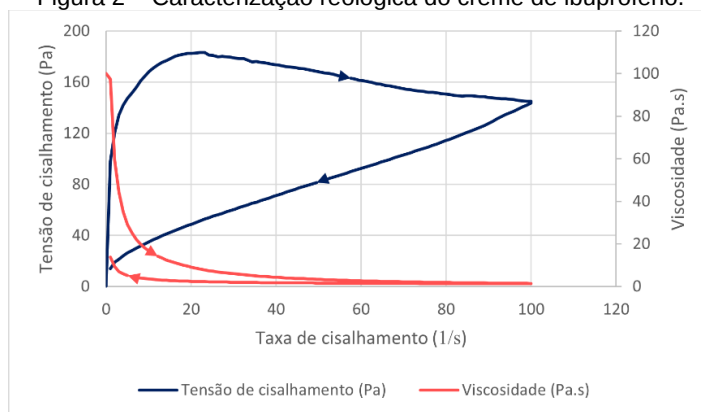
Fonte: os autores.

Além destes resultados foi possível constatar que o produto é um fluido com características pseudoplásticas e tixotrópicas. Um ponto importante observado foi que os resultados dos três testes realizados não apresentaram grande variação, demonstrando consistência no método utilizado para produção dos cremes.

Discussão

Os resultados das análises realizadas no creme de ibuprofeno apontaram características relevantes para sua eficácia e aplicação como sua viscosidade, que apresentou uma média de $3,48 \pm 0,15$ Pa.s. O valor obtido indica uma consistência adequada para uma aplicação tópica, uma vez que não é tão fluido a ponto de causar escorrimento do creme na pele nem tão viscoso de modo a dificultar sua espalhabilidade. Já as características reológicas observadas indicam uma natureza pseudoplástica e tixotrópica, como exposto na Figura 2.

Figura 2 – Caracterização reológica do creme de ibuprofeno.



Fonte: os autores.

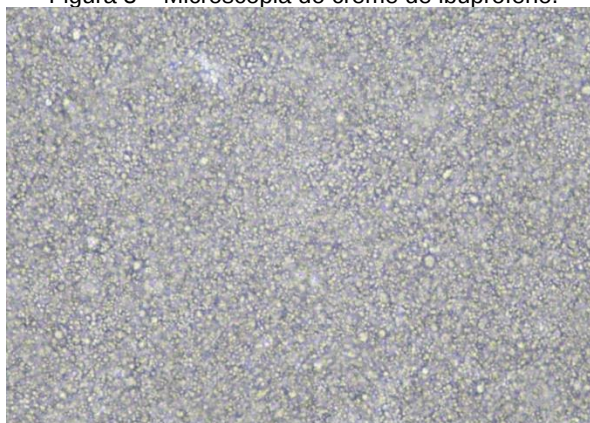
A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

A característica pseudoplástica pode ser observada no Gráfico 1 com a diminuição da viscosidade aparente do creme conforme ocorre aumento na taxa de cisalhamento. A tixotropia por sua vez, pode ser observada com a diminuição da viscosidade aparente do produto de acordo com o tempo de aplicação da taxa de cisalhamento. Tais características juntas refletem a facilidade de aplicação de um creme, já que a pseudoplasticidade garante que quando aplicada uma taxa de cisalhamento a resistência inicial para a emulsão fluir irá diminuir, enquanto a tixotropia faz com que o produto se torne menos viscoso no momento em que está sendo aplicado e recupere sua viscosidade inicial após finalizada a aplicação do cisalhamento, impedindo que escorra durante o procedimento. (COUTINHO et al., 2018)

O valor de densidade média obtido foi $0,69 \pm 0,02\text{g/mL}$, não apresentando grandes variações em seu resultado. Já o valor de pH encontrado se situa em uma faixa de pH ácida (4,4 – 5,4), próxima ao pH da pele humana, sendo uma característica favorável para a aplicação tópica, já que evita possíveis reações indesejadas no local da aplicação. (BOLLA et al., 2020)

A análise de microscopia mostrou micelas pequenas e uniformes, em tamanho e formato, como demonstrado na Figura 3. De acordo com Rosário et al. (2021) a avaliação das características microscópicas é de extrema importância, uma vez que emulsões com pequenas gotículas possuem maior estabilidade cinética e, portanto, maior vida útil.

Figura 3 – Microscopia do creme de ibuprofeno.



Fonte: os autores.

Conclusão

É possível afirmar que o presente trabalho cumpriu com seus objetivos. O creme de ibuprofeno foi produzido e caracterizado, não apresentando grandes variações nos resultados obtidos nas análises da triplicata fabricada. Ademais, os resultados obtidos nas análises demonstram que a formulação apresenta características favoráveis para aplicação tópica deste ativo farmacêutico, como viscosidade adequada, pH próximo ao da pele humana e micelas de tamanho e formatos uniformes, propriedades que contribuem para a aceitação, eficácia e segurança no uso do creme.

Referências

ASSUNÇÃO, Tayna Coutinho de et al. **Efeitos adversos no uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroidais: diclofenaco versus ibuprofeno.** Research, Society And Development, [S.L.], v. 11, n. 13, p. 1-10, 12 out. 2022. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35937>.

BOLLA, Pradeep Kumar et al. **Evaluation of Formulation Parameters on Permeation of Ibuprofen from Topical Formulations Using Strat-M® Membrane.** Pharmaceutics, [S.L.], v. 12, n. 2, p. 151, 13 fev. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12020151>.

A era digital e suas implicações sociais: Desafios e contribuições

COUTINHO, Victor Pereira et al. **Efeito Da Velocidade Do Processo De Homogeneização Nas Propriedades De Emulsões Cosméticas**. The Journal Of Engineering And Exact Sciences, [S.L.], v. 4, n. 2, p. 0240-0245, 4 jul. 2018. Universidade Federal de Vicosa.
<http://dx.doi.org/10.18540/jcecvl4iss2pp0240-0245>.

ROSÁRIO, Marcelino Santos do et al. **Estudo De Estabilidade De Emulsão Cosmética Com Potencial De Creme Hidratante Para O Tratamento Da Xerose Cutânea Utilizando O Óleo De Babaçu (Orbignya Phalerata Martius)**. Brazilian Journal Of Development, [S.L.], v. 7, n. 3, p. 29552-29570, 2021.

SILVA, Jerusa Marques da et al. **Anti-Inflamatórios Não-Esteróides E Suas Propriedades Gerais**. Revista Científica do Itpac, Araguaína, v. 7, n. 4, p. 1-15, out. 2014.

YOON, Sejeong et al. **Ibuprofen: Summary Report**. Baltimore: University Of Maryland, 2020.