

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

BIANCA KOLLROSS

**APRIMORAMENTO DA QUALIDADE DA OFERTA DE MEDICAMENTOS
TÓPICOS ATRAVÉS DA ANÁLISE REGULATÓRIA DO MERCADO**

BRASÍLIA

2018

BIANCA KOLLROSS

**APRIMORAMENTO DA QUALIDADE DA OFERTA DE MEDICAMENTOS
TÓPICOS ATRAVÉS DA ANÁLISE REGULATÓRIA DO MERCADO**

VOLUME ÚNICO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Taís Gratieri

BRASÍLIA

2018

AVISOS LEGAIS

A autora Bianca Kollross atua como Servidora Pública na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Este trabalho não deve ser interpretado como reflexo das visões ou das políticas da ANVISA.
Este trabalho se refere exclusivamente às opiniões da autora.

A autora autoriza a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da Publicação

| | |
|-------|--|
| KK81a | <p>KOLLRoss, BIANCA APRIMORAMENTO DA QUALIDADE DA OFERTA DE MEDICAMENTOS TÓPICOS ATRAVÉS DA ANÁLISE REGULATÓRIA DO MERCADO / BIANCA KOLLRoss; orientador TAÍS GRATIERI. -- Brasília, 2018. 92 p.</p> <p>Dissertação (Mestrado - Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -- Universidade de Brasília, 2018.</p> <p>1. Medicamentos tópicos. 2. Registros. 3. Definições regulatórias. 4. Brasil. 5. Mercado internacional. I. GRATIERI, TAÍS, orient. II. Título.</p> |
|-------|--|

BIANCA KOLLROSS

Aprimoramento da qualidade da oferta de medicamentos tópicos através da análise regulatória do mercado

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 28 de março de 2018.

Banca Examinadora

Profª Drª Taís Gratieri – Universidade de Brasília

Drª Aline Siqueira Ferreira – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Prof. Dr. Ricardo Neves Marreto – Universidade Federal de Goiás

AGRADECIMENTOS

À minha família e aos meus amigos por todo incentivo, inspiração, carinho e amor.

À Agência Nacional de Vigilância Sanitária, principalmente aos servidores lotados na Gerência Geral de Tecnologia da Informação e na Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos, pelo aporte de dados e apoio nesta capacitação.

À Universidade de Brasília pelo acolhimento e novos conhecimentos adquiridos.

À minha orientadora, Prof^a Dr^a Taís Gratieri, pela oportunidade e orientação imprescindíveis para o êxito deste projeto.

“Art. 2º A saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício”

(Lei Orgânica da Saúde – Lei nº 8.080/1990)

RESUMO

KOLLROSS, Bianca. **Aprimoramento da qualidade da oferta de medicamentos tópicos através da análise regulatória do mercado**. Brasília, 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

Os medicamentos tópicos são opções terapêuticas convenientes, pois podem representar tratamentos menos invasivos e tóxicos, e, por isso, têm sido alvos de estudos tecnológicos nas últimas décadas. Contudo, ainda há pequena oferta de medicamentos tópicos, em especial antimicóticos dermatológicos e antimicrobianos oftálmicos, mesmo existindo elevadas ocorrência e morbidade de doenças infecciosas superficiais. Este cenário pode ser motivado pela falta de conhecimento da composição do mercado e pela falta de padronização regulatória de conceitos farmacêuticos, assim como pelas dificuldades que as características anatômicas e fisiológicas da pele, das unhas e dos olhos impõem ao desenvolvimento da tecnologia farmacêutica para produtos tópicos eficazes. Assim, este trabalho analisou e comparou os medicamentos tópicos antimicóticos dermatológicos e antimicrobianos oftálmicos com registros válidos no Brasil e nos Estados Unidos da América (EUA) através do acesso ao banco de dados DATAVISA, sistema oficial da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e ao *Orange Book*, página oficial da Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos. Além disso, utilizando-se as Farmacopeias do Brasil, dos EUA e da Europa como referências, foram avaliadas as definições farmacêuticas oficiais e foram propostas melhorias dos conceitos brasileiros com análise de impacto regulatório, executada por meio da comparação entre as definições propostas e as formulações e formas farmacêuticas dos registros concedidos de medicamentos glicocorticoides tópicos. Verificou-se que, nos mercados analisados, o Brasil possuiu maior número de registros concedidos, mas os EUA apresentaram produtos registrados com tecnologias mais modernas e insumos farmacêuticos ativos (IFAs) mais avançados. Em ambos os países, a maioria dos produtos foram não-inovadores. Quanto aos antimicóticos dermatológicos registrados nos países, observou-se predomínio de cremes, sendo os imidazóis a principal classe de IFA. O cetoconazol foi o principal ativo no Brasil, enquanto o ciclopirox foi o principal nos EUA. Quanto aos antimicrobianos oftálmicos, as soluções antibacterianas, em especial compostas por fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, dominaram os mercados dos países. Apesar da demanda clínica, os EUA apresentaram apenas uma classe de antimicóticos (polienos) registrada, enquanto no Brasil não foram encontrados registros de antimicóticos oftálmicos. As definições oficiais brasileiras a respeito das formas farmacêuticas divergiam das tendências técnico-científicas internacionais, mas as propostas de melhorias seguiram a maioria dos conceitos aplicados na prática atual para o registro de medicamentos tópicos glicocorticoides, o que indica um impacto regulatório positivo. Portanto, foram evidenciadas a capacidade de melhorias na padronização regulatória, bem como a existência de oportunidades para novos investimentos no desenvolvimento de medicamentos.

Palavras-chaves: Medicamentos tópicos; Registros; Definições regulatórias; Brasil; Mercado internacional.

ABSTRACT

KOLLROSS, Bianca. **Improvement of quality supply of topical drug products through regulatory market analysis**. Brasília, 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2018.

Topical medications are convenient therapeutic options because they may represent less invasive and toxic treatments, thus have been targets of technological studies in recent decades. However, there is still a small supply of topical drug products, especially dermatological antifungals and ophthalmic antimicrobials, even though there are high occurrence and morbidity of superficial infectious diseases. This scenario can be motivated by the lack of knowledge of market composition, lack of regulatory standardization of pharmaceutical concepts, as well as by unfavorable drug physicochemical properties to physiological protective mechanisms of skin, nails and eyes. Therefore, this study analyzed and compared the topical antifungal dermatological and antimicrobial ophthalmic drugs with registries valid in Brazil and the United States (US) through access to the database DATAVISA, official system of the Brazilian Health Surveillance Agency, and to Orange Book, official website of the US Food and Drug Administration. In addition, using Pharmacopeias from Brazil, US and Europe as references, were evaluated the official pharmaceutical definitions and were proposed improvements for the Brazilian concepts with regulatory impact analysis, performed through the comparison of the proposed definitions and the formulations and dosage forms of topical glucocorticoid drug products. It was verified that, in the markets analyzed, Brazil has registered greater number of drug products than the US, but the latter comprised more products with novel technologies and drugs. Generic products dominated both markets. Regarding to dermatological antifungals, in both countries was observed that cream was the predominant dosage form and imidazoles were the major substance group. Ketoconazole was the lead active substance in Brazil and ciclopirox was the lead drug in the US. Regarding to ophthalmic antimicrobials, in both countries products registered as solutions of antibacterials, especially fluoroquinolones and aminoglycosides, lead the market. Despite the clinical demand, the US had only one group of antimycotics (polyenes) registered, while in Brazil, there was not any ophthalmic antimycotic product marketed. Brazilian official definitions of dosage forms diverged from international scientific and technical tendencies, but the proposals for improvements were consistent with most of the concepts applied in current registration of topical glucocorticoid drug products, indicating a positive regulatory impact. Therefore, the capacity for improvements in regulatory standardization was evidenced, as well as the existence of opportunities for new investments in the development of drug products.

Key-words: Topical drug products; Registration; Regulatory definitions; Brazil; International market.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| FIGURA 1 – DESENHO ESQUEMÁTICO TRANSVERSAL DA EPIDERME E DA DERME..... | 15 |
| FIGURA 2 – ELETROMICROGRAFIA DE BAIXA AMPLIAÇÃO DE EPIDERME HUMANA, DEMONSTRANDO O ESTRATO SUPERIOR ESPINHOSO, ESTRATO GRANULOSO, E PARTE DO ESTRATO CÓRNEO..... | 16 |
| FIGURA 3 – ANATOMIA DA UNHA..... | 17 |
| FIGURA 4 – ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DO OLHO E DAS SUAS BARREIRAS..... | 21 |
| FIGURA 5 – GRUPOS FARMACOLÓGICOS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 43 |
| FIGURA 6 – FORMAS FARMACÊUTICAS DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 47 |
| FIGURA 7 - COMPOSIÇÃO DO MERCADO BRASILEIRO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS ANTIMICROBIANOS REGISTRADOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 48 |
| FIGURA 8 – FORMAS FARMACÊUTICAS REGISTRADAS PARA MEDICAMENTOS TÓPICOS DERMATOLÓGICOS COM GLICOCORTICÓIDES NO BRASIL ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 57 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| TABELA 1 – PRINCIPAIS CATEGORIAS TERAPÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS DERMATOLÓGICOS REGISTRADOS NO BRASIL ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 35 |
| TABELA 2 - COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS MONODROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 37 |
| TABELA 3 - COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS MULTIDROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 38 |
| TABELA 4 – COMPILAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 39 |
| TABELA 5 – FORMAS FARMACÊUTICAS REGISTRADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE CETOCONAZOL E DE CICLOPIROX PRESENTES NOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 40 |
| TABELA 6 - CATEGORIAS TERAPÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS REGISTRADOS NO BRASIL ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 41 |
| TABELA 7 – COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS MONODROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 43 |
| TABELA 8 – COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICRBIANOS OFTÁLMICOS MULTIDROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS..... | 45 |
| TABELA 9 – CORRELAÇÃO ENTRE AS DEFINIÇÕES OFICIAIS DE FORMAS FARMACÊUTICAS NOS ESTADOS UNIDOS, NA EUROPA E NO BRASIL E A RESPECTIVA SUGESTÃO DE MELHORIA DO CONCEITO BRASILEIRO..... | 50 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANDA – *Abbreviated New Drug Application* (medicamentos genéricos)

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CIM – Concentração Inibitória Mínima

DOU – Diário Oficial da União

FDA – *US Food and Drug Administration* (Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos)

IFA – Insumo farmacêutico ativo

NDA – *New Drug Application* (medicamentos novos)

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 12 |
| 2 OBJETIVOS..... | 14 |
| 2.1 OBJETIVO GERAL..... | 14 |
| 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 14 |
| 3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA..... | 15 |
| 3.1 MICOSES SUPERFICIAIS..... | 15 |
| 3.1.1 Pele e seus anexos..... | 15 |
| 3.1.2 Ocorrência e importância das infecções fúngicas..... | 18 |
| 3.1.3 Desafios para medicamentos tópicos dermatológicos..... | 19 |
| 3.2 INFECÇÕES OFTÁLMICAS..... | 20 |
| 3.2.1 Olho..... | 20 |
| 3.2.2 Ocorrência e importância das infecções oculares..... | 22 |
| 3.2.3. Desafios para medicamentos tópicos oftálmicos..... | 23 |
| 3.3. PAPEL DAS AGÊNCIAS REGULADORAS NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS..... | 24 |
| 3.4. DEFINIÇÕES E CONCEITOS FARMACÊUTICOS..... | 26 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS..... | 28 |
| 4.1. MECANISMO PARA O LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS..... | 28 |
| 4.1.1. Medicamentos registrados no Brasil..... | 28 |
| 4.1.2. Medicamentos registrados nos Estados Unidos..... | 29 |
| 4.2. MECANISMO PARA O LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS..... | 30 |
| 4.2.1. Medicamentos registrados no Brasil..... | 30 |
| 4.2.2. Medicamentos registrados nos Estados Unidos..... | 31 |
| 4.3. COMPARAÇÃO ENTRE OS MEDICAMENTOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS..... | 32 |
| 4.4. CATEGORIZAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS E AVALIAÇÃO DO IMPACTO REGULATÓRIO..... | 32 |
| 5 RESULTADOS..... | 34 |
| 5.1 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS DERMATOLÓGICOS – DADOS GERAIS..... | 34 |

| | |
|---|----|
| 5.2 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS | 36 |
| 5.3 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS – DADOS GERAIS | 40 |
| 5.4 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS | 42 |
| 5.5. DEFINIÇÕES DAS FORMAS FARMACÊUTICAS | 48 |
| 5.5.1. Análise dos glicocorticóides tópicos dermatológicos | 57 |
| 6 DISCUSSÃO | 58 |
| 6.1 MEDICAMENTOS REGISTRADOS | 58 |
| 6.2. MERCADOS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS | 59 |
| 6.3 MERCADOS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS ANTIMICROBIANOS | 66 |
| 6.4 DEFINIÇÕES DAS FORMAS FARMACÊUTICAS | 72 |
| 6.4.1. Avaliação do impacto regulatório – Estudo de caso por meio da análise dos glicocorticóides tópicos dermatológicos | 75 |
| 7 CONCLUSÃO | 78 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 79 |

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos tópicos, ou seja, aqueles que apresentam ação no local da administração, apresentam diversas vantagens, podendo ser citadas, por exemplo, a maior adesão do paciente ao tratamento por este apresentar maior facilidade na sua administração (PAI et al., 2015) e menor toxicidade (GUPTA; DAIGLE; FOLEY, 2015) do que outras formas de administração. Entretanto, a oferta de medicamentos para administração tópica ainda é limitada. Em especial, se nota pouco desenvolvimento de medicamentos tópicos antimicóticos dermatológicos (BROWN et al., 2012) e antimicrobianos oftálmicos (IBRAHIM et al., 2009; MULLER; KARA-JOSÉ; CASTRO, 2013), ainda que as doenças fúngicas cutâneas e infecciosas oculares sejam bastante comuns na população global (HAVLICKOVA; CZAIKA; FRIEDRICH, 2008; WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2002a, 2002b) e apresentem alta morbidade (HAY et al., 2014; TEWELDEMEDHIN et al., 2017).

Este cenário pode ser motivado pela falta de conhecimento a respeito da composição do mercado e pela falta de padronização regulatória de conceitos farmacêuticos. No Brasil, as publicações acerca dos registros e alterações pós-registros dos medicamentos ocorrem de forma intermitente e individual no Diário Oficial da União (DOU). Mesmo que se consiga obter algumas informações pontuais sobre um medicamento específico em uma busca na página da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), não é possível extrair um compilado geral dos medicamentos registrados para determinada via de administração. Ademais, também são incompletas e, em alguns momentos, incoerentes as informações acerca das exigências mínimas de qualidade para o produto e a categorização nas diferentes formas farmacêuticas nos compêndios oficiais.

Por conseguinte, as indústrias farmacêuticas não têm um prospecto claro para investimentos e planejamento de novos projetos. Estas circunstâncias são principalmente prejudiciais às formulações tópicas, cujos desenvolvimentos são bastante desafiadores para a tecnologia farmacêutica – ainda que tenham ocorrido avanços nos últimos trinta anos (BARAR et al., 2016; GRATIERI et al., 2013; PRICE et al., 1981). Os principais desafios da terapia tópica são as barreiras à ação do insumo farmacêutico ativo (IFA) propiciadas pela anatomia e fisiologia dos tecidos onde as formulações são administradas, como pele, unhas (GÜNGÖR; ERDAL; AKSU, 2013; KAUR; KAKKAR, 2010) e olhos (FADDA et al., 2016); além das exigências físico-químicas e microbiológicas específicas que as formulações têm que cumprir para garantir a estabilidade do produto, a não irritação do tecido e a liberação do ativo

(MANDAL et al., 2012; WILLIAMS, 2013). Como resultado, há dificuldade na biodisponibilidade da substância ativa e menor chance de se obter eficácia no tratamento (GUPTA et al., 2008).

Por isso, este estudo busca realizar uma compilação e uma análise quali e quantitativa dos produtos tópicos antimicóticos dermatológicos e antimicrobianos oftálmicos registrados no mercado brasileiro, juntamente à avaliação das definições farmacêuticas oficiais aplicadas pela ANVISA, para posterior comparação a cenários internacionais. Desta forma, espera-se auxiliar na determinação de potenciais para investimentos e melhoria farmacêutica com o subsequente aprimoramento da qualidade da oferta de medicamentos tópicos.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Investigar as demandas brasileiras de desenvolvimento farmacêutico e regulatório a partir da análise do registro de algumas classes de medicamentos tópicos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar e compilar os dados a respeito dos medicamentos tópicos antimicóticos dermatológicos e antimicrobianos oftálmicos registrados no Brasil e nos Estados Unidos;
- Complementar as informações dos medicamentos registrados acerca das categorias regulatórias e terapêuticas, classes farmacológicas e químicas dos seus respectivos IFAs;
- Comparar os medicamentos registrados no Brasil e nos Estados Unidos;
- Discutir as características dos medicamentos registrados tendo como referência os aspectos clínicos pertinentes às doenças infecciosas dermatológicas e oftálmicas no Brasil e nos Estados Unidos;
- Constatar as lacunas de investimento no mercado farmacêutico brasileiro que prejudicam a oferta de medicamentos;
- Compilar e comparar as definições das formas farmacêuticas estabelecidas nos compêndios oficiais do Brasil, dos Estados Unidos e da Europa;
- Propor melhorias nas definições brasileiras de formas farmacêuticas;
- Interpretar o impacto regulatório das definições propostas ao compará-las à categorização empregada para o registro real de medicamentos tópicos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 MICOSES SUPERFICIAIS

3.1.1 Pele e seus anexos

A pele é uma das vias de administração tradicionais de medicamentos, tendo em vista que os macedônios e os gregos já aplicavam sobre a pele compostos de prata no tratamento de feridas (EBRAHIMINEZHAD et al., 2016). Este órgão é um dos mais acessíveis do corpo humano, sendo caracterizado por um elevado aporte sanguíneo e por uma elevada área superficial, chegando a cerca de 2 m² nos homens adultos (SHARMA et al., 2011; WILLIAMS, 2013).

A pele pode ser dividida em três camadas principais: hipoderme, derme e epiderme (GROVES et al., 2012), sendo as duas últimas representadas na FIGURA 1.

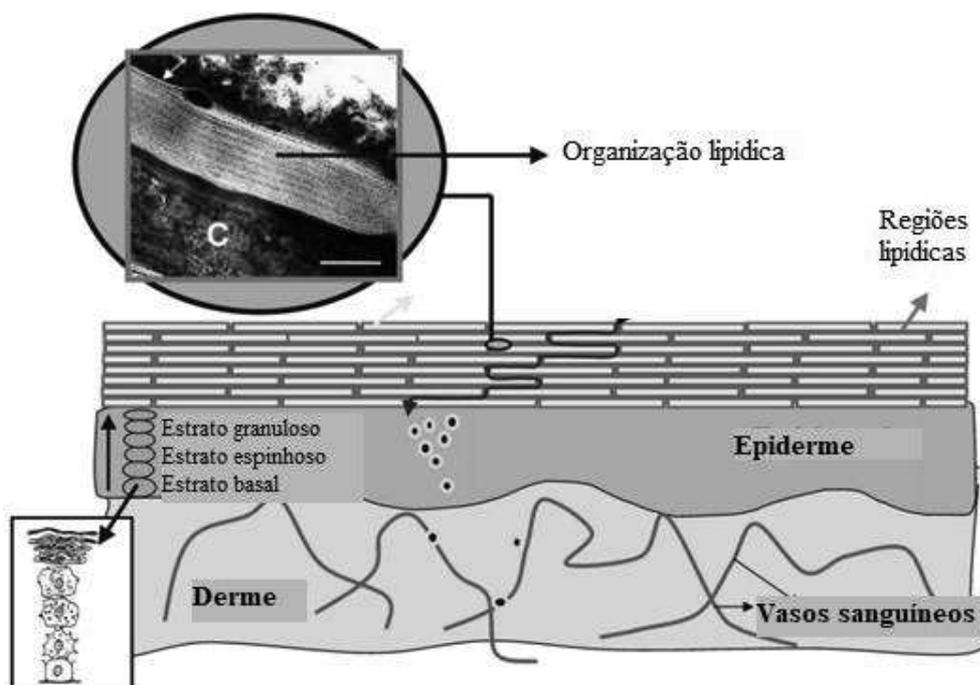


FIGURA 1 – DESENHO ESQUEMÁTICO TRANSVERSAL DA EPIDERMIS E DA DERME.

FONTE: Adaptado de BOUWSTRA et al. (2003).

A camada mais profunda é a hipoderme, a qual também é denominada de tecido gorduroso subcutâneo (KANITAKIS, 2002). A camada intermediária derme é metabolicamente ativa e é formada por uma rede, composta principalmente por elastina e colágeno, a qual é imersa em um gel rico em mucopolissacarídeo. O principal tipo celular é o fibroblasto, mas também estão presentes outros tipos de células associadas ao sistema imune. Há várias estruturas anexas à pele, como glândulas sudoríparas, terminações nervosas e unidades pilossebáceas (folículos pilosos e glândulas sebáceas) (RANG et al., 2016c; WILLIAMS, 2013). Já a epiderme é constituída, por sua vez, por outras quatro camadas: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo (FIGURA 2) (MENON, 2002).

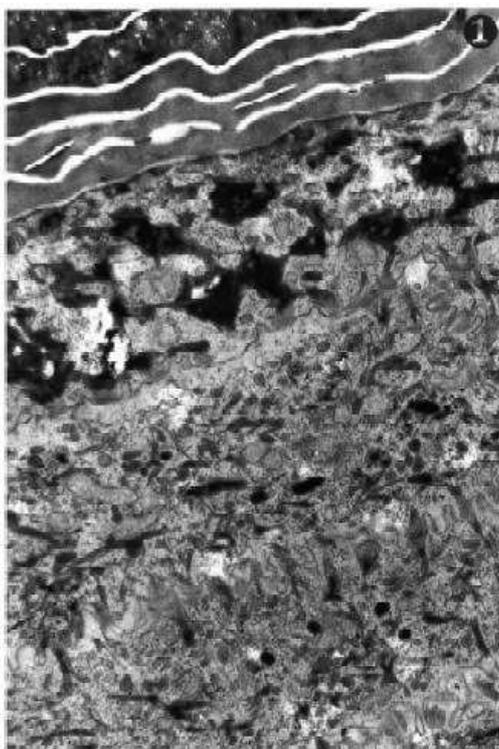


FIGURA 2 – ELETROMICROGRAFIA DE BAIXA AMPLIAÇÃO DE EPIDERME HUMANA, DEMONSTRANDO O ESTRATO SUPERIOR ESPINHOSO, ESTRATO GRANULOSO, E PARTE DO ESTRATO CÓRNEO.

FONTE: Adaptado de MENON et al. (2002).

No estrato basal, há apenas uma camada de células basais (MENON, 2002), sendo que os queratinócitos dividem-se e diferenciam-se à medida que migram para as camadas mais externas (RANG et al., 2016c). A camada espinhosa é abundante em desmossomos e as células

apresentam corpos lamelares ricos em lipídios. Já a camada granulosa apresenta células com elevada produção de queratina e elevada síntese protéica e lipídica. A diferenciação dos granulócitos em corneócitos envolve a secreção ao meio externo dos corpos lamelares (MENON, 2002).

Especificamente a respeito do estrato córneo, este pode ser definido como uma camada queratinizada descamativa, sendo o principal responsável pela função de proteção desempenhada pela pele (BOUWSTRA et al., 2003). Esta porção da epiderme é formada por 10 a 15 camadas de células epidérmicas mortas (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007a) envoltas por uma matriz lipídica, composta por ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres. A matriz lipídica é considerada como uma via de difusão através do estrato córneo para substâncias aplicadas na pele (UCHIYAMA et al., 2016), logo, a composição e a estrutura lipídica do estrato córneo influencia diretamente na sua capacidade de barreira (BOUWSTRA et al., 1996).

Além das glândulas sudoríparas e sebáceas, há também os pelos e as unhas como anexos da pele. Os pelos, constituídos por proteínas fibrosas, são originados nos folículos pilosos, cujos centros germinativos são formados por células matrizes em proliferação ativa (WENNIG, 2000). Já as unhas são compostas por várias porções, podendo ser citadas a dobra ungueal proximal, a matriz ungueal, a lâmina ungueal, o leito ungueal e o hiponíquio (FIGURA 3) (MOOSSAVI; SCHER, 2001).

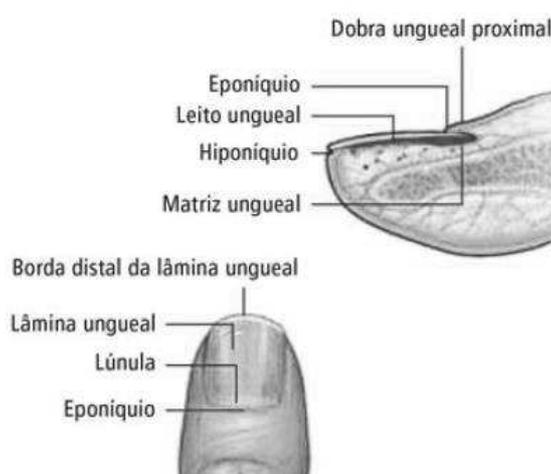


FIGURA 3 – ANATOMIA DA UNHA.
FONTE: YARAK; ARAÚJO (2009).

A dobra ungueal proximal é a continuação da pele dos dedos (superfície dorsal) que se dobra sob si mesma, permanecendo sobre a matriz ungueal (superfície ventral), sendo que

na junção destas superfícies existe o eponíquio, também denominado de cutícula. A matriz ungueal é responsável por formar todo o comprimento da lâmina ungueal através da ação dos seus queratinócitos. A lâmina ungueal é a estrutura retangular, translúcida e relativamente inflexível que recobre a face dorsal da falange distal das mãos e dos pés. O leito ungueal fica abaixo da lâmina e é responsável pela formação de suas camadas mais profundas. O hiponíquio é localizado sob a borda livre da lâmina ungueal e representa a transição do leito ungueal para a epiderme comum dos dedos (JIARAVUTHISAN et al., 2007; YARAK; ARAÚJO, 2009).

3.1.2 Ocorrência e importância das infecções fúngicas

A variedade de espécies de fungos chega a 1,5 milhão (HAWKSWORTH, 2001), mas apenas 300 espécies são infecciosas e conhecidas por serem patogênicas aos seres humanos (TAYLOR; LATHAM; WOOLHOUSE, 2001). Os fungos passaram a ser importantes patógenos humanos no final do século XX, principalmente em hospedeiros imunocomprometidos como consequência de intervenções médicas ou de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (GARCIA-SOLACHE; CASADEVALL, 2010), sobretudo dos bebês prematuros e aumento da expectativa de vida dos idosos (PFALLER; PAPPAS; WINGARD, 2006).

No geral, as infecções fúngicas podem ser categorizadas em invasivas e superficiais. As infecções invasivas podem ocorrer, por exemplo, por penetração do fungo através de feridas na pele ou por meio de inalação de esporos (ROSA et al., 2005), existindo em uma grande variedade de doenças que podem afetar desde o tecido pulmonar até causar meningites (US CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2017). As principais infecções invasivas são a candidíase (LASS-FLORL, 2009), bem como a criptococose e a aspergilose, as quais tem aumentado de importância nos últimos anos (PFALLER; PAPPAS; WINGARD, 2006). Especificamente no Brasil e na América Latina, a paracoccidioidomicose tem elevada prevalência (COLOMBO et al., 2011). As doenças invasivas apresentam alta taxa de mortalidade, chegando a níveis de até 95% da população infectada por aspergilose (BROWN et al., 2012).

Ainda que as micoses superficiais não apresentem risco à vida, estas são bastante comuns e debilitantes, gerando uma alta morbidade. As doenças de pele são a quarta maior causa de anos perdidos por consequências incapacitantes no mundo. Em especial, as infecções tópicas fúngicas se mostraram a quarta doença mais prevalente globalmente (HAY et al., 2014),

afetando cerca de 20-25% da população mundial. As condições de umidade e de calor, assim como o baixo status socioeconômico (HAVLICKOVA; CZAICA; FRIEDRICH, 2008), propiciam uma alta ocorrência de micoses superficiais no Brasil (MEZZARI et al., 2017).

As doenças fúngicas superficiais incluem a infecção e a multiplicação dos fungos em tecidos queratinizados, como a pele, os pelos e as unhas. Podem ser provocadas por leveduras, fungos dermatófitos e fungos filamentosos não dermatófitos (PANACKAL; HALPERN; WATSON, 2009). Algumas doenças recebem denominações específicas, como as dermatofitoses, as quais constituem um grupo de doenças provocadas por dermatófitos e que podem ser classificadas pela porção do corpo afetada, tal como *Tinea capitis* (cabeça), *Tinea corporis* (corpo), *Tinea manus* (mãos) e *Tinea pedis* (pés) (SAHOO; MAHAJAN, 2016). Assim como as onicomicoses, as quais são as infecções da lâmina ungueal e das regiões adjacentes dos dedos (ESPÍRITO-SANTO et al., 2017).

3.1.3 Desafios para medicamentos tópicos dermatológicos

A disponibilidade de tratamentos para as infecções fúngicas superficiais incluem medicamentos tópicos e sistêmicos (HO; CHENG, 2010). Os medicamentos tópicos dermatológicos são aqueles cujo IFA liberado atuará com uma ação local (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007a) e cuja aplicação é destinada a ser feita sobre superfície da pele e anexos cutâneos (ANVISA, 2011), enquanto que os medicamentos sistêmicos incluem, na sua maioria, formulações de uso oral ou intravenoso ou, em menor número, transdérmicos, cuja intenção é a absorção e ação sistêmica. Contudo, os medicamentos de ação sistêmica frequentemente possuem elevada taxa de toxicidade (GLYNN et al., 2015; GUPTA; COOPER, 2008). Até mesmo o cetoconazol oral, que já foi considerado a terapia de primeira escolha para micoses endêmicas sem ameaças de vida (MAERTENS, 2004), não é mais indicado por alguns autores para o tratamento de micoses superficiais devido ao grande número de efeitos adversos (GUPTA; DAIGLE; FOLEY, 2015; PEREIRO FERREIRÓS; GARCÍA-MARTÍNEZ; ALONSO-GONZÁLEZ, 2012), tais como hepatotoxicidade, reações anafiláticas e interferência na síntese de testosterona e cortisol (SMITH, 1990).

Ainda que alguns medicamentos tópicos possam apresentar uma eficácia equivalente (KHOZEIMEH et al., 2010) ou mesmo uma eficácia maior que os medicamentos sistêmicos (PATEL; VORA; DAVE, 1993), o tratamento tópico ainda tem sido reservado apenas para os casos leves a moderados (GUPTA; FOLEY; VERSTEEG, 2017). Entretanto, o ideal seria desenvolver tratamentos antifúngicos tópicos de forma a ampliar a sua utilização para casos

mais graves, tendo em vista que os tratamentos tópicos apresentam diversas vantagens (GUPTA; DAIGLE; FOLEY, 2015)

As vantagens de se utilizar medicamentos tópicos incluem o fato de ser um tratamento conveniente e não-invasivo (PAI et al., 2015); obtém-se acesso direto ao local da doença superficial (LAUTERBACH; MÜLLER-GOYMANN, 2014); evita-se o metabolismo de primeira passagem pelo fígado (efeito comum para os medicamentos administrados oralmente) (BANERJEE et al., 2014); é viável o uso de IFAs que são facilmente degradados na passagem pelo sistema digestivo (YU et al., 2017); o medicamento pode ser removido facilmente em caso de toxicidade (DONNELLY et al., 2012); e é possível, com o devido desenvolvimento farmacotécnico, obter maiores níveis efetivos do IFA no local afetado durante o tratamento de desordens superficiais (MCCLAIN; YENTZER; FELDMAN, 2009).

Entretanto, medicamentos tópicos antimicóticos dermatológicos efetivos são difíceis de se desenvolver devido à pele possuir diversas camadas celulares e meios intercelulares que agem como uma barreira contra a permeabilidade do ativo. Para o tratamento otimizado, o IFA deve passar pela camada do estrato córneo e atingir a epiderme viável (GÜNGÖR; ERDAL; AKSU, 2013), já que os fungos comumente invadem as camadas mais internas da pele para evitar de serem removidos da superfície pela descamação (KAUR; KAKKAR, 2010). As unhas também apresentam diversas barreiras contra a penetração da substância ativa e seus lentos crescimento e renovação propiciam a reinfecção, o que leva a uma baixa taxa de cura de onicomicoses (ROSSO, 2014).

Logo, a formulação de medicamentos tópicos desempenha um papel essencial para obter a liberação e a penetração necessária para garantir a qualidade e a eficácia do produto. Ainda que tenham ocorrido alguns avanços no campo da tecnologia farmacêutica nos últimos anos (ALEXANDER et al., 2012; GÜNGÖR; ERDAL; AKSU, 2013), poucos financiamentos e pesquisas têm focado na micologia médica (BROWN et al., 2012).

3.2 INFECÇÕES OFTÁLMICAS

3.2.1 Olho

O olho humano pode ser dividido em três camadas (FIGURA 4), sendo a mais externa composta pela esclera, conjuntiva e córnea. A esclera é uma camada de tecido conjuntivo forte que recobre praticamente todo o globo e mantém o seu formato. A conjuntiva é uma membrana

transparente mucosa que recobre a parte visível da esclera, bem como a superfície interna das pálpebras (BOYD, 2016; WILLOUGHBY et al., 2010). A córnea é a porção avascular, transparente e côncava anterior do olho, responsável por focar a luz; é formada por cinco camadas (epitélio, camada de Bowman, estroma, membrana de Descemet e endotélio) (DANIELS et al., 2001).

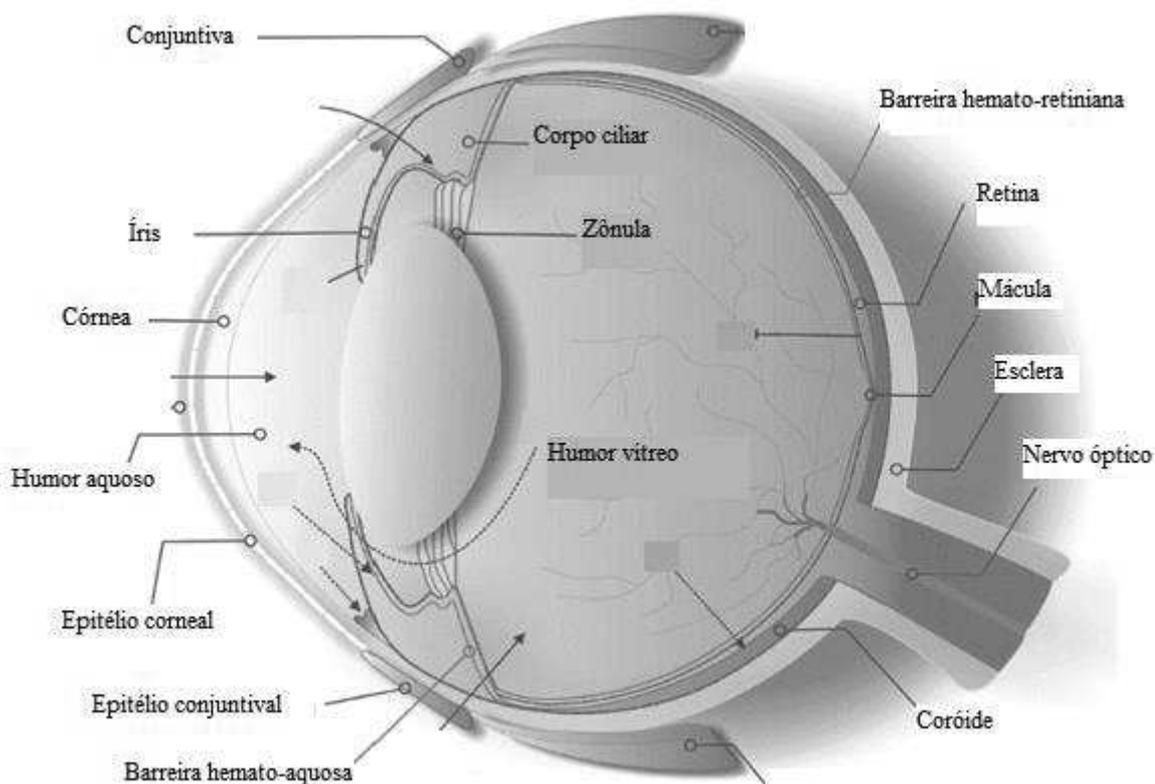


FIGURA 4 – ILUSTRAÇÃO ESQUEMÁTICA DO OLHO E DAS SUAS BARREIRAS.
 FONTE: Adaptado de BARAR; JAVADZADEH; OMIDI (2008).

A camada média (denominada úvea) é formada por coróide, corpo ciliar e íris (WILLOUGHBY et al., 2010). A coróide é a parte posterior da úvea e contém tecido conectivo colagenoso e elástico, células do sistema imune e grande vascularização, sendo responsável principalmente por fornecer oxigênio e nutrientes à retina (NICKLA; WALLMAN, 2010). O corpo ciliar é um anel de tecido que fica posicionado internamente à íris, e que possui na sua base os músculos ciliares, cuja contração altera o formato da lente (cristalino), a qual é ligada aos corpos ciliares pelos ligamentos denominados zônulas (DELAMERE, 2005). A íris é uma camada muscular que controla a dilatação ou contração da pupila (abertura ocular) (BOYD, 2016).

Por fim, a camada interna é a retina, um tecido fotossensível capaz de captar e processar a luz (WILLOUGHBY et al., 2010). A câmara anterior do olho é preenchida pelo humor aquoso e a câmara interna pelo humor vítreo (BOYD, 2016).

As células e os tecidos oculares são especializados para favorecer a função visual. Para tanto, há barreiras celulares nos segmentos anteriores e posteriores do olho que controlam seletivamente a passagem de solutos e fluidos (BARAR et al., 2009). Como exemplos dessas barreiras podem ser citadas a barreira hemato-aquosa, sendo um dos seus componentes a bicamada do epitélio ciliar (DELAMERE, 2005); a barreira hemato-retiniana; o filme lacrimal; as várias camadas constituintes do olho; bem como a renovação e o fluxo constantes dos humores (BARAR; JAVADZADEH; OMIDI, 2008).

3.2.2 Ocorrência e importância das infecções oculares

Infecções e parasitoses oftálmicas podem afetar várias das estruturas anatômicas oculares e podem ser causadas por vírus, bactérias, fungos ou parasitas, incluindo-se protozoários, helmintos ou ectoparasitas. As lesões oftálmicas podem ser resultantes dos danos diretamente causados pelos patógenos infecciosos, indiretamente pelos produtos destes patógenos ou pela resposta imune incitada pela infecção ou parasitismo ectópico (NIMIR; SALIEM; IBRAHIM, 2012).

As doenças infecciosas oftálmicas são uma causa frequente de morbidade no mundo. Um estudo epidemiológico na admissão oftálmica primária de pacientes nos Estados Unidos, realizado entre os anos de 2001 e 2014, demonstrou que a maioria dos diagnósticos eram infecciosos (IFTIKHAR et al., 2017). Além disso, as infecções foram a segunda causa mais comum de doenças oculares em centros de emergência brasileiros, afetando, em sua maioria, a população economicamente ativa (PIERRE FILHO et al., 2010; VICENTE et al., 2016). As infecções oftálmicas, se não tratadas, podem levar à perda de visão e cegueira (TEWELDEMEDHIN et al., 2017). De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a opacidade da córnea, normalmente provocada por doenças infecciosas, são a quarta causa de deficiência visual e cegueira globalmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2002a, 2002b).

Entre as doenças infecciosas oculares mais comuns, podem ser citadas a conjuntivite, que é a inflamação da mucosa conjuntival, assim como as ceratites, que são inflamações da córnea. Também podem ocorrer a blefarite (infecção da margem da pálpebra), endoftalmite

(infecção dentro da câmara ocular envolvendo o humor vítreo) (KOWALSKI; DHALIWAL, 2005) e celulite orbital e pré-septal (infecções dos tecidos da órbita e dos arredores, sendo a órbita a cavidade em que se inserem os olhos) (DONAHUE; KHOURY; KOWALSKI, 1996).

3.2.3. Desafios para medicamentos tópicos oftálmicos

Assim como no uso dos medicamentos dermatológicos, a administração oftálmica de medicamentos também possui dificuldades inerentes. Medicamentos tópicos oftálmicos que sejam efetivos são difíceis de serem desenvolvidos devido às características físico-químicas desfavoráveis dos IFAs normalmente usados, e, principalmente, devido às particularidades anatômicas e fisiológicas do olho.

Os olhos têm uma constante secreção lacrimal e uma rápida drenagem nasolacrimal, as quais, somadas ao movimento das pálpebras, podem “lavar” medicamentos administrados entre 4 a 23 minutos, o que leva a um baixo tempo de residência das soluções oftálmicas (GRATIERI et al., 2011). Ademais, o volume máximo que um olho aberto pode acomodar na sua superfície é de 20 a 30 μ L. As barreiras existentes no olho protegem a estrutura ocular, mas também impedem a efetividade dos IFAs administrados. Desta forma, a biodisponibilidade oftálmica é normalmente baixa (BARAR et al., 2009; FADDA et al., 2016; GUPTA et al., 2008). Por conseguinte, para atingir resultados terapêuticos, é necessária a administração frequente de formulações concentradas (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2016; LABCHAROENWONGS et al., 2012). Ainda, os produtos oftálmicos devem ser estéreis e não-irritantes aos tecidos (MANDAL et al., 2012). Considerando que os conservantes podem ser tóxicos à superfície ocular (LIANG et al., 2011), a estabilidade da formulação pode ser difícil de se obter. A crescente resistência dos organismos responsáveis pelas infecções oculares, em especial frente aos IFAs antibacterianos (MILLER, 2017), é um outro fator que demanda investimentos e pesquisas.

Apesar de terem ocorrido avanços na tecnologia farmacêutica destes produtos, ainda faltam melhorias nas formulações para se alcançar o tratamento ótimo nas doenças infecciosas oftálmicas (BARAR et al., 2016; COATES; HALLS; HU, 2011).

Assim, neste trabalho, foram verificados os produtos tópicos antimicóticos dermatológicos e antimicrobianos oftálmicos registrados no mercado brasileiro para posterior comparação ao mercado estadunidense a fim de determinar os melhores focos de investimento e desenvolvimento.

3.3. PAPEL DAS AGÊNCIAS REGULADORAS NO REGISTRO DE MEDICAMENTOS

Nos Estados Unidos, os medicamentos que demandam regulação para serem disponibilizados à população são avaliados e registrados pela Agência denominada *US Food and Drug Administration* - FDA (Agência de Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos). Os dados dos registros podem ser acessados pelo público em geral na base de dados *Orange Book*, a qual contém a publicação dos medicamentos com avaliações da equivalência terapêutica, identificando produtos registrados com base na sua segurança e eficácia pelo FDA sob o *FD&C Act* (Ato Federal de Alimentos, Medicamentos e Cosméticos) (US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA, 2017).

No Brasil, os medicamentos e demais produtos sujeitos à vigilância sanitária devem ser previamente registrados para serem comercializados, conforme determina o artigo 12 da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1.976 (BRASIL, 1976).

“TÍTULO II - Do Registro

Art. 12 - Nenhum dos produtos de que trata esta Lei, inclusive os importados, poderá ser industrializado, exposto à venda ou entregue ao consumo antes de registrado no Ministério da Saúde.”

A partir da aprovação da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1.999, passou a ser atribuição exclusiva da ANVISA a regularização e a concessão de tal registro, pós-registro e renovação de registro, sendo que estas atribuições não podem ser delegadas às outras esferas da administração pública (BRASIL, 1999).

“Art. 7º Compete à Agência proceder à implementação e à execução do disposto nos incisos II a VII do art. 2º desta Lei, devendo:

[...]

IX - conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação;

[...]

§ 1º A Agência poderá delegar aos Estados, ao Distrito Federal e aos Municípios a execução de atribuições que lhe são próprias, excetuadas as previstas nos incisos I, V, VIII, IX, XV, XVI, XVII, XVIII e XIX deste artigo.”

De modo a controlar os processos administrativo-sanitários referentes aos registros e pós-registros dos medicamentos brasileiros, a ANVISA utiliza uma base de dados interna, denominada DATAVISA, que contém tanto informações administrativas quanto informações técnicas dos medicamentos avaliados e registrados pela ANVISA, como a data de validade do

registro, a empresa detentora do registro, a categoria terapêutica e a categoria regulatória, a formulação, a forma farmacêutica e as vias de administração das diferentes apresentações nas quais o produto estaria disponível para a população. Estes cadastros são pormenorizados nas diferentes apresentações dos medicamentos, que correspondem às várias formas pelas quais um medicamento é comercializado. Estas apresentações contêm o mesmo princípio ativo e forma farmacêutica e são registrados por uma mesma empresa, mas diferenciam entre si em relação a concentrações do ativo, volumes, unidades farmacotécnicas e acessórios. Os dados originalmente tabelados foram complementados em relação à classificação química e categorização farmacológica das substâncias ativas.

Respeitando o princípio de publicidade da Administração Pública, a concessão de registro também é um ato que deve ser publicizado, e assim o é mediante a publicação no DOU, bem como as decisões da ANVISA acerca do deferimento ou indeferimento das alterações pós-registro dos medicamentos. O público em geral e o setor regulado também podem pesquisar pontualmente a respeito de medicamentos por meio da página oficial da ANVISA (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>). Entretanto, a compilação de informações ainda é algo bastante difícil de ser executado, principalmente referente a uma via de administração específica, uma vez que a busca no banco de dados não está estruturada para esta finalidade. Nem mesmo a Lei nº 12.527/2011, referente ao acesso à informação, garantiria a disponibilização desse tipo de dados compilados, tendo em vista que o Decreto nº 7.724/2012 estabelece em seu artigo 13 que “não serão atendidos pedidos de acesso à informação: [...] que exijam trabalhos adicionais de análise, interpretação ou consolidação de dados e informações, ou serviço de produção ou tratamento de dados que não seja de competência do órgão ou entidade” (BRASIL, 2012).

Além de publicizar as concessões e alterações de registro dos produtos, também cabe à Agência padronizar e publicizar os entendimentos a respeito das definições farmacêuticas para permitir a atuação das indústrias e o comércio nacional. A exposição das definições, das padronizações de ensaios de controle de qualidade e dos critérios mínimos de qualidade esperados para as matérias-primas e para os medicamentos são expostos na publicação da Farmacopéia Brasileira, a qual está em sua 5ª Edição (2010) (BRASIL, 2010).

Objetivando melhorar a clareza das definições, houve a publicação em 2011 do Vocabulário Controlado, também redigido pela Agência, que atualizava, padronizava e divulgava os vocabulários utilizados na área de medicamentos. Em especial, notou-se um esforço em aprimorar e padronizar as definições das formas farmacêuticas, mas ainda há falta de clareza para as formas farmacêuticas de uso tópico.

3.4. DEFINIÇÕES E CONCEITOS FARMACÊUTICOS

As formas farmacêuticas podem ser definidas como o estado final de apresentação dos IFAs após operações farmacêuticas (ANVISA, 2011; FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). As formas farmacêuticas servem para possibilitar a administração de substâncias ativas por meio da obtenção de doses exatas, com segurança e conveniência, além da proteção do IFA das adversidades climáticas. Dependendo da forma farmacêutica, pode-se controlar ou retardar a liberação do ativo, além de proporcionar a administração dos IFAs em diferentes locais do organismo (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007b).

Para se optar pela forma farmacêutica mais adequada para cada tratamento proposto, deve-se levar em consideração os dados biofarmacêuticos, incluindo-se os fatores que afetam a absorção do IFA a partir das diferentes vias de administração. Além disso, devem ser consideradas as propriedades físico-químicas vinculadas ao IFA, assim como as características da patologia a ser tratada, tanto referentes à sintomatologia clínica, quanto referentes aos fatores vinculados ao paciente (YORK, 2013).

No caso dos medicamentos a serem administrados topicamente, há uma grande variedade de formas farmacêuticas que podem ser utilizadas para a aplicação de substâncias ativas. Para organizar e classificar essa grande gama de opções, foi proposto categorizar as formulações de acordo com a estrutura da matriz ou, ainda, de acordo com a similaridade da sua aparência (por exemplo, tinta, leite e espuma). Há também uma proposta de classificação clínica, em que são classificadas as categorias de acordo com o efeito em uso, como hidratante, lubrificante e protetor. Outra opção é dividir as categorias em preparações líquidas, semissólidas ou sólidas, cujas matrizes poderiam ser mono, bi, tri ou multifásicas (WOERTZ; SURBER, 2014).

Ainda há a classificação farmacopeica, a qual é intimamente conectada ao uso clínico e tradicionalmente utilizada por pacientes e profissionais da saúde. Na tentativa de aprimoramento dos conceitos farmacopeicos, KATZ (1973) categorizou as preparações compendiais de acordo com a quantidade proporcional de três classes de componentes, sendo estas oleosa, aquosa e pó, bem como os emulsificantes e agentes espessantes que auxiliam na mistura dos constituintes. De modo similar, BUHSE e colaboradores (2005) sugeriram uma classificação das preparações farmacopeicas entre sólidos, líquidos e semissólidos, com subcategorização pelas características de aparência, reologia, termogravimetria, formulação e matriz.

Entretanto, as descrições oficiais brasileiras permanecem imprecisas, fato que prejudica os processos de desenvolvimento e controle dos medicamentos para as indústrias farmacêuticas, bem como dificulta a regulação do mercado e dos produtos pelas autoridades regulatórias. Inclusive, a falta de clareza na formulação das regulamentações é um dos motivos apontados para a falta de adesão dos entes econômicos e a consequente redução na efetividade da regulação da Agência, conforme o Guia de Boas Práticas Regulatórias (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2008). Assim, neste trabalho, foram avaliadas as definições farmacêuticas oficiais aplicadas pela ANVISA para proposição de melhorias.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1. MECANISMO PARA O LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS

4.1.1. Medicamentos registrados no Brasil

A partir do sistema interno da ANVISA, denominado DATAVISA, foram levantados os dados de todas as apresentações de medicamentos sintéticos registrados até 10 de maio de 2016 sob as vias de administração “tópico”, “tópica”, “dérmica (aplicação tópica)”, “transdérmica” e “transdérmico”.

As informações prontamente disponíveis no sistema e descritas em formato planilha foram: descrição da apresentação, forma farmacêutica da apresentação, IFA presente na apresentação, categoria terapêutica do medicamento, categoria regulatória do medicamento (genérico, similar ou novo), via de administração do medicamento, nome do medicamento, número do registro do medicamento, número do processo administrativo-sanitário do medicamento, vencimento do registro do medicamento e razão social da empresa detentora do registro do produto. Vale ressaltar que dados sigilosos e da intimidade das pessoas, físicas e jurídicas, foram resguardados e houve observância à legislação vigente, conforme autorizações obtidas com os gestores das áreas de Tecnologia de Informação, de Avaliação de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos e de Segurança Institucional da ANVISA. Tais autorizações foram cadastradas na Agência sob os expedientes nº 604279171, 604286174 e 604274171, constituintes do processo nº 25351200950201794.

Os dados preliminares foram filtrados para que somente ficassem os medicamentos com registro válido, ou seja, foram apenas mantidos os medicamentos cujas datas de vencimento de registro eram de 05/2016 a 11/2021. Além disso, os processos administrativo-sanitários de medicamentos cadastrados para uso dermatológico, mas que também continham apresentações cadastradas de formas farmacêuticas para outras vias de administração (como comprimidos, xaropes, supositórios, soluções injetáveis, entre outras) foram filtrados para que apenas restassem apresentações de formas farmacêuticas de interesse (como cremes, pomadas, xampus, entre outras). Estes dados foram analisados quanto aos quantitativos das categorias terapêuticas.

Posteriormente, foram separadas as apresentações referentes aos medicamentos classificados sob a categoria terapêutica antimicótica. A respeito destas apresentações, foram complementados os dados em relação à classificação química de todos os IFAs presentes nos registros levantados. Para tanto, foram realizadas buscas exploratórias na literatura e nas bulas de medicamentos registrados no Brasil. Este conhecimento foi inserido manual e individualmente na planilha original por meio de novas colunas para todas as apresentações ainda mantidas na pesquisa.

4.1.2. Medicamentos registrados nos Estados Unidos

Foi acessada a base de dados *Orange Book*, relacionada ao FDA, a qual está disponível através de uma página de acesso público (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Foram buscadas as apresentações dos medicamentos registrados até 10 de maio de 2016 através do campo de busca que permitia o levantamento de medicamentos pela via de administração registrada utilizando-se os termos “*topical*” e “*transdermal*”. Após a tela deste campo de busca, há a opção de filtrar os resultados preliminares dos medicamentos conforme os requisitos de dispensação, isto é, se a venda ocorre sob prescrição médica (RX) ou se a venda é isenta de prescrição médica (OTC – *over-the-counter*), bem como é possível filtrar os medicamentos cuja comercialização havia sido descontinuada (DISCN). No presente caso, objetivando-se manter apenas os medicamentos com registros válidos e comercializados, excluiu-se da busca os medicamentos com a comercialização descontinuada.

Os resultados foram exportados em planilha de Excel® e continham os seguintes detalhes para cada apresentação de medicamento: status de comercialização, IFA presente, nome do medicamento, número de aplicação para solicitação do registro, forma farmacêutica, via de administração, dosagem, código da equivalência terapêutica, se é um medicamento inovador ou se é um medicamento de referência, assim como a empresa detentora do registro e a data de concessão do registro. Os dados dos registros foram complementados em relação às terapêuticas dos medicamentos. Para tanto, foram realizadas buscas exploratórias na literatura e nas bulas de medicamentos registrados nos Estados Unidos.

Posteriormente, foram separadas as apresentações referentes aos medicamentos classificados sob a categoria terapêutica antimicótica. A respeito destas apresentações, foram complementados os dados em relação às categorias regulatórias (novo ou genérico) e classes químicas de todos os IFAs presentes nos registros levantados. Para tanto, foram realizadas

novas buscas exploratórias na literatura e nas bulas de medicamentos registrados nos Estados Unidos. Este conhecimento foi inserido manual e individualmente na planilha original por meio de novas colunas para todas as apresentações ainda mantidas na pesquisa.

4.2. MECANISMO PARA O LEVANTAMENTO DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS

4.2.1. Medicamentos registrados no Brasil

A partir do sistema interno da ANVISA, denominado DATAVISA, foram levantados os dados de todas as apresentações de medicamentos sintéticos registrados até 31 de maio de 2016 sob as vias de administração “oftálmica”, termo padrão do Vocabulário Controlado (2011), e demais termos similares, como “oftalmológica” e “ocular”.

De modo semelhante ao levantamento de medicamentos descrito no item 4.1.1, as informações prontamente disponíveis no sistema e descritas em formato de planilha foram: descrição da apresentação, forma farmacêutica da apresentação, IFA presente na apresentação, categoria terapêutica do medicamento, categoria regulatória do medicamento (genérico, similar ou novo), via de administração do medicamento, nome do medicamento, número do registro do medicamento, número do processo administrativo-sanitário do medicamento, vencimento do registro do medicamento e razão social da empresa detentora do registro do produto. Vale ressaltar que também foram resguardados os dados sigilosos e da intimidade das pessoas, físicas e jurídicas e que houve observância à legislação vigente, conforme autorizações obtidas com os gestores das áreas de Tecnologia de Informação, de Avaliação de Pós-registro de Medicamentos Sintéticos e de Segurança Institucional da ANVISA. Tais autorizações foram cadastradas na Agência sob os expedientes nº 604279171, 604286174 e 604274171, constituintes do processo nº 25351200950201794.

Os dados preliminares foram filtrados para que somente ficassem os medicamentos com registro válido, ou seja, foram apenas mantidos os medicamentos cujas datas de vencimento de registro eram de 05/2016 a 11/2021. Além disso, os processos administrativo-sanitários de medicamentos cadastrados para uso oftálmico, mas que também continham apresentações cadastradas de formas farmacêuticas para outras vias de administração (como comprimidos, xaropes, supositórios, soluções injetáveis, entre outras) foram filtrados para que

apenas restassem apresentações de formas farmacêuticas de interesse (como cremes, pomadas, soluções, entre outras). Estes dados foram analisados quanto aos quantitativos das categorias terapêuticas.

Posteriormente, foram separadas as apresentações referentes aos medicamentos classificados sob a categoria terapêutica antimicrobiana. A respeito destas apresentações, foram complementados os dados em relação à classificação química e à categorização farmacológica de todos os IFAs presentes nos registros levantados. Para tanto, foram realizadas buscas exploratórias na literatura e nas bulas de medicamentos registrados no Brasil. Este conhecimento foi inserido manual e individualmente na planilha original por meio de novas colunas para todas as apresentações ainda mantidas na pesquisa.

4.2.2. Medicamentos registrados nos Estados Unidos

Foi acessada a base de dados *Orange Book*, relacionada ao FDA, a qual está disponível através de uma página de acesso público (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/>). Foram buscadas as apresentações dos medicamentos registrados até 31 de maio de 2016 através do campo de busca que permitia o levantamento de medicamentos pela via de administração registrada utilizando-se o termo “*ophthalmic*”. Após a tela deste campo de busca, há a opção de filtrar os resultados preliminares dos medicamentos conforme os requisitos de dispensação, isto é, se a venda ocorre sob prescrição médica (RX) ou se a venda é isenta de prescrição médica (OTC – *over-the-counter*), bem como é possível filtrar os medicamentos cuja comercialização havia sido descontinuada (DISCN). No presente caso, objetivando-se manter apenas os medicamentos com registros válidos e comercializados, excluiu-se da busca os medicamentos com a comercialização descontinuada.

Os resultados foram exportados em planilha de Excel® e continham os seguintes detalhes para cada apresentação de medicamento: status de comercialização, IFA presente, nome do medicamento, número de aplicação para solicitação do registro, forma farmacêutica, via de administração, dosagem, código da equivalência terapêutica, se é um medicamento inovador ou se é um medicamento de referência, assim como a empresa detentora do registro e a data de concessão do registro. Os dados dos registros foram complementados em relação às terapêuticas dos medicamentos. Para tanto, foram realizadas buscas exploratórias na literatura e nas bulas de medicamentos registrados nos Estados Unidos.

Posteriormente, foram separadas as apresentações referentes aos medicamentos classificados sob a categoria terapêutica antimicrobiana. A respeito destas apresentações, foram complementados os dados em relação às categorias regulatórias (novo ou genérico), classes químicas e classificações farmacológicas de todos os IFAs presentes nos registros levantados. Para tanto, foram realizadas novas buscas exploratórias na literatura e nas bulas de medicamentos registrados nos Estados Unidos. Este conhecimento foi inserido manual e individualmente na planilha original por meio de novas colunas para todas as apresentações ainda mantidas na pesquisa.

4.3. COMPARAÇÃO ENTRE OS MEDICAMENTOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS

As informações a respeito das apresentações registradas nos dois países foram compiladas e comparadas de maneira descritiva em relação às diferenças quali e quantitativas de IFAs e suas classes químicas, classificação farmacológica, categorias regulatórias e formas farmacêuticas dos produtos. A discussão incluiu a correlação entre as características dos medicamentos registrados e os aspectos clínicos relacionados às doenças infecciosas oftálmicas e dermatológicas no Brasil e nos Estados Unidos, sendo que tais informações foram levantadas por meio de pesquisa bibliográfica exploratória.

4.4. CATEGORIZAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS E AVALIAÇÃO DO IMPACTO REGULATÓRIO

As definições das formas farmacêuticas para uso tópico e transdérmico foram levantadas a partir das farmacopeias do Brasil, dos Estados Unidos e da Europa, bem como a partir do guia de Vocabulário Controlado, emitido pela ANVISA. Após análise, foram propostas melhorias nas definições brasileiras.

Também foi verificado o impacto regulatório das definições propostas. Para tanto, buscou-se usar como modelo desta análise uma categoria que apresentasse alta diversidade de formas farmacêuticas e elevada representatividade no mercado brasileiro. Foram empregados os resultados obtidos no levantamento dos medicamentos tópicos dermatológicos registrados

no Brasil, realizado segundo o item 4.1.1. desta seção. Como resultado, a categoria que se enquadrou nestes requisitos foi a dos glicocorticoides.

Destarte, foram compiladas as formas farmacêuticas das apresentações dos medicamentos tópicos dermatológicos glicocorticoides e foram verificadas, através dos dados das bulas e das informações do sistema DATAVISA, as formulações de algumas formas farmacêuticas cujos conceitos tenham sido mais explorados nas melhorias de definições brasileiras. Posteriormente, a partir deste levantamento das formulações, foi verificado se o enquadramento do medicamento em determinada forma farmacêutica na concessão do registro atual estaria de acordo com o enquadramento resultante da aplicação das novas definições propostas para determinada forma farmacêutica. Desta maneira, quanto mais se aproximasse os enquadramentos das formas farmacêuticas dos registros reais aos conceitos propostos, foi considerado que seria menor o impacto regulatório na implementação da nova regulamentação.

5 RESULTADOS

5.1 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS DERMATOLÓGICOS – DADOS GERAIS

Foram identificados 2.963 medicamentos distintos e 14.743 apresentações registradas no Brasil sob as vias de administração tópica e transdérmica. Posteriormente, foram selecionados e mantidos apenas os medicamentos que possuíam a validade de registro cadastrada de 05/2016 a 11/2021, o que limitou a pesquisa a 999 medicamentos distintos e 5.496 apresentações.

Tendo em vista que o foco e as discussões deste trabalho são os medicamentos dermatológicos, foram excluídas as apresentações cujas descrições demonstravam uso bucal (43), nasal (25), odontológico (2), oftálmico (100) ou ocular (1), oral (86), otológico (6), retal (11), vaginal (141), produtos para hemodiálise (2), sendo também excluídas cápsulas (84), colutórios (24), comprimidos (487), drágeas (7), efervescentes (5), elixires (3), granulados (10), injetáveis (176), solução nebulizadora (1), solução inalatória (1), óvulos (2), pastilhas (20), pessários (3), pó para preparações extemporâneas (11), supositórios (1), xaropes (23) e vacinas (1). Das classes terapêuticas, foram excluídos os laxantes (1), antiácidos e antiulcerosos (4), amebicidas, giardícidas e tricomonícidas (2), assim como apresentações em branco cadastradas equivocadamente (13). Após o tratamento dos dados com a remoção das apresentações duplicadas, a contabilização final resultou em 4.180 apresentações.

Ao analisar todas as 82 categorias terapêuticas dos medicamentos, concluiu-se que várias categorias específicas cadastradas no DATAVISA poderiam ser agrupadas em classes de denominações gerais. Na TABELA 1 são apresentadas as dez principais classes de medicamentos registrados, as quais englobam cerca de 80,6% do total do mercado analisado. A classe com maior quantitativo de representantes foi a dos glicocorticoides, com o total de 967 apresentações com registros válidos, equivalente a cerca de 23,1% de todo o mercado analisado.

TABELA 1 – PRINCIPAIS CATEGORIAS TERAPÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS DERMATOLÓGICOS REGISTRADOS NO BRASIL ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Categorias terapêuticas | Apresentações registradas (unidades) |
|--|---|
| Glicocorticoides | |
| Glicocorticóides top. Simp. Exc. Uso oftalm. | 507 |
| Glicocorticóides tópicos - associação medicamentosa | 414 |
| Hormônios corticosteróides | 19 |
| Corticosteróides tópicos | 17 |
| Glicocorticóides sistêmicos | 6 |
| Glicocorticóides sistêmicos-associações medicamentosas | 4 |
| Subtotal | 967 |
| Antimicóticos | |
| Antimicóticos para uso tópico | 441 |
| Antimicótico | 189 |
| Antibiótico (antimicótico) | 27 |
| Antimicóticos sistêmicos | 5 |
| Anti-fúngicos | 2 |
| Subtotal | 664 |
| Antifecciosos | |
| Antifecciosos tópicos-associações medicamentosas | 284 |
| Antifecciosos tópicos | 119 |
| Produtos ginecológicos antifecciosos tópicos simples | 12 |
| Antifecciosos | 13 |
| Antifecciosos tópicos simples | 8 |
| Subtotal | 436 |
| Antiinflamatórios | |
| Antiinflamatórios | 288 |
| Antiinflamatórios antireumáticos | 61 |
| Antiinflamatórios e antireumáticos-assocs medicamentosas | 7 |
| Subtotal | 356 |
| Emolientes, protetores e outros produtos | |
| Outros produtos com ação na pele e mucosas | 166 |
| Emolientes e protetores da pele e mucosas | 152 |
| Subtotal | 318 |
| Antiparasitários | |
| Escabicidas e outros ectoparasiticidas | 136 |
| Antiparasitários | 15 |
| Subtotal | 151 |
| Desmelanizantes | |
| Subtotal | 138 |
| Antiviróticos | |
| Antiviróticos | 82 |
| Antiviróticos (inibe replicação virótica) | 36 |

| | |
|---------------------------|------------|
| Antiretroviral | 7 |
| Subtotal | 125 |
| Produtos anti-acne | |
| Subtotal | 121 |
| Anestésicos | |
| Anestésicos locais | 87 |
| Anestésicos | 4 |
| Subtotal | 91 |

FONTE: A Autora (2018).

O restante do mercado analisado, referente a 19,4% dos medicamentos tópicos e transdérmicos, é pulverizado entre as demais 52 categorias terapêuticas que incluem, por exemplo, antialérgicos, imunomodulares, antivaricosos, antialopécia e analgésicos.

Havia 87 apresentações registradas sob a via de administração transdérmica, o que equivale a cerca de 2,1% dos medicamentos analisados. Estes produtos compunham as categorias terapêuticas de analgésicos narcóticos, anticoncepcionais, antiparkinsonianos, antitabágico, estrógenos associados a outros IFAs exceto andrógenos, estrógenos simples e outros produtos que atuam sobre o sistema nervoso central. Destas apresentações, cerca de 97,7% eram dispositivos de liberação transdérmica, muitas vezes descritas como adesivos transdérmicos. O percentual de 2,3% restante era referente a apresentações na forma farmacêutica gel de um único medicamento para reposição hormonal estrogênica.

Nos Estados Unidos foram detectadas 1.018 apresentações de medicamentos para administração pelas vias tópica e transdérmica.

5.2 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS

A partir do levantamento das categorias terapêuticas dos medicamentos tópicos dermatológicos demonstrado na TABELA 1, pôde-se constatar que a categoria de medicamentos antimicóticos brasileiros somou 664 apresentações, equivalentes a 15,9% do mercado brasileiro verificado no item 5.1 deste trabalho. Estas apresentações continham 26 diferentes IFAs e combinações, os quais foram categorizados em 10 diferentes classes.

Quanto aos Estados Unidos, existiam 106 apresentações registradas, equivalentes a 10,4% do mercado estadunidense verificado no item 5.1 deste trabalho. Estas apresentações continham 20 diferentes IFAs e combinações, os quais foram categorizados em 11 diferentes

classes. Não havia registro de medicamentos antifúngicos dermatológicos transdérmicos em ambos os países.

Medicamentos monodrogas, os quais contêm apenas um IFA em sua composição, compunham a maioria dos mercados brasileiro e estadunidense. O principal IFA isolado registrado no Brasil foi o cetoconazol (22,3%), enquanto o principal IFA dos Estados Unidos foi o ciclopirox (27,4%) (TABELA 2). Vale notar que a categoria de “Outros” incluiu IFAs cujos mecanismos de ação fungicida ou fungistático não foram totalmente elucidados, agentes antimicóticos não específicos ou, ainda, agentes antimicóticos com ação primária antimicrobiana ou anti-helmíntica.

TABELA 2 – COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS MONODROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Classes químicas | Insumos farmacêuticos ativos | Apresentações registradas (unidades) | | | | | | |
|----------------------|------------------------------|--------------------------------------|---------|------|----------------|-------------------|------------------|----------|
| | | Brasil | | | Estados Unidos | | | |
| | | Genérico | Similar | Novo | Subtotal | ANDA ^a | NDA ^a | Subtotal |
| Alilaminas | cloridrato de naftifina | | | | | 1 | 4 | 5 |
| | cloridrato de terbinafina | 36 | 5 | 29 | 70 | 1 | 3 | 4 |
| | terbinafina | | | 4 | 4 | | 1 | 1 |
| Benzilaminas | cloridrato de butenafina | | | 3 | 3 | | 2 | 2 |
| Hidroxipiridinas | ciclopirox | 27 | 28 | 7 | 62 | 24 | 5 | 29 |
| Imidazóis | bifonazol | | | 13 | 13 | | | |
| | cetoconazol | 71 | 74 | 3 | 148 | 6 | 4 | 10 |
| | clotrimazol | 28 | 22 | | 50 | 5 | | 5 |
| | flutrimazol | | | 5 | 5 | | | |
| | luliconazol | | | | | | 1 | 1 |
| | nitrate de econazol | | | | | 4 | 1 | 5 |
| | nitrate de fenticonazol | | | 9 | 9 | | | |
| | nitrate de isoconazol | 19 | 3 | 8 | 30 | | | |
| | nitrate de miconazol | 53 | 57 | 5 | 115 | | | |
| | nitrate de oxiconazol | 6 | 10 | 4 | 20 | 1 | 2 | 3 |
| | nitrate de sertaconazol | | | | | | 1 | 1 |
| | nitrate de sulconazol | | | | | | 2 | 2 |
| Derivados de morfina | cloridrato de amorolfina | 8 | 8 | 7 | 23 | | | |
| Polienos | nistatina | | | | | 14 | | 14 |
| Oxaboróis | tavaborol | | | | | | 1 | 1 |
| Triazóis | efinaconazol | | | | | | 1 | 1 |
| Outros | sulfadiazina de prata | | | | | | 4 | 4 |

| | | | | | | | |
|--------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------|-----------|
| sulfeto de selenio | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | | |
| tiabendazol | 2 | 2 | | | | | |
| TOTAL | 261 | 219 | 105 | 585 | 58 | 33 | 91 |

^aAbbreviated New Drug Application (ANDA – medicamentos genéricos); New Drug Application (NDA – medicamentos novos).

FONTE: A Autora (2018).

Quando analisados os produtos multidrogas, que contêm dois ou mais IFAs, a principal combinação no Brasil foi nistatina e óxido de zinco (7,8%), enquanto nos Estados Unidos a principal combinação foi clotrimazol e betametasona (7,5%) (TABELA 3). Contudo, quando foram avaliadas todas as classes dos ativos de uma maneira global, o grupo mais proeminente foi o dos imidazóis em ambos os países.

TABELA 3 - COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS MULTIDROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Classes químicas | Insumos farmacêuticos ativos | Apresentações registradas (unidades) | | | | | | |
|---|---|--------------------------------------|---------|------|----------------|-------------------|------------------|----------|
| | | Brasil | | | Estados Unidos | | | |
| | | Genérico | Similar | Novo | Subtotal | ANDA ^a | NDA ^a | Subtotal |
| Hidroxiquinolinas + Corticosteróides | clioquinol + fludroxicortida | | 3 | | 3 | | | |
| Imidazóis + Corticosteróides | cetoconazol + dipropionato de betametasona | | 5 | | 5 | | | |
| | clotrimazol + dipropionato de betametasona | | | | | 6 | 2 | 8 |
| | nitrito de isoconazol + valerato de diflucortolona | | | 5 | 5 | | | |
| Imidazóis + Corticosteróides + Aminoglicosídeos | cetoconazol + dipropionato de betametasona + sulfato de neomicina | | 3 | | 3 | | | |
| Imidazóis + Outros | nitrito de miconazol + petrolato branco + óxido de zinco | | | | | | 1 | 1 |
| Polienos + Corticosteróides | nistatina + triancinolona acetonida | | | | | 6 | | 6 |
| Polienos + Outros | nistatina + óxido de zinco | 30 | 22 | | 52 | | | |
| Outros | ácido benzóico + ácido salicílico + iodo metálico | | 2 | | 2 | | | |

| | | | | | | | |
|---|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|----------|-----------|
| ácido fusídico + valerato de betametasona | 4 | | | 4 | | | |
| ácido salicílico + enxofre | | 2 | | 2 | | | |
| ácido undecilênico + propionato de cálcio + hexilresorcinol + undecilenato de zinco | | 1 | | 1 | | | |
| ácido undecilênico + propionato de sódio + hexilresorcinol + undecilenato de sódio + ácido propiônico | | 2 | | 2 | | | |
| TOTAL | 34 | 38 | 7 | 79 | 12 | 3 | 15 |

^aAbbreviated New Drug Application (ANDA – medicamentos genéricos); New Drug Application (NDA – medicamentos novos).

FONTE: A Autora (2018).

Em relação às formas farmacêuticas, a maioria dos medicamentos foram registrados como cremes, seguidos de soluções e xampus, tanto no Brasil, quanto nos Estados Unidos (TABELA 4). As formas farmacêuticas semissólidas dominaram ambos os mercados analisados. Os produtos novos foram a minoria das amostras, chegando a apenas 16,4% do mercado brasileiro e a 34,0% do mercado estadunidense.

TABELA 4 – COMPILAÇÃO DAS FORMAS FARMACÊUTICAS DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Formas farmacêuticas | Apresentações registradas (unidades) | | | | | | |
|----------------------|--------------------------------------|---------|------|-------|-------------------|------------------|-------|
| | Brasil | | | | Estados Unidos | | |
| | Genérico | Similar | Novo | Total | ANDA ^a | NDA ^a | Total |
| Aerossóis | | | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| Cremes | 183 | 108 | 39 | 330 | 31 | 15 | 46 |
| Géis | | | 12 | 12 | 3 | 5 | 8 |
| Loções | 22 | 23 | 4 | 49 | 2 | 2 | 4 |
| Pomadas | 30 | 26 | 4 | 60 | 6 | 1 | 7 |
| Pós | | 9 | 6 | 15 | 5 | | 5 |
| Sabonetes | | 1 | | 1 | | | |
| Soluções | 36 | 37 | 25 | 98 | 11 | 5 | 16 |
| Sprays | | 13 | 18 | 31 | | 1 | 1 |
| Suspensões | | | | | 3 | 1 | 4 |
| Xampus | 24 | 40 | 3 | 67 | 8 | 4 | 12 |

^aAbbreviated New Drug Application (ANDA – medicamentos genéricos); New Drug Application (NDA – medicamentos novos).

FONTE: A Autora (2018).

Considerando que os principais IFAs foram o cetoconazol e o ciclopirox no Brasil e nos Estados Unidos, respectivamente, foram verificadas as formas farmacêuticas disponíveis para a administração específica destas substâncias (TABELA 5).

TABELA 5 – FORMAS FARMACÊUTICAS REGISTRADAS PARA A ADMINISTRAÇÃO DE CETOCONAZOL E DE CICLOPIROX PRESENTES NOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Insumos farmacêuticos ativos | Formas farmacêuticas | Apresentações registradas (unidades) | |
|------------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------|
| | | Brasil | Estados Unidos |
| Cetoconazol | Aerossóis | | 2 |
| | Crems | 84 | 3 |
| | Géis | | 1 |
| | Xampus | 64 | 4 |
| Ciclopirox | Crems | 15 | 6 |
| | Loções | 7 | |
| | Géis | 2 | 4 |
| | Soluções | 38 | 10 |
| | Suspensões | | 4 |
| | Xampus | | 5 |

FONTE: A Autora (2018).

5.3 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS – DADOS GERAIS

A partir da busca por todas as apresentações registradas sob a via de administração oftálmica, foram recuperadas 1.358 apresentações. De forma a obter apenas os registros de medicamentos válidos, foi empregado o mesmo filtro previamente descrito para os medicamentos dermatológicos, ou seja, apenas foram considerados os medicamentos com registro válido de 05/2016 a 11/2021. Como resultado, restaram 736 apresentações.

Entretanto, foram excluídas apresentações referentes a registros indeferidos (4), xarope de carbocisteína (1), comprimidos simples e revestidos de uso oral (5), uso intraocular (3), medicamentos da categoria de dinamizados (3) e específicos (9). Portanto, ao final, restaram 711 apresentações válidas, distribuídas em 24 categorias terapêuticas (TABELA 6). A

categoria com maior quantitativo de apresentações foi a de antiglaucomatosos, sendo equivalentes a 47,3% do mercado analisado.

TABELA 6 - CATEGORIAS TERAPÊUTICAS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS REGISTRADOS NO BRASIL ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Categorias terapêuticas | Apresentações registradas (unidades) |
|--|---|
| Antiglaucomatosos | |
| Subtotal | 336 |
| Antimicrobianos | |
| Anti-infecciosos tópicos para uso oftálmico | 94 |
| Anti-infecciosos tópicos-associações medicamentosas | 10 |
| Antiviróticos | 4 |
| Glicocorticóides tópicos - associação medicamentosa | 4 |
| Aminoglicosídeos | 3 |
| Cloranfenicol e análogos | 1 |
| Antibióticos sistêmicos simples | 1 |
| Glicocorticóides tópico oftalmológico simples | 1 |
| Glicocorticóides sistêmicos-associações medicamentosas | 1 |
| Subtotal | 119 |
| Emolientes, protetores e outros produtos | |
| Outros medicamentos com ação no aparelho visual | 26 |
| Emolientes e protetores oftálmicos | 17 |
| Medicamentos com ação no aparelho visual | 16 |
| Subtotal | 59 |
| Descongestionantes | |
| Descongestionantes oftálmicos | 49 |
| Descongestionantes nasais tópicos | 3 |
| Subtotal | 52 |
| Anti-inflamatórios | |
| Anti-inflamatórios | 39 |
| Anti-inflamatórios antireumáticos | 7 |
| Subtotal | 46 |
| Prostaglandinas | |
| Subtotal | 35 |
| Antialérgicos | |
| Subtotal | 30 |
| Glicocorticóides | |
| Subtotal | 14 |
| Mióticos | |
| Subtotal | 9 |
| Midriáticos | |
| Subtotal | 6 |

| | |
|--|------------|
| Anestésicos | |
| Subtotal | 4 |
| Outros medicamentos antiasmáticos | |
| Subtotal | 1 |
| TOTAL | 711 |

FONTE: A Autora (2018).

Vale ressaltar que a categoria de descongestionantes nasais tópicos foi mantida no agrupamento de “Descongestionantes” porque, após conferência, as apresentações associadas eram de soluções oftalmológicas. Esta divergência de cadastro normalmente ocorre no registro de um medicamento antigo, o qual, inicialmente concedido apenas para soluções nasais, passou a incluir apresentações oftálmicas no decorrer da vida útil do produto. Além disso, algumas categorias terapêuticas inicialmente cadastradas no DATAVISA sob o agrupador “Glicocorticóides” possuíam, na realidade, antibacterianos associados ao anti-inflamatório na sua composição. Considerando que o padrão da Agência teria sido cadastrá-las como categorias terapêuticas de antimicrobianos, estas foram consideradas na contabilização de antimicrobianos oftálmicos.

Nos Estados Unidos foram detectadas 316 apresentações de medicamentos para administração pela via oftálmica.

5.4 LEVANTAMENTO DOS REGISTROS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS

Os medicamentos tópicos antimicrobianos oftálmicos somavam 119 apresentações, equivalentes a 16,7% do mercado oftálmico geral brasileiro. Em comparação, os Estados Unidos possuíam o registro de 94 apresentações de produtos antimicrobianos, equivalentes a 29,7% do mercado oftalmológico. A partir da análise dos IFAs, os medicamentos foram classificados em classes farmacológicas, incluindo antibacterianos, antimicóticos, antivirais e antissépticos, combinados ou não com corticosteróides como anti-inflamatórios (FIGURA 5). O maior grupo foi dos antibacterianos em ambos os países.

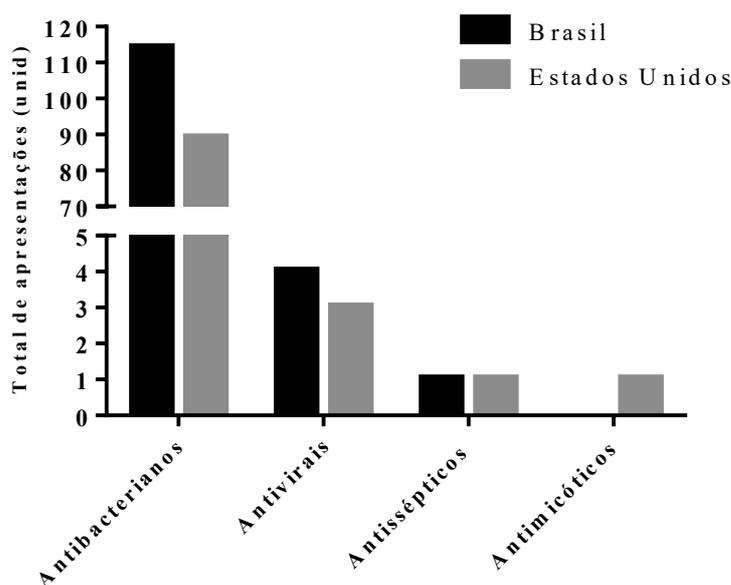


FIGURA 5 – GRUPOS FARMACOLÓGICOS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

Fonte: A Autora (2018).

Considerando medicamentos oftálmicos monodrogas, as fluoroquinolonas representaram o principal grupo em ambos os países, seguidas pelos aminoglicosídeos. Os grupos de anfenicóis, rifamicinas e tetraciclina tiveram pequena representatividade no Brasil e não estavam registrados nos Estados Unidos. O grupo de “Outros” incluiu antissépticos que não apresentavam uma categorização clara (TABELA 7).

TABELA 7 – COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS MONODROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Classes químicas | Insumos farmacêuticos ativos | Apresentações registradas (unidades) | | | | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------------|---------|------|----------------|-------------------|------------------|----------|
| | | Brasil | | | Estados Unidos | | | |
| | | Genérico | Similar | Novo | Subtotal | ANDA ^a | NDA ^a | Subtotal |
| Análogos de 2'-desoxiuridina 5-substituída | trifluridina | | | | | 1 | 1 | 2 |
| Análogos acíclicos de guanossina | aciclovir | 2 | 2 | | 4 | | | |
| | ganciclovir | | | | | 1 | | 1 |
| Aminoglicosídeos | sulfato de gentamicina | | | 2 | 2 | 8 | | 8 |

| | | | | | | | | |
|------------------|------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | tobramicina | 4 | 14 | | 18 | 4 | 2 | 6 |
| Anfenicóis | cloranfenicol | | | 1 | 1 | | | |
| | palmitato de cloranfenicol | | 1 | | 1 | | | |
| Fluoroquinolonas | cloridrato de besifloxacino | | | | | | 1 | 1 |
| | cloridrato de ciprofloxacino | 8 | 6 | | 14 | 6 | 2 | 8 |
| | cloridrato de moxifloxacino | | | | | 3 | 2 | 5 |
| | gatifloxacino | | | 4 | 4 | 2 | 2 | 4 |
| | levofloxacino | | | | | 3 | | 3 |
| | ofloxacino | 22 | 2 | | 24 | 7 | 1 | 8 |
| Macrolídeos | azitromicina | | | | | | 1 | 1 |
| | eritromicina | | | | | 3 | | 3 |
| Peptídeos | bacitracina | | | | | 1 | | 1 |
| Políenos | natamicina | | | | | | 1 | 1 |
| Rifamicinas | rifamicina SV sódica | | 1 | | 1 | | | |
| Sulfonamidas | sulfacetamida sódica | | | | | 5 | | 5 |
| Tetraciclina | cloridrato de tetraciclina | | 1 | | 1 | | | |
| Outros | iodo povidona | | | | | | 1 | 1 |
| | vitelinato de prata | | | 1 | 1 | | | |
| TOTAL | | 36 | 27 | 8 | 71 | 43 | 15 | 58 |

^aAbbreviated New Drug Application (ANDA – medicamentos genéricos); New Drug Application (NDA – medicamentos novos).

Fonte: A Autora (2018).

Na análise dos produtos com dois ou mais IFAs, a principal combinação registrada no Brasil foi fluoroquinolonas com corticosteroides. Nos Estados Unidos, as combinações mais comuns foram aminoglicosídeos com corticosteroides, aminoglicosídeos com polimixinas e corticosteroides, e aminoglicosídeos com polimixinas e peptídeos (TABELA 8).

TABELA 8 – COMPILAÇÃO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICRBIANOS OFTÁLMICOS MULTIDROGAS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

| Classes químicas | Insumos farmacêuticos ativos | Apresentações registradas (unidades) | | | | | | |
|---|--|--------------------------------------|---------|------|----------------|-------------------|------------------|----------|
| | | Brasil | | | Estados Unidos | | | |
| | | Genérico | Similar | Novo | Subtotal | ANDA ^a | NDA ^a | Subtotal |
| Aminoglicosídeos + Corticosteroides | sulfato de gentamicina + acetato de prednisolona | | | | | 2 | | 2 |
| | sulfato de neomicina + fosfato dissódico de dexametasona | | 1 | | 1 | | | |
| | sulfato de neomicina + fluormetolona | | | 1 | 1 | | | |
| | tobramicina + dexametasona | 1 | | | 1 | 1 | 3 | 4 |
| | tobramicina + etabonato de loteprednol | | | 3 | 3 | | 1 | 1 |
| Aminoglicosídeos + Polimixinas | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B | | | 1 | 1 | | | |
| Aminoglicosídeos + Polimixinas + Corticosteroides | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + acetato de prednisolona | | | 2 | 2 | | | |
| | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + dexametasona | | | | | 4 | 2 | 6 |
| | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + hidrocortisona | | | | | 1 | | 1 |
| | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + bacitracina de zinco | | | | | 3 | 1 | 4 |
| Aminoglicosídeos + Polimixinas + Peptídeos | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + gramicidina | | | | | 3 | | 3 |
| Aminoglicosídeos + Polimixinas + Peptídeos + Corticosteroides | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + bacitracina + acetato de hidrocortisona | | | | | 1 | | 1 |

| | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | sulfato de neomicina + sulfato de polimixina B + bacitracina de zinco + hidrocortisona | | | | | 2 | | 2 |
| Fluoroquinolonas + Corticosteroides | cloridrato de ciprofloxacino + dexametasona | 11 | 20 | | 31 | | | |
| | cloridrato de moxifloxacino + fosfato dissódico de dexametasona | | | 1 | 1 | | | |
| | gatifloxacino + acetate de prednisolona | | | 2 | 2 | | | |
| Folato antagonistas + Polimixinas | sulfato de trimetoprim + sulfato de polimixina B | | | | | 3 | 1 | 4 |
| Peptídeos + Polimixinas | bacitracina de zinco + sulfato de polimixina B | | | | | 3 | | 3 |
| Sulfonamidas + Corticosteroides | sulfacetamida sódica + acetato de prednisolona | | | | | 1 | 1 | 2 |
| | sulfacetamida sódica + fosfato de prednisolona sódica | | | | | 2 | | 2 |
| Tetraciclinas + Polimixinas | cloridrato de oxitetraciclina + sulfato de polimixina B | | | 5 | 5 | 1 | | 1 |
| TOTAL | | 12 | 21 | 15 | 48 | 25 | 11 | 36 |

^aAbbreviated New Drug Application (ANDA – medicamentos genéricos); New Drug Application (NDA – medicamentos novos).

Fonte: A Autora (2018).

As soluções foram as formas farmacêuticas mais relevantes para os medicamentos oftálmicos antimicrobianos em ambos os países, seguidas pelas pomadas e suspensões. A forma farmacêutica gel havia sido apenas registrada nos Estados Unidos (FIGURA 6).

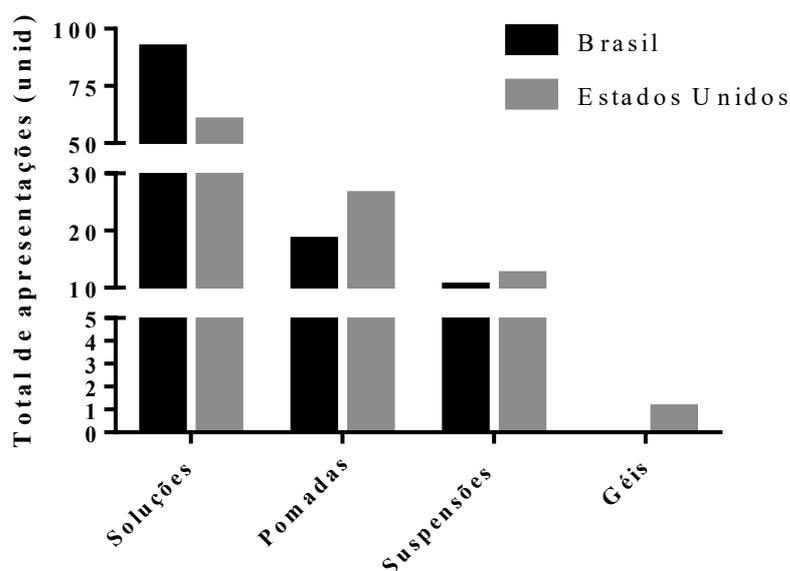


FIGURA 6 – FORMAS FARMACÊUTICAS DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICROBIANOS OFTÁLMICOS REGISTRADOS NO BRASIL E NOS ESTADOS UNIDOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

FONTE: A Autora (2018).

Foi verificado que o mercado brasileiro é constituído em sua maioria por produtos genéricos e similares (80,7%). Este cenário é semelhante ao dos Estados Unidos, em que há mais *Abbreviated New Drug Application* (ANDA - medicamentos genéricos) (72,3%) que *New Drug Application* (NDA – medicamentos novos) (27,7%). Ainda que as indústrias brasileiras sejam as principais detentoras de registros de medicamentos oftálmicos antimicrobianos no mercado brasileiro (72,3%), estas indústrias apenas comercializam produtos similares e genéricos, enquanto as indústrias multinacionais comercializam produtos similares, genéricos e novos (FIGURA 7).

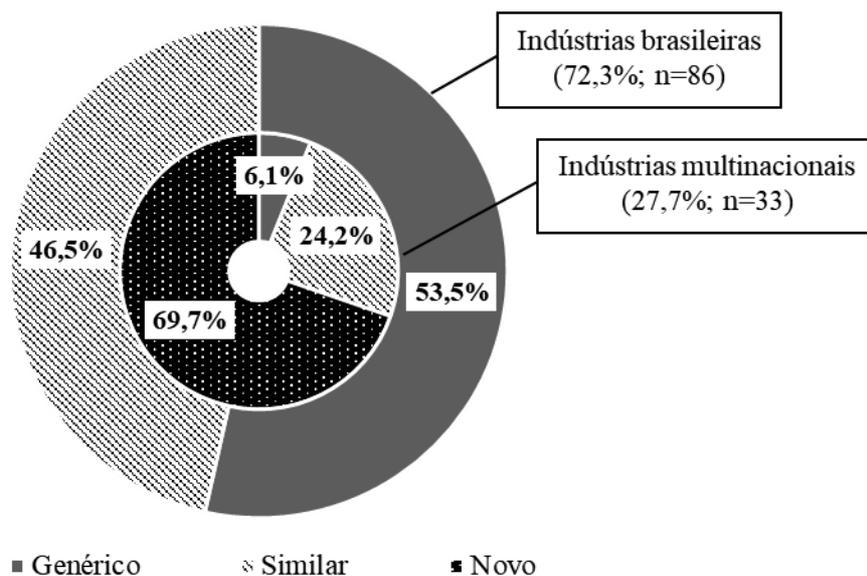


FIGURA 7 - COMPOSIÇÃO DO MERCADO BRASILEIRO DAS APRESENTAÇÕES DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS ANTIMICROBIANOS REGISTRADOS ATÉ 31/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.
FONTE: A Autora (2018).

5.5. DEFINIÇÕES DAS FORMAS FARMACÊUTICAS

Na Farmacopeia Brasileira, diversas definições de formas farmacêuticas para diferentes aplicações e usos estão agrupadas em um único capítulo de Generalidades presente no Volume I do compêndio. Entre as definições descritas, as formas farmacêuticas que tem correlação com aplicação tópica e transdérmica incluem aerossol, creme, dispositivo de liberação transdérmica, emplasto, espuma, gel, loção, pasta, pós, pomada, sabonete, solução, spray, suspensão e xampu (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). No Vocabulário Controlado há definições das formas farmacêuticas agrupadas de acordo com seu estado físico, ou seja, formas farmacêuticas sólidas, líquidas, semi-sólidas e gasosas (ANVISA, 2011).

Já a Farmacopeia dos Estados Unidos estabelece no seu capítulo <3> Medicamentos tópicos e transdérmicos como exemplos (não exaustivos) de formas farmacêuticas os cremes, géis, pomadas, pastas, suspensões, loções, espumas, sprays, aerossóis, soluções e sistemas de liberação transdérmicos. No capítulo <1151> Formas farmacêuticas são descritas as definições destas preparações (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015).

Por último, a Farmacopeia Europeia subdivide as formas farmacêuticas específicas para aplicação tópica em sólidos (pós), líquidos (soluções, emulsões, suspensões, espumas e

xampus) e semissólidos (pomadas, cremes, géis, pastas, cataplasma, emplastos medicamentosos e adesivos cutâneos). Também são descritos em seções separadas os termos de preparações farmacêuticas pressurizadas, como os aerossóis, bem como os adesivos transdérmicos (EUROPEAN PHARMACOPOEIA, 2016).

Na TABELA 9 foram pormenorizadas e discutidas as definições estipuladas pelos compêndios oficiais, seguidas de sugestões de novos conceitos brasileiros.

TABELA 9 – CORRELAÇÃO ENTRE AS DEFINIÇÕES OFICIAIS DE FORMAS FARMACÊUTICAS NOS ESTADOS UNIDOS, NA EUROPA E NO BRASIL E A RESPECTIVA SUGESTÃO DE MELHORIA DO CONCEITO BRASILEIRO.

| FORMAS FARMACÊUTICAS | ESTADOS UNIDOS ^a | EUROPA ^b | BRASIL ^c | CONCEITO SUGERIDO |
|----------------------|--|--|--|--|
| Aerossol | É a forma farmacêutica acondicionada sob pressão e que contém agentes terapêuticos e um propelente que são liberados sob a atuação de um sistema apropriado de válvula. A substância ativa é liberada como uma pluma de finas partículas ou gotículas. | Está incluído na definição de “Preparações farmacêuticas pressurizadas”, as quais são preparações acondicionadas em recipientes especiais sob a pressão de um gás e que contém uma ou mais substâncias ativas. As preparações são liberadas do recipiente após o acionamento da válvula, tanto podendo ocorrer na forma de aerossol (dispersão de partículas sólidas ou líquidas no gás), quanto na forma de um jato líquido ou semissólido como uma espuma. As preparações são normalmente soluções, suspensões ou emulsões intencionadas a serem aplicadas localmente sobre a pele ou mucosa ou, ainda, para inalação. No conceito europeu não estão incluídos os pós aerossóis. | Emulsão aerossol / Pó aerossol / Solução aerossol / Suspensão aerossol Embalado sob pressão contendo um gás propelente e ingredientes terapeuticamente ativos que são liberados após a ativação de um sistema apropriado de válvulas. | Emulsão aerossol / Pó aerossol / Solução aerossol / Suspensão aerossol É a preparação embalada sob pressão de um gás, gerada a partir de um propelente, o qual contém substâncias ativas que são liberados após a ativação de um sistema apropriado de válvulas. Resultam em uma administração de partículas ou gotículas na forma de névoa. A preparação inicial pode ser uma emulsão, solução, suspensão ou pó. |
| Creme | Incluído no conceito de emulsão. A descrição de creme propriamente dito reforça o uso na pele ou nas membranas mucosas, explicitando o fato de ser uma emulsão semissólida água em óleo (A/O) ou óleo em água (O/A). Usualmente contém mais de 20% de água e voláteis e/ou menos de 50% de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como o veículo para a substância ativa. Têm uma | É apresentado como uma categoria de preparação para aplicação cutânea. É uma preparação multifase consistindo em uma fase lipofílica e uma fase aquosa e, devido a esse conceito, os cremes são subdivididos em cremes lipofílicos (A/O) e em cremes hidrofílicos (O/A). Enquanto os cremes lipofílicos comumente contêm agentes emulsificante A/O, como lanolina, ésteres de sorbitano e monoglicerídeos; os cremes | É a forma farmacêutica semissólida que consiste de uma emulsão, formada por uma fase lipofílica e uma fase hidrofílica. Contém um ou mais princípios ativos dissolvidos ou dispersos em uma base apropriada e é utilizada, normalmente, para aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas. | É a forma farmacêutica semissólida multifásica para aplicação externa na pele ou nas membranas mucosas. Consiste de uma emulsão, formada por uma ou mais fases hidrofílicas e uma ou mais fases lipofílicas. A base da emulsão contém no mínimo 20% de água e voláteis e no máximo 50% de ceras, hidrocarbonetos e polietilenoglicóis. Apresenta fluxo de comportamento não newtoniano, plástico, com redução da viscosidade |

| | | | | |
|---|--|---|--|--|
| | consistência leve com boa espalhabilidade e podem ser classificados com laváveis ou não laváveis, refletindo se a fase externa é aquosa e mais facilmente removível do que outro com uma fase externa oleosa. | hidrofílicos contêm agentes emulsificantes como sabões de sódio ou trolamina, ácidos graxos sulfatados, polisorbatos, ácidos graxos polioxis e ésteres de ácidos graxos combinados, se necessário, com agentes emulsificantes A/O. | | no aumento da tensão de cisalhamento. Em geral, será necessária uma tensão de cisalhamento superior a 20 Pa para iniciar o seu fluxo. Um ou mais princípios ativos podem estar dissolvidos ou dispersos. |
| Adesivo/Dispositivo de liberação transdérmica | É descrito dentro do conceito de formas farmacêuticas de “sistemas”. Os sistemas são caracterizados como preparações de substâncias ativas em dispositivos carreadores, comumente contendo suporte adesivo, podendo ser aplicados topicamente ou inseridos em cavidades corporais (como o sistema intrauterino). É frisado que o termo “sistema” não deve ser empregado quando outra forma farmacêutica é mais apropriada, como é o caso de implantes e insertos. De maneira similar, é recomendado que não seja utilizado o termo “adesivo”. Os sistemas de liberação transdérmica são dispostos em contato com a superfície cutânea e objetivam a liberação do ativo na circulação sistêmica. Estes sistemas são projetados para liberação prolongada (acima de 7 dias). | Consiste em uma cobertura externa que suporta a preparação contendo as substâncias ativas. Estas preparações farmacêuticas são flexíveis e variam de tamanho, possuindo a intenção de serem aplicados a partir de uma camada adesiva à pele intacta, de maneira a liberar os ativos na circulação sistêmica através da barreira cutânea. O revestimento externo é uma folha impermeável à substância e à água e a superfície de liberação é coberta por uma camada protetora – “liner”. A porção que contém as substâncias ativas pode ser simples ou multicamadas, sólida ou constituída por uma matriz semissólida, e pode apresentar os seguintes componentes: substâncias ativas, excipientes estabilizantes, solubilizadores ou componentes que modificam a taxa de liberação ou que aumentam a absorção transdérmica. | Adesivo É o sistema destinado a produzir um efeito sistêmico pela difusão do(s) princípio(s) ativo(s) numa velocidade constante por um período de tempo prolongado. | <i>Novo termo:: Dispositivo de liberação transdérmico</i> São suportes carreadores de substâncias ativas cuja aplicação externa ocorre na superfície cutânea, através do contato adesivo, para a liberação do ativo no sistema circulatório com ação sistêmica. |
| Emplasto | Este termo ainda é citado na versão recente do compêndio, mas é citado que este termo não é preferível e não deveria ser usado para nomeação de novos | É uma preparação flexível contendo uma ou mais substâncias mantidas em contato íntimo com a pele de forma a poderem ser absorvidas lentamente, podendo também agir | É a forma farmacêutica semissólida para aplicação externa. Consiste de uma base adesiva contendo um ou mais princípios ativos distribuídos em | É a forma farmacêutica semissólida para aplicação externa na superfície cutânea, com função de suporte, proteção ou oclusão. Consiste de uma base adesiva que pode conter um ou |

| | | | | |
|--------|--|--|---|--|
| | <p>medicamentos. Os emplastos são substâncias semissólidas para aplicação externa, sendo disponibilizado em um material de suporte. Quando empregados por longos períodos, proporcionam suporte, proteção ou oclusão. Os emplastos são constituídos por uma camada adesiva que pode conter substâncias ativas.</p> | <p>como um protetor ou como agente queratolítico. Consiste em uma base adesiva, contendo as substâncias ativas espalhadas como uma camada uniforme sobre um suporte de material sintético ou natural.</p> | <p>uma camada uniforme num suporte apropriado feito de material sintético ou natural. Destinada a manter o princípio ativo em contato com a pele atuando como protetor ou como agente queratolítico.</p> | <p>mais princípios ativos distribuídos num suporte apropriado feito de material sintético ou natural. Nos casos de emplastos medicamentosos, destinam-se a manter o princípio ativo em contato com a pele a fim de se obter ação prolongada no local de aplicação.</p> |
| Espuma | <p>É uma preparação de bolhas de gás distribuídas em um líquido, que contém a substância ativa e excipientes adequados. As espumas medicamentosas podem ser embaladas em recipientes pressurizados ou outros dispositivos de dispensação, os quais irão requerer o uso de força mecânica para a geração da espuma. A espuma é formada no momento da aplicação e pode ser formulada para quebrar rapidamente ou para permanecer como espuma para garantir contato prolongado.</p> | <p>É uma preparação que consiste em grandes volumes de gás disperso em um líquido geralmente contendo um ou mais ingredientes ativos, um surfactante garantindo a sua formação e vários outros excipientes. a espuma é formada no momento da aplicação a partir de um produto líquido em um recipiente pressurizado.</p> | <p>Consiste de um grande volume de gás disperso em um líquido, geralmente contendo uma ou mais substâncias ativas. É formada pela ação de um propelente, podendo haver também outros excipientes.</p> | <p>É uma preparação de um gás disperso em um líquido, geralmente contendo uma ou mais substâncias ativas e outros excipientes. É formada no momento da aplicação através da força mecânica ou da ação de um propelente, podendo ser mantida por períodos prolongados ou quebrada logo após a sua formação.</p> |
| Gel | <p>É um semissólido constituído por suspensões de pequenas partículas inorgânicas ou por moléculas orgânicas interpenetradas por um líquido. Geleias são um tipo de gel que, tipicamente, apresenta um conteúdo maior de água.</p> | <p>Consiste em líquidos gelificados pelo uso de agentes gelificantes apropriados.</p> | <p>É a forma farmacêutica semissólida de um ou mais princípios ativos que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal (um sistema no qual partículas de dimensão coloidal – tipicamente entre 1 nm e 1 µm – são distribuídas uniformemente através do líquido). Um gel pode conter partículas suspensas.</p> | <p>É a forma farmacêutica semissólida constituída por uma fase líquida contínua espessada por uso de agentes gelificantes. A fase líquida pode conter o IFA dissolvido (solução) ou disperso (suspensão ou dispersão coloidal). Apresenta apenas uma fase de transição quando é avaliada a sua curva termogravimétrica.</p> <p><i>Gel hidrofóbico</i> [Manutenção do conceito atual]</p> |

| | | | | |
|-------|---|---|--|--|
| | | | <p>Gel hidrofóbico É o gel que consiste, usualmente, de parafina líquida com polietileno ou óleos gordurosos com sílica coloidal ou sabões de alumínio ou zinco.</p> <p>Gel lipofílico É o gel resultante da preparação obtida pela incorporação de agentes gelificantes — tragacanta, amido, derivados de celulose, polímeros carboxivinílicos e silicatos duplos de magnésio e alumínio à água, glicerol ou propilenoglicol.</p> | <p>Novo termo: <i>Gel hidrofílico</i> [Manutenção do conceito atual]</p> |
| Loção | É citada dentro do termo geral de emulsões, logo, a definição descreve as loções como formas farmacêuticas líquidas emulsionadas cuja aplicação é na superfície da pele. Loções são semelhantes aos cremes, mas acabam sendo mais fluidos e podem ser vertidos de um recipiente e podem ser aplicados em superfícies maiores da pele. Por último, as loções podem conter agentes antimicrobianos como conservantes. | Não há descrição deste termo individualmente, mas são citadas emulsões como formas farmacêuticas líquidas para aplicação cutânea. | É a preparação líquida aquosa ou hidroalcoólica, com viscosidade variável, para aplicação na pele, incluindo o couro cabeludo. Pode ser solução, emulsão ou suspensão contendo um ou mais princípios ativos ou adjuvantes. | É a emulsão líquida para uso externo na pele, contendo mais de 50% de água e voláteis. Apresenta fluxo de comportamento não newtoniano, pseudoplástico, com redução da viscosidade no aumento da tensão de cisalhamento. |
| Pasta | É uma preparação semissólida de consistência rígida e que contém alta concentração de sólidos finamente dispersos. O percentual esperado de pós pela USP é diferente dos conceitos descritos anteriormente, visto que | É uma preparação semissólida para aplicação cutânea contendo grande proporção de sólidos finamente dispersos em uma base. | É a pomada contendo grande quantidade de sólidos em dispersão (pelo menos 25%). Deverão atender as especificações estabelecidas para pomadas. | É uma preparação contendo grande quantidade de sólidos (mínimo de 25%) dispersos em uma base composta por, no máximo, 50% de água e voláteis. |

| | | | | |
|--------|---|---|---|--|
| | estabelecem um percentual de 20-50%. A pasta geralmente não flui na temperatura corporal e, por isso, pode formar camadas protetoras e oclusivas na pele, em membranas mucosas ou na cavidade oral. | | | |
| Pó | É constituído por um ou mais sólidos misturados em um estado finamente dividido. Pode conter uma ou mais substâncias ativas e podem ser usados por si só ou podem ser misturados em um veículo apropriado para administração. Especificamente sobre os pós usados externamente, é descrito que são tipicamente pulverizados sobre a pele ou aplicados em bandagens ou revestimentos. Recomenda-se que estes pós possuam tamanho de partícula de até 150 µm ou menos (tipicamente a faixa de 50 a 100 µm previnem a sensação arenosa na pele que pode irritar a pele lesionada). | É constituído por partículas sólidas, livres e secas, variando de granulometria. Contém uma ou mais substâncias ativas, com ou sem excipientes e pode conter corantes. Pode ser disponibilizado em apresentações de dose única ou doses múltiplas. Por fim, se recomenda que as partículas sejam finas e, se o uso for para feridas abertas ou para pele severamente lesionada, deve ser estéril. | Não há a descrição específica para pós para aplicação tópica. | <i>Novo termo: Pó para aplicação tópica</i> |
| | | | Pó É a forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos secos e com tamanho de partícula reduzido, com ou sem excipientes. | É a forma farmacêutica sólida contendo um ou mais princípios ativos secos, soltos e com tamanho de partícula reduzido para evitar sensação arenosa (sugerem-se tamanhos de partículas próximos a 20 µm), com ou sem excipientes. |
| Pomada | É uma preparação semissólida para aplicação externa na pele ou em membranas mucosas. As substâncias ativas liberadas da pomada podem ter ação local ou absorção sistêmica. Possui menos de 20% de água e voláteis, e mais de 50% de hidrocarbonetos, ceras ou polióis como o veículo. | Uma base de fase única em que os sólidos ou líquidos podem ser dispersos. | É a forma farmacêutica semissólida, para aplicação na pele ou em membranas mucosas, que consiste da solução ou dispersão de um ou mais princípios ativos em baixas proporções em uma base adequada usualmente não aquosa. | É a forma farmacêutica semissólida, para aplicação na pele ou em membranas mucosas, que consiste da solução ou dispersão de um ou mais princípios ativos em baixas proporções em uma base composta por, no máximo, 20% de água e componentes voláteis e por, no mínimo, 50% de ceras, hidrocarbonetos e polietilenoglicóis. As bases adequadas são subcategorizadas em bases |

| | | | | |
|------------------|---|--|--|---|
| | | | | hidrofóbicas, bases de absorção e bases hidrossolúveis. |
| Sabonete e xampu | Preparações sólidas ou líquidas para aplicação tópica na pele ou no couro cabeludo com o subsequente enxague com água. Sabonete e xampu são emulsões, suspensões ou composições tensoativas que prontamente formam emulsões, micelas ou espuma a partir da adição de água seguida de massagem, podendo conter substâncias ativas, as quais combinam a habilidade do veículo em higienizar e desengordurar e a facilidade da aplicação tópica em áreas afetadas, mesmo que amplas. | Sabonete não está incluído nas definições de formas farmacêuticas. O xampu é definido como uma preparação líquida ou, ocasionalmente, semissólida, que é aplicado no couro cabelo com subsequente remoção por enxague com água. Após massagem com água, normalmente forma-se uma espuma. O xampu pode ser emulsão, solução ou suspensão e costuma apresentar agentes tensoativos. Outras características, como a possibilidade de possuir princípios ativos, estão descritas na seção introdutória dos líquidos cutâneos. | Sabonete Forma farmacêutica sólida com forma variável dependendo do molde de obtenção, derivada da ação de uma solução de álcali em gorduras ou óleos de origem animal ou vegetal. Destinado à aplicação na superfície cutânea. Sabonete líquido Solução, contendo um ou mais princípios ativos, para aplicação na superfície cutânea. Xampu Solução ou suspensão, contendo um ou mais princípios ativos, para aplicação na superfície do couro cabeludo. | Sabonete É a forma farmacêutica sólida moldada, derivado de uma reação entre uma solução de base com material lipídico de origem animal ou vegetal, também podendo se apresentar como solução. O uso é externo com aplicação através de massagem na superfície cutânea, na maioria dos casos com formação de espuma. Posteriormente o produto é removido mediante enxague com água. Normalmente destinado à antissepsia ou à higiene, pode conter um ou mais princípios ativos. Xampu Solução, suspensão ou emulsão para uso externo no cabelo e na superfície do couro cabeludo através de massagem, na maioria dos casos com formação de espuma. Posteriormente, o produto é removido mediante enxague com água. Normalmente destinado à antissepsia ou à higiene, pode conter um ou mais princípios ativos. |
| Solução | É a preparação que contém uma ou mais substâncias químicas dissolvidas em um solvente adequado ou mistura de solvente mutuamente miscíveis. | É uma mistura formada por uma fase simples contendo uma ou mais substâncias dissolvidas, ou seja, são substâncias no seu estado molecular dispersas em um solvente ou em solventes miscíveis. | É a forma farmacêutica líquida; límpida e homogênea, que contém um ou mais princípios ativos dissolvidos em um solvente adequado ou numa mistura de solventes miscíveis. | [Manutenção do conceito atual] |

| | | | | |
|-----------|--|---|---|---|
| Spray | É uma forma farmacêutica líquida em solução ou suspensão e cuja administração é realizada através de névoa. Sprays são diferenciados dos aerossóis pelo contêiner não ser pressurizado, isto é, as névoas dos sprays são formadas a partir da compressão de recipientes flexíveis ou do acionamento de bombas que descarregam o conteúdo através de um bocal. | Não apresenta uma definição para a forma farmacêutica spray. | Emulsão spray / solução spray / suspensão spray | Emulsão spray / solução spray / suspensão spray |
| | | | É a preparação administrada na forma de líquido finamente dividido por um jato de ar ou vapor. | É a forma farmacêutica administrada como um líquido finamente dividido por um jato de ar ou vapor. A preparação inicial pode ser uma emulsão, solução ou suspensão. |
| Suspensão | É uma preparação bifásica constituída por partículas sólidas dispersas através da fase líquida. Normalmente contém ingredientes que aumentam a viscosidade e o estado de gel da suspensão ou da flocculação, incluindo, argilas, polióis, surfactantes, açúcares ou polímeros. Também podem ser usados veículos tixotrópicos para contrariar a tendência de sedimentação, mas estes veículos não podem interferir no escoamento e na redispersão das partículas sedimentadas. A fase dispersa e a fase contínua podem ser modificadas para aumentar o controle da taxa de sedimentação. Para suspensões tópicas, é importante que sequem rapidamente após serem aplicadas. | É um sistema disperso contendo partículas sólidas dispersas em um líquido ou semissólido (fase contínua), em que as partículas sólidas são praticamente insolúveis. | É a forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas em um veículo líquido, no qual as partículas não são solúveis. | [Manutenção do conceito atual] |

^aUnited States Pharmacopeia (Farmacopeia dos Estados Unidos), 38ª Edição (2015); ^bEuropean Pharmacopoeia (Farmacopeia Europeia) 8.0 (2016); ^cFarmacopeia Brasileira, 5ª Edição (2010); ANVISA - Vocabulário Controlado (2011).

FONTE: A Autora (2018).

5.5.1. Análise dos glicocorticóides tópicos dermatológicos

Para verificar o quanto as propostas de definições das formas farmacêuticas se aproximavam dos conceitos já empregados na prática do registro de medicamentos pela ANVISA, foram verificadas as apresentações de medicamentos tópicos registrados sob a categoria de glicocorticoides. Conforme FIGURA 8, os cremes representam o maior quantitativo com 468 apresentações (48,4%), seguidos das 362 apresentações de pomadas (37,4%). As soluções, terceira forma farmacêutica mais abundante, eram equivalentes a 57 apresentações registradas (5,9%).

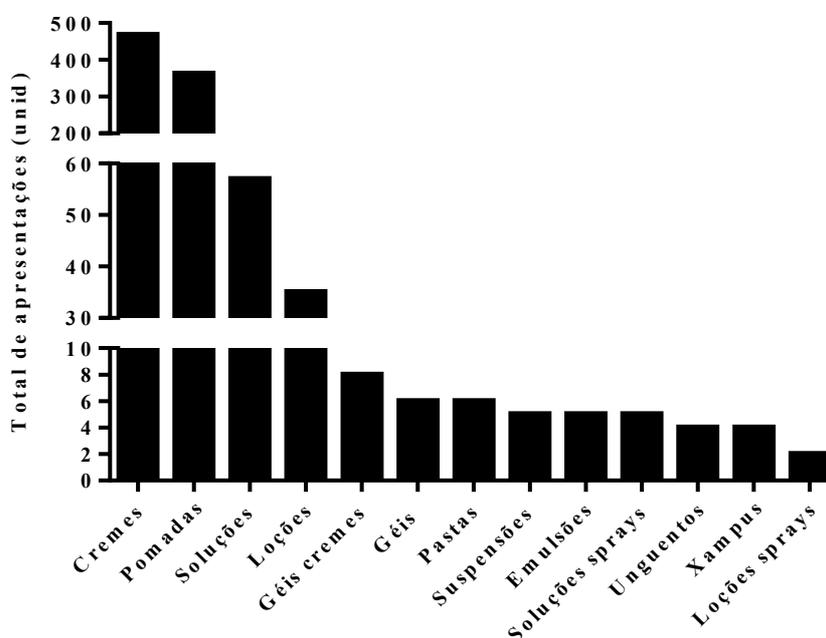


FIGURA 8 – FORMAS FARMACÊUTICAS REGISTRADAS PARA MEDICAMENTOS TÓPICOS DERMATOLÓGICOS COM GLICOCORTICÓIDES NO BRASIL ATÉ 10/05/2016 E QUE MANTINHAM OS REGISTROS VÁLIDOS.

FONTE: A Autora (2018).

De uma maneira geral, as formas farmacêuticas semissólidas, considerando-se cremes, pomadas, géis cremes, géis, pastas e unguentos, foram referentes a cerca de 85,8% das apresentações registradas de medicamentos glicocorticoides.

6 DISCUSSÃO

6.1 MEDICAMENTOS REGISTRADOS

Diante das funções exclusivas da ANVISA como concessora de registros de medicamentos, fica justificado o uso da base de dados interno da ANVISA, denominado DATAVISA, para a busca de informações. Preferiu-se usar a base de dados da ANVISA ao invés do DOU porque eram buscados medicamentos com registros válidos e, a depender da época e da categoria do medicamento - se genérico, similar ou novo, os procedimentos para a publicação da revalidação automática do registro eram diferentes e, algumas vezes, não era estabelecida a publicação no DOU. O DATAVISA também armazena maior quantidade de detalhes por medicamento, já que são publicados no DOU dados bastante limitados a respeito dos produtos. Além disso, mediante procedimentos internos à Agência é possível a compilação de dados por meio da emissão de relatórios do sistema. Portanto, o DATAVISA ainda se mostra como uma das ferramentas mais adequadas para este tipo de levantamento. Todavia, vale ressaltar que, por falta de padronização na maneira de se preencher o cadastro dos medicamentos no sistema DATAVISA no início da atuação da ANVISA, podem ter ocorrido divergências nos cadastros dos medicamentos, as quais podem, em alguns casos, ter limitado a exatidão dos levantamentos de dados realizados.

A validade do registro está relacionada a determinações do parágrafo 1º do artigo 12 da Lei nº 6.360/1.976 (BRASIL, 1976), conforme se segue: “§ 1º - O registro a que se refere este artigo terá validade por 5 (cinco) anos e poderá ser revalidado por períodos iguais e sucessivos, mantido o número do registro inicial.”

Por isso, uma vez concedidos, os registros têm validade de cinco anos – ao menos até a ANVISA definir por ato próprio o prazo para renovação do registro dos medicamentos não superior a dez anos, considerando a natureza do produto e o risco sanitário envolvido na sua utilização, de acordo com o artigo 130 da Lei nº 13.097, de 19 de janeiro de 2015, que altera o artigo 12 da Lei nº 6.360/1.976 (BRASIL, 2015). Conseqüentemente, a empresa deve protocolar a cada cinco anos na Agência a solicitação para revalidação do registro de maneira a manter o seu registro regular, sendo necessário realizar o protocolo com seis meses de antecedência da próxima data de validade, conforme o parágrafo 6º do mesmo artigo 12 da Lei nº 6.360/1.976 (BRASIL, 1976):

“§ 6º - A revalidação do registro deverá ser requerida no primeiro semestre do último ano do quinquênio de validade, considerando-se automaticamente revalidado, independentemente de decisão, se não houver sido esta proferida até a data do término daquela.”

Portanto, as renovações de registros que estavam sendo peticionadas em 05/2016, data corte escolhida, poderiam ser referentes a registros válidos pelos próximos cinco anos e seis meses, considerando a antecipação mínima no peticionamento exigido em lei. Destarte, o período para análise dos registros válidos foi delimitado de 05/2016 a 11/2021. Optou-se por um período de validade de registro futuro para se obter um cenário real e atualizado dos medicamentos disponíveis no mercado, ao invés de uma faixa temporal passada que, inclusive, poderia fornecer informações de medicamentos cujos registros já teriam sido cancelados.

As pesquisas foram conduzidas baseando-se nas vias de administração tópica, transdérmica ou oftálmica para se conduzir a busca de maneira mais abrangente possível a fim de se aumentar as chances de incluir o máximo de medicamentos de interesse, mesmo que se considerasse a exclusão posterior de formas farmacêuticas inadequadas.

Os critérios de análise e de exclusão foram conduzidos sobre as apresentações (ao invés de realiza-los sobre os medicamentos) devido ao fato de um único processo administrativo sanitário, vinculado a um medicamento, poder conter tanto formas farmacêuticas e/ou apresentações de interesse, quanto formas farmacêuticas e/ou apresentações fora do escopo deste trabalho. Por conseguinte, justifica-se o fato de terem sido detectadas e excluídas tantas apresentações incompatíveis com as via de administração analisadas.

6.2. MERCADOS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS ANTIMICÓTICOS DERMATOLÓGICOS

Interessante notar que praticamente todos os medicamentos inicialmente registrados como antimicóticos no Brasil foram mantidos na avaliação final do mercado, ainda que alguns não possuam um mecanismo de ação bem estabelecido como anti-fúngico.

O ativo ácido fusídico, presente em cremes junto do valerato de betametasona, é mais citado como agente antibacteriano no tratamento de infecções por *Staphylococcus aureus* (HENG et al., 2013) e *Clostridium difficile* (NOREN et al., 2006), tendo sido, inclusive, relatados casos de resistência bacteriana. Todavia, o ácido fusídico também parece ter ação antimicótica ao afetar a síntese de proteínas pelos fungos através da interferência nas atividades dos ribossomos (DOMINGUEZ; GOMEZ-LORENZO; MARTÍN, 1999).

O ácido salicílico, presente em preparações junto de componentes descritos como antimicrobianos, é comumente citado por sua relevante função queratolítica (BASHIR et al., 2005). Entretanto, também apresenta função antifúngica, assim como outros derivados do ácido benzoico (AMBORABE et al., 2002), e ação antimicrobiana em bactérias Gram negativas (LI et al., 2015), sendo classificado como antisséptico por algumas revisões (KRAMER; RUDOLPH, 2002).

O iodo apresenta ação antifúngica (KHODABANDEH; ABTAHI, 2006) e, algumas moléculas contendo este elemento, como o iodopovidona, são utilizadas como antissépticas (SOARES, 2001). De maneira semelhante, o ácido propiônico tem ação bactericida e fungicida (HAQUE et al., 2009), podendo ser usado para preservação da silagem de milho (KUNG et al., 2000). O enxofre também demonstra ação antibacteriana, antifúngica e queratolítica (GUPTA; NICOL, 2004).

O tiabendazol é tradicionalmente empregado como anti-helmíntico (RANG et al., 2016a), contudo, este ativo também apresenta ação antifúngica (PEANO et al., 2012), e, por isso, seu uso em pomadas e sabonetes. O IFA hexilresorcinol é similar e apresenta ação anti-helmíntica juntamente com ação antisséptica (CHAUDHURI, 2015).

O único medicamento inicialmente registrado como antifúngico e que foi excluído desta pesquisa foi uma pomada constituída pelos ativos neomicina e bacitracina. Ambos os IFAs são classificados como antibacterianos. O ativo neomicina é um antibacteriano aminoglicosídeo com ação bactericida (RECHT; DOUTHWAITE; PUGLISI, 1999) e, como todos os aminoglicosídeos tradicionais, não tem ação antifúngica (CHANG; TAKEMOTO, 2014). Já a bacitracina é exemplo de antibacteriano da classe dos peptídeos e prejudica a síntese do peptidoglicano de bactérias através do bloqueio da desfosforilação do transportador lipídico, o que interfere na sua regeneração (RANG et al., 2016b).

Quanto à comparação com o mercado dos Estados Unidos, o mercado brasileiro antimicótico dermatológico era composto por um maior número de apresentações. A maior disponibilidade de medicamentos tópicos no Brasil pode ser resultante das diferentes exigências regulatórias entre ANVISA e FDA, as quais são as Agências Regulatórias no Brasil e nos Estados Unidos, responsáveis pelo registro e permissão para comercialização desses produtos. Enquanto a ANVISA requer apenas estudos *in vitro* para o registro de medicamentos tópicos genéricos (SOARES et al., 2015a), o FDA tem guias específicos para a determinação da bioequivalência (BRADDY et al., 2015). Portanto, a entrada de produtos tópicos no mercado brasileiro parece ser facilitada por uma menor regulação.

Considerando os mercados de antimicóticos no geral, incluindo tanto medicamentos monodrogas, quanto os medicamentos multidrogas, os imidazóis formavam o grupo químico com maior quantitativo de IFAs em ambos os países. Os azóis são a maior classe de agentes antifúngicos usados no tratamento de infecções fúngicas patogênicas, sendo ativos contra leveduras e dermatófitos (HO; CHENG, 2010). Além disso, os azóis são relativamente baratos (ZAVREL; ESQUIVEL; WHITE, 2017). Tendo em vista que os imidazóis não são muito ativos contra *Aspergillus* spp (importantes agentes em micoses sistêmicas), eles são indicados para tratar micoses superficiais (PEYTON; GALLAGHER; HASHEMZADEH, 2015).

De forma a compreender e avaliar os motivos para as diferenças observadas nos padrões dos medicamentos registrados, foram buscados na literatura levantamentos a respeito da ocorrência de micoses superficiais e seus agentes etiológicos no Brasil e nos Estados Unidos.

No Brasil, em um estudo realizado no Estado do Rio Grande do Sul, foi demonstrado que o local anatômico mais afetado foi a pele glabra, sendo que 60,2% das infecções eram causadas por fungos filamentosos (principalmente por *Trichophyton rubrum* - 18,6%) e 39,8% por leveduras (SILVA-ROCHA; AZEVEDO; CHAVES, 2017). No Estado de Goiás, *Candida* spp foram os principais agentes etiológicos (56,7%), seguidos de dermatófitos (28,3%), principalmente *Trichophyton* spp, e fungos não-dermatófitos (15%) (SOUZA; PAULA; SOUTO, 2014). No Estado de São Paulo, alguns estudos demonstraram que o diagnóstico mais comum foi de onicomicose (62,26%), sendo as unhas dos pés os locais anatômicos mais afetados; os dermatófitos foram os isolados mais comuns (23,6%-29%), principalmente *T. rubrum*; enquanto as leveduras variaram de 2,1% a 16,2%, sendo a principal espécie *Candida albicans* (CHIACCHIO et al., 2014; WILLE; ARANTES; SILVA, 2009). No Estado de Minas Gerais, as unhas dos pés também foram os locais anatômicos mais afetados, sendo que 79,27% dos isolados eram leveduras, principalmente *Candida parapsilosis* (40,24%), 17,07% eram dermatófitos, principalmente *T. rubrum* (10,98%), e 1,22% eram fungos filamentosos não-dermatófitos (COSTA-ORLANDI et al., 2012). No Estado do Rio Grande do Sul, os pés (regiões plantar e interdigitais) foram os órgãos mais afetados, sendo que os dermatófitos foram os isolados mais comuns (65,7%), principalmente *T. rubrum*, seguidos de *Candida* spp (20%), principalmente *Candida albicans*; cerca de 14,3% eram infecções combinadas (POLO; GRAZZIOTIN, 2011).

Nos Estados Unidos, um estudo englobando amostras obtidas dos Estados de Alabama, California, Colorado, Georgia, Illinois, Louisiana, Maryland, Michigan, Minnesota, New Jersey, North Carolina, Ohio, Oregon, Rhode Island, Virginia e Wisconsin, demonstrou que o diagnóstico mais comum foi de onicomicose (50,3%). Os isolados predominantes foram de

dermatófitos (52,1-97,7%, dependendo da região corporal afetada), principalmente *T. rubrum* ou *Trichophyton tonsurans*; a espécie *Candida albicans* também foi comumente isolada (2,3-47,9%, dependendo da região corporal afetada); os fungos não dermatófitos (11,1%) estavam presentes apenas em onicomicoses (KEMNA; ELEWSKI, 1996). Em outro estudo, que analisou amostras dos Estados de Alabama, California, Florida, Illinois, Michigan, Missouri, New York, Ohio, Pennsylvania, Tennessee, e Texas, foi constatado que as unhas dos pés foram os locais anatômicos mais afetados; os dermatófitos foram os agentes predominantes, principalmente *T. rubrum* (32,0-86,6%, dependendo da região corporal afetada e do ano); *Trichophyton tonsurans* foi o mais comum em *Tinea capitis* (89,3-95,8%); e *Candida albicans* foi o agente mais comum nas onicomicoses dos dedos mãos (47,9-53,5%) (FOSTER; GHANNOUM; ELEWSKI, 2004).

Portanto, é possível constatar que as onicomicoses constituíram a maioria das infecções fúngicas no Brasil e nos Estados Unidos. Observou-se que os dermatófitos foram os principais agentes etiológicos em ambos os países, especialmente *Trichophyton rubrum*. *Candida* spp também se mostraram como importantes isolados em micoses, sendo mais comuns na epidemiologia brasileira. A maior ocorrência de candidíase no Brasil pode estar relacionada ao baixo status socioeconômico da população, assim como foi observado que crianças de baixo poder econômico nos Estados Unidos eram desproporcionalmente afetadas por *Candida* spp (PANACKAL; HALPERN; WATSON, 2009). A correlação do poder econômico com o aumento de infecções provocadas por leveduras pode estar vinculada, por exemplo, à desnutrição, a qual prejudica o sistema imunológico (RYTTER et al., 2014); por sua vez, pacientes imunossuprimidos tem índices maiores de candidíase (GUARNER, 2017).

Ao considerar os aspectos clínicos relacionados às micoses superficiais nos países, pode-se concluir que a classe dos imidazóis é adequada para tratar as micoses predominantes. Provavelmente por este motivo é que os imidazóis foram a classe mais prescrita por médicos no tratamento de infecções cutâneas fúngicas nos Estados Unidos entre os anos de 1995 e 2004 (PANACKAL; HALPERN; WATSON, 2009).

Os principais IFAs diferiram entre os países, já que o IFA predominante no Brasil era o cetoconazol, enquanto nos Estados Unidos era o ciclopirox.

O cetoconazol é um imidazol que pode ser classificado como um azol de segunda geração (LATTIF; SWINDELL, 2010). Nos Estados Unidos, o primeiro registro de um medicamento tópico contendo cetoconazol foi concedido em 31 de dezembro de 1985, e era relacionado a um creme, cuja fabricação está descontinuada. O cetoconazol possui amplo espectro de ação (SMITH, 1990), sendo indicado para todas as micoses superficiais e dermatite

seborreica (DIAS et al., 2013). A potência do cetoconazol não é a maior nos testes de susceptibilidade aos antifúngicos. Contra *T. rubrum*, o dermatófito mais comum presente no Brasil e nos Estados Unidos, o cetoconazol demonstrou uma faixa de concentração inibitória mínima (CIM) maior que a terbinafina, uma alilamina. O mesmo resultado foi verificado no teste de susceptibilidade conduzido com fungos não dermatófitos (TAMURA et al., 2014). A baixa taxa de resposta e a frequente recorrência nas infecções fúngicas, assim como a toxicidade relacionada à terapia com o cetoconazol, levaram os pesquisadores a desenvolver novos derivados azólicos, como os triazóis (MAERTENS, 2004).

Em relação ao ciclopirox, o primeiro registro nos Estados Unidos foi concedido em 30 de dezembro de 1980 e era relativo a um creme comercializado até os dias atuais. Até junho de 2014, o esmalte de ciclopirox 8% era o único tratamento tópico para onicomicoses nos Estados Unidos (ROSSO, 2014). O ciclopirox é utilizado na forma de ácido livre ou sal olamina, mas ambas as formas apresentam efeito antifúngico similar e são cadastrados pelo FDA como “ciclopirox”. O ciclopirox apresenta um amplo espectro de atividade antifúngica (dermatófitos e leveduras), atividade antibacteriana (bactérias Gram-positivas e Gram-negativas) e propriedades anti-inflamatórias (GUPTA; PLOTT, 2004). Experiências clínicas indicam que ciclopirox olamina é superior ao clotrimazol, assim como existe evidência de boa penetração ungueal (SMITH, 1990), a qual pode ser aprimorada por meio de formulações contendo Eudragit RLPO, como formador de filme, e enzima endopeptidase, como promovedor de permeação (KHATTAB; SAMIA, 2017). Baseado nos testes de susceptibilidade *in vitro*, leveduras demonstraram ser mais sensíveis ao ciclopirox do que ao cetoconazol, assim como a maioria dos dermatófitos, incluindo *T. rubrum* (GUPTA; KOHLI, 2003).

Quanto às diferentes classes de IFAs, não existem medicamentos antimicóticos registrados no Brasil contendo triazóis ou oxaboróis para uso tópico. No mercado dos Estados Unidos, os IFAs efinaconazol e tavaborol, registrados pelo FDA em 06/06/2014 e 07/07/2014, são os representantes das classes dos triazóis e oxaboróis, respectivamente. Estas substâncias ativas apresentam um amplo espectro de atividade antifúngica contra leveduras, dermatófitos e fungos filamentosos não dermatófitos, com uma baixa CIM nos testes de susceptibilidade (GUPTA; DAIGLE, 2014; SAUNDERS et al., 2017). Eles são indicados para tratar onicomicoses, apresentando uma baixa afinidade pela queratina e uma boa penetração na placa ungueal durante a aplicação tópica (GUPTA; PAQUET, 2014; ROSSO, 2014; SHARMA; SHARMA, 2015). Os triazóis possuem uma alta eficácia contra muitas linhagens e um perfil de segurança melhor quando comparados aos imidazóis (PEYTON; GALLAGHER; HASHEMZADEH, 2015) e podem ser uma importante alternativa no tratamento de infecções

fúngicas se a resistência dos dermatófitos aos azóis continuar a evoluir (TOSTI, 2013). Além disso, o efinaconazol tem se mostrado efetivo no tratamento de pacientes complexos, como os pacientes com diabetes, para os quais não seriam inicialmente indicados tratamentos tópicos (GUPTA; CERNEA, 2016).

Nos Estados Unidos não havia registro de medicamentos tópicos contendo IFAs das classes de hidroxiquinolinas (clioquinol) e derivados de morfolina (cloridrato de amorolfina). O clioquinol, usado como um antiparasitário nas décadas de 1950 e 1970, foi retirado do mercado devido à sua alta toxicidade, permanecendo o seu uso exclusivamente como antifúngico tópico. O clioquinol age contra *Candida* spp e dermatófitos, mas com altas CIM (PIPI et al., 2017), o que pode representar resistência anti-fúngica ou que o clioquinol não é um IFA potente.

No Brasil, os IFAs cloridrato de amorolfina e ciclopirox são registrados como esmaltes para o tratamento de infecções fúngicas. A amorolfina começou a ser usada como antifúngico recentemente (ARREAZA et al., 2006) e, além do Brasil, tem sido comercializada na Europa (GUPTA; FOLEY; VERSTEEG, 2017). Analisando as indicações de uso descritas na bula do produto contendo o cloridrato de amorolfina, o princípio ativo apresenta um amplo espectro de ação antifúngica contra dermatófitos, leveduras, fungos dimórficos, entre outros. Entretanto, as bactérias não se mostram susceptíveis à amorolfina (com exceção de *Actinomyces* e *Propionibacterium acnes*). Em contraste, o ciclopirox tem ação antifúngica, antibacteriana e anti-inflamatória (GUPTA; PLOTT, 2004). Portanto, a ausência do registro de produtos contendo cloridrato de amorolfina nos Estados Unidos pode ser resultado da preferência pelo registro de substâncias multifuncionais, como o ciclopirox. Esta preferência também explicaria o fato de os Estados Unidos não terem registrado produtos contendo mais de três ativos, tendo em vista que os IFAs registrados já providenciariam um tratamento amplificado.

Os imidazóis luliconazol e sertaconazol foram apenas registrados nos Estados Unidos e representaram uma evolução no tratamento de infecções fúngicas. O sertaconazol reduziu em maior escala os sintomas de *Tinea corporis* em comparação com o clotrimazol (SHIVAMURTHY et al., 2014). No tratamento de onicomicoses, o luliconazol tem demonstrado eficácia (WIEDERHOLD et al., 2014) e a sua administração única diária melhora a adesão ao tratamento (GUPTA; DAIGLE, 2016).

A diversidade de formas farmacêuticas foi equivalente entre o Brasil e os Estados Unidos, já que há dez variedades registradas em cada país. Em ambos os países houve predominância de cremes como forma farmacêutica. A opção por preparações semissólidas para tratamentos dermatológicos resultam do bom tempo de residência no local de aplicação que

essas formulações oferecem, além de serem geralmente bem aceitos pelos pacientes (WILLIAMS, 2013). Soluções e xampus foram a segunda e a terceira principais formas farmacêuticas registradas, respectivamente. As soluções incluíram produtos aplicados sobre a pele e esmaltes aplicados sobre as unhas, sendo que a grande quantidade de esmaltes registrados é compatível com o tratamento de onicomicoses e sua alta ocorrência nas populações estudadas. No Brasil, não havia suspensões tópicas antimicóticas registradas, exceto quando comercializadas como sprays. Nos Estados Unidos, não havia sabonetes registrados como antimicóticos tópicos. Os aerossóis disponíveis também diferem entre os mercados, pois no Brasil o aerossol é uma solução, enquanto nos Estados Unidos o aerossol dispensa uma espuma. A espuma é usada para administrar econazol 1% e apresenta vantagens como a administração única diária e uma aparência estética agradável (GUPTA; FOLEY; VERSTEEG, 2017), ainda que não exista evidência da superioridade da ação das espumas sobre outras formas farmacêuticas (ZHAO; JONES; BROWN, 2010).

Também foram analisadas as formas farmacêuticas registradas especificamente para a administração do cetoconazol e ciclopirox, os quais foram os principais IFAs no Brasil e nos Estados Unidos, respectivamente. Os Estados Unidos apresentaram maior variedade de formas farmacêuticas que o Brasil, ainda que possuísse menor quantitativo de apresentações para ambas as substâncias. Ressalta-se que, ainda que o cetoconazol seja o principal princípio ativo do mercado brasileiro estudado, havia apenas duas formas farmacêuticas registradas (creme e xampu), demonstrando que a grande quantidade de produtos registrados no Brasil não garante a acessibilidade a produtos inovadores e diversificados.

O mercado brasileiro de medicamentos sintéticos é composto por três categorias regulatórias: novos, similares e genéricos. As últimas duas categorias são registradas como “cópias” dos medicamentos inovadores e, para serem aprovadas pela ANVISA, precisam seguir normativas sanitárias específicas. Nos Estados Unidos, as categorias equivalentes são denominadas *Abbreviated Drug Application* (ANDA – medicamentos genéricos) e *New Drug Application* (NDA – medicamentos novos). Mesmo com estas diferenças, a quantidade de medicamentos novos nos Estados Unidos (34,0%), ainda que em menor quantitativo que os genéricos, foi mais representativo que os produtos novos presentes no mercado brasileiro (16,9%). No Brasil, apenas as formas farmacêuticas de creme, loção, pomada, solução e xampu tinham representantes nas três categorias de comercialização (genéricos, similares e novos). Nota-se também que o Brasil possui mais IFAs classificados sob a categoria “Outros”, demonstrando que vários antifúngicos registrados apresentam um mecanismo de ação desconhecido ou não-específico.

Este compilado do mercado brasileiro foi comparado ao mercado estadunidense devido à sua significância e facilidade de acesso à informação, mas, naturalmente, no mundo há outros produtos antimicóticos já comercializados com tecnologias inovadoras, as quais ainda não foram registradas nos mercados analisados. Alguns exemplos incluem um esmalte de ciclopirox cuja base é hidroxipropil quitosana hidrossolúvel (Onytec[®]) (MONTI et al., 2014) e uma formulação lipossomal de econazol (Pevaryl[®] creme e genéricos) (BACHHAV et al., 2011). Logo, ainda há espaço para o desenvolvimento de produtos antimicóticos com melhor eficácia e tecnologia mais avançada.

6.3 MERCADOS DOS MEDICAMENTOS TÓPICOS OFTÁLMICOS ANTIMICROBIANOS

A ANVISA registrou um maior número de medicamentos tópicos oftálmicos antimicrobianos do que o FDA; todavia, foi verificada uma maior variedade de produtos nos Estados Unidos. Enquanto nos Estados Unidos existem 30 IFAs e combinações categorizadas em 17 classes, no Brasil existem 21 IFAs e combinações categorizadas em 12 classes.

Nas Diretrizes Resumidas para Práticas Padrões de Referência para o Tratamento de Doenças da Córnea/externas publicadas pela Academia Americana de Oftalmologia, há uma série de precauções no uso de corticosteroides como adjuvante na terapia de infecções oculares. Em geral, os corticosteroides, se indicados, devem ser prescritos na menor frequência e potência disponíveis. A terapia a longo prazo com corticosteroides deve ser evitada ou reduzida e, em alguns casos, até eliminada antes do início da administração de antimicrobianos. Reavaliações do paciente devem ser conduzidas rotineiramente para monitorar efeitos adversos, como a Síndrome da ceratomalácia (*corneal melting*), formação de catarata e aumento da pressão intraocular (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2016), especialmente no uso de dexametasona (SHEPPARD; COMSTOCK; CAVET, 2016). Vale notar que muitos medicamentos registrados possuem corticosteroides na sua composição, provavelmente objetivando uma melhor adesão do paciente ao tratamento com um esquema terapêutico mais simples e econômico.

A combinação com maior número de registros no Brasil, composta por fluoroquinolonas e corticosteroides, não tem um único representante registrado nos Estados Unidos. Frise-se que, quando fluoroquinolonas são combinadas com corticosteroides, o período máximo de tratamento recomendado é reduzido em comparação com a administração de fluoroquinolonas isoladas, possivelmente devido aos riscos elevados de efeitos adversos no

tratamento prolongado com corticosteroides. Outra desvantagem de combinação com corticosteroides é a limitação da ação antimicrobiana. Por exemplo, um medicamento monodroga contendo apenas cloridrato de ciprofloxacino é indicado para o tratamento de infecções causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, mas o produto multidroga contendo corticosteroide não tem essa indicação, de acordo com as bulas dos medicamentos. Considerando que *P. aeruginosa* é um importante agente etiológico em infecções oculares dos Estados Unidos, produtos combinados não são úteis na prática clínica do país. Além disso, os Estados Unidos possuem um histórico de maior resistência às fluoroquinolonas (ASBELL et al., 2015) do que a resistência observada no Brasil (VOLA et al., 2013), fato que pode levar à necessidade de um período mais prolongado de tratamento antimicrobiano. Portanto, a prática clínica estadunidense dissociou o uso de fluoroquinolonas da presença de corticosteroides, explicando o padrão de registro dos medicamentos. A maior presença de fluoroquinolonas combinadas com corticosteroides no Brasil pode ser resultante de diferentes padrões de resistência antimicrobiana e/ou da priorização em economizar no custo do tratamento por comercializar um produto mais completo pelo valor de um produto antimicrobiano simples (CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED, 2017).

Um dos aspectos mais marcantes neste levantamento de dados foi a grande ausência de diversos IFAs no mercado brasileiro, como os análogos de 2'-desoxiuridina 5-substituída, macrolídeos, peptídeos, polienos, sulfonamidas e folato antagonistas, sejam isolados, sejam combinados, mesmo existindo demanda para estes produtos. O Brasil também apresentou menos opções de gerações mais recentes de fluoroquinolonas do que os Estados Unidos. Enquanto o Brasil tinha o registro de cloridrato de ciprofloxacino e ofloxacino (segunda geração de fluoroquinolonas), gatifloxacino e moxifloxacino (quarta geração de fluoroquinolonas), os Estados Unidos tinham o registro de todos os anteriores e, ainda, do levofloxacino (terceira geração de fluoroquinolonas) e do cloridrato de besifloxacino (quarta geração de fluoroquinolonas).

Nos Estados Unidos, a bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias mais comuns que afetam o olho, em especial a conjuntiva. Ademais, a bactéria Gram-negativa *P. aeruginosa* foi reportada como sendo o principal agente relacionado a ceratites (MILLER, 2017). No Brasil, as ceratites microbianas são predominantemente relacionadas a bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* (UESUGUI et al., 2002) ou *Staphylococcus coagulase-negativas* (YU; HÖFLING-LIMA; FURTADO, 2016), como *Staphylococcus epidermidis* (IBRAHIM et al., 2011). Relacionado às conjuntivites, outros importantes agentes são as bactérias *Haemophilus* spp (SILVA et al., 2012), além da já

mencionada espécie bacteriana *Staphylococcus aureus* (UESUGUI et al., 2002). Mesmo com algumas diferenças nos agentes etiológicos nos países, as bactérias são organismos bastante relevantes presentes nas infecções oculares, tanto bactérias Gram-positivas, quanto Gram-negativas. Por isso, a rotina clínica requer IFAs antibacterianos com amplo espectro. A fim de se tratar a ceratite bacteriana, as Diretrizes para Práticas Padrões publicadas pela Academia Americana de Oftalmologia recomendam o uso de fluoroquinolonas para a maioria das terapias com antibióticos contra microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos, e até mesmo quando o agente não é identificado ou quando muitos agentes estão associados à condição (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2016).

As fluoroquinolonas constituíram a principal classe de IFA em medicamentos monodrogas no Brasil e nos Estados Unidos. A primeira quinolona comercializada foi o ácido nalidíxico (LESHER et al., 1962), sendo o norfloxacino, uma substância 6-fluorada, a primeira fluoroquinolona mais similar aos IFAs mais modernos (APPELBAUM; HUNTER, 2000). Inicialmente, as quinolonas eram especialmente ativas contra as bactérias Gram-negativas, mas a evolução das moléculas de fluoroquinolonas e as suas novas gerações aumentaram o espectro de ação destas substâncias, tornando-as potentes também contra bactérias Gram-positivas (BLONDEAU et al., 2000; HAAS et al., 2010). Tem sido relatado que *Staphylococcus* spp estão envolvidos em todos os tipos de infecções oftálmicas no mundo (TEWELDEMEDHIN et al., 2017), com reconhecidos casos de resistência a antibióticos. Tais linhagens resistentes exibiram uma taxa de susceptibilidade acima de 80% quanto testadas contra fluoroquinolonas de quarta geração (VOLA et al., 2013).

Os aminoglicosídeos foram o segundo maior grupo registrado como medicamentos monodrogas em ambos os países. Esta classe apresenta um espectro de ação similar ao espectro das fluoroquinolonas, já que são principalmente efetivos contra bactérias Gram-negativas, especialmente *P. aeruginosa* (KIRST; MARINELLI, 2014), mas os aminoglicosídeos tem menor eficácia contra linhagens Gram-positivas (VOLA et al., 2013). Considerando a alta presença de *P. aeruginosa* isolada de ceratites nos Estados Unidos, foi compatível que houvesse maior quantidade de produtos contendo aminoglicosídeos (simples e combinados) do que no Brasil. Os aminoglicosídeos, tais como tobramicina ou gentamicina, são recomendados para o tratamento de ceratite bacteriana quando o organismo não é identificado ou quando diversos tipos de organismos estão relacionados à condição (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2016). Desta forma, eles são uma boa opção para o tratamento empírico.

Apesar da eficácia de todas as classes antibacterianas descritas, algumas linhagens estão desenvolvendo resistências contra fluoroquinolonas (JHANJI et al., 2007), então, ainda existe a necessidade de desenvolvimento de novos IFAs (AGGEN et al., 2010).

As classes antivirais de análogos de 2'-desoxiuridina 5-substituída e análogos acíclicos de guanosina tem poucos representantes registrados nos dois países: no Brasil, apenas quatro apresentações de pomadas de aciclovir estavam disponíveis; nos Estados Unidos, uma apresentação de ganciclovir gel e duas apresentações de trifluridina solução estavam disponíveis. Todos esses medicamentos são indicados para o tratamento tópico de ceratites causadas pelo vírus herpes simplex, de acordo com as suas bulas. Ganciclovir gel também tem apresentado uma eficácia no tratamento de endotelite corneal por citomegalovírus (KOIZUMI et al., 2016). Contudo, a conjuntivite e a ceratoconjuntivite virais são provocadas, em sua maioria, por adenovírus (62% a 80,3%), enquanto o vírus herpes simplex apresenta baixa ocorrência (2,3% a 4,8%). Inclusive, os adenovírus parecem ser agentes etiológicos mais comuns que bactérias nas ceratoconjuntivites como um todo (SAMBURSKY; FRAM; COHEN, 2007; UCHIO et al., 2000; WOODLAND et al., 1992). Portanto, o mercado oftálmico antiviral pode parecer não correlacionado ao aspecto clínico. Esta situação não é exclusiva aos mercados brasileiro e estadunidense, pois os esforços acadêmicos também têm priorizado o desenvolvimento de tratamento de infecções pelos vírus herpes (SKEVAKI et al., 2011). Não obstante, as morbidades dessas doenças devem ser consideradas. As conjuntivites adenovirais são infecções autolimitadas que podem ser curadas em três semanas (JHANJI et al., 2015), enquanto os vírus herpes simplex oftálmicos podem provocar cegueira (LIESEGANG et al., 1989) e apresentam uma tendência a recorrência e cronicidade (TRAN et al., 2016). Este cenário pode explicar o foco das indústrias farmacêuticas em investir em tratamentos de infecções mais graves causadas pelo vírus herpes simplex. Além disso, os diagnósticos de infecções virais, tanto clínico quanto laboratorial, são complexos e levam a vários diagnósticos equivocados como conjuntivite bacteriana (BRIEN et al., 2009; SHARMA, 2012). Na realidade, em vários casos, existe uma infecção secundária bacteriana à infecção adenoviral oftálmica (WOODLAND et al., 1992). Geralmente medicamentos antibacterianos são presumivelmente prescritos (BRIEN et al., 2009) ou são indicados corticosteroides tópicos para o alívio sintomático (AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY, 2016; SKEVAKI et al., 2011) – inclusive, estas práticas subsidiam a abundância de tais medicações nos mercados analisados. Apesar destas colocações, IFAs para tratar infecções oculares adenovirais podem ser uma necessidade de saúde não satisfeita pelas indústrias.

As ceratites fúngicas são bem menos comuns que as ceratites bacterianas, mas representam uma das infecções oculares com pior prognóstico. Desde 2006 uma mudança nos agentes etiológicos foi notada: inicialmente causada por leveduras, os fungos filamentosos passaram a ser mais comumente isolados (ONG et al., 2016). Nos Estados Unidos, entre os isolados não-bacterianos, a recuperação de fungos filamentosos, por exemplo, *Curvularia* spp (HO et al., 2016) é mais comum que a de leveduras (MILLER, 2017). Em geral, os fungos filamentosos mais comuns são *Fusarium* spp e *Aspergillus* spp, enquanto as leveduras mais comuns em infecções oculares são *Candida* spp (THOMAS; KALIAMURTHY, 2013). No Brasil, *Fusarium* spp são os principais agentes etiológicos (IBRAHIM et al., 2009, 2011), em especial a espécie *Fusarium solani* (YU; HÖFLING-LIMA; FURTADO, 2016). O tratamento recomendado para ceratite depende da extensão da doença, mas, para lesões superficiais, o tratamento tópico inclui azóis, anfotericina B, natamicina e caspofungina (fluconazol ou anfotericina B são especialmente recomendados contra leveduras, enquanto a natamicina é recomendada contra hifas) (KALKANCI; OZDEK, 2011; THOMAS; KALIAMURTHY, 2013). Entretanto, apenas uma suspensão oftálmica de natamicina foi registrada nos Estados Unidos pelo FDA. Não há medicamentos oftálmicos antimicóticos registrados no mercado brasileiro no período analisado, mesmo que exista a demanda de saúde.

De acordo com dados epidemiológicos brasileiros coletados em centros de referência no Estado de São Paulo entre os anos de 2000 e 2004, 66 casos de ceratite fúngica foram confirmados por análise microbiológica. Entre os tratamentos conduzidos, a evisceração foi realizada em 15,2%, a transposição da aba conjuntival em 10,6% e a ceratoplastia penetrante em 39,4% dos pacientes. Mesmo após a primeira ceratoplastia penetrante, 57,7% dos pacientes apresentaram recorrência da ceratite fúngica ou passaram por novas cirurgias, incluindo a evisceração. Estes dados confirmam a alta morbidade das doenças fúngicas, as quais são uma importante causa de perda de visão relacionada à córnea. A baixa disponibilidade de agentes antimicóticos é um dos motivos apontados para este cenário alarmante (IBRAHIM et al., 2009).

Ainda que a gestão do mercado farmacêutico seja uma área bastante complexa, sugere-se que sejam instituídas pelo Ministério da Saúde Parcerias para o Desenvolvimento Produtivo entre instituições públicas brasileiras e instituições privadas farmacêuticas no exterior, de modo a favorecer os registros de medicamentos antimicóticos oftálmicos no mercado nacional produzidos pelos laboratórios farmacêuticos oficiais.

Em relação às formas farmacêuticas, a maioria dos medicamentos oftálmicos foram registrados como soluções, o que é compatível com as características da via de administração oftálmica. Soluções normalmente apresentam uma formulação simples, a qual é fácil de

produzir e esterilizar, além de serem bem aceitas pelos pacientes, já que causam menor desconforto do que a aplicação de formas farmacêuticas semissólidas (FADDA et al., 2016). Todavia, soluções são facilmente drenadas para fora da região ocular, enquanto as formas farmacêuticas semissólidas podem providenciar um maior tempo de permanência, ampliando a liberação do IFA (LABCHAROENWONGS et al., 2012). Outra vantagem das pomadas, por exemplo, é a diversificação para a administração de substâncias lipofílicas (HAZARIKA; SINGH, 2015). A forma farmacêutica gel foi apenas registrada nos Estados Unidos, sendo empregada no medicamento oftálmico antiviral mais recentemente registrado pelo FDA. Os géis representam uma evolução das formulações oftálmicas, visto que é possível obter uma liberação estendida e ainda incorporar compostos hidrofílicos, tal como uma solução (RANCH et al., 2017). Além disso, os géis são mais atraentes e confortáveis aos pacientes que as pomadas (KAUFMAN; HAW, 2012). Não obstante, ainda há necessidade de melhoria em termos de biodisponibilidade, bem como de liberação e ação controlada e estendida. A fim de atingir estes objetivos, vários estudos têm sido conduzidos para o desenvolvimento de soluções gelificantes *in situ* (GUPTA et al., 2008), nanosuspensões (ALI et al., 2011) ou lipossomas para liberação oftálmica (SHIMAZAWA et al., 2017). Apesar destes dados na literatura que demonstram a superioridade das formulações inovadoras, o presente levantamento de dados do mercado revela que nenhum destes esforços chegaram a ser comercializados.

A maioria das medicações nos dois países eram não-inovadoras. Em comparação com os Estados Unidos, o Brasil apresentou menor proporção de medicamentos novos registrados. Considerando apenas o mercado brasileiro, as indústrias brasileiras eram detentoras da maioria dos registros dos medicamentos, porém, tais registros eram apenas relativos a medicamentos similares e genéricos. De forma surpreendente, todos os registros dos medicamentos novos eram detidos por indústrias multinacionais. No Brasil, nos anos de 2015 e 2016, os medicamentos novos apresentaram o maior faturamento entre todas as categorias de medicamentos, mesmo com uma menor quantidade comercializada em relação aos medicamentos genéricos e similares (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2017a, 2017b). O elevado valor agregado aos medicamentos novos subsidia um excelente incentivo para que as indústrias brasileiras se interessem pelo seu desenvolvimento e registro.

6.4 DEFINIÇÕES DAS FORMAS FARMACÊUTICAS

De acordo com as definições mais antigas, os medicamentos eram considerados como produtos farmacêuticos, tecnicamente obtidos ou preparados, com finalidade paliativa, profilática, curativa ou diagnóstica (BRASIL, 1973). Na descrição atual presente na Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, foi inserida a exigência de estes produtos conterem um ou mais IFAs e outras substâncias (FARMACOPEIA BRASILEIRA, 2010). Ainda que se considere que o conceito de medicamentos poderia ser aprimorado para “produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, que contém um ou mais insumos farmacêuticos ativos, podendo conter ou não excipientes, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico”, a atualização da Farmacopeia Brasileira representou uma tendência da ANVISA em aprimorar as definições oficiais tornando-as mais técnicas e completas.

Outros entendimentos passíveis de melhoria dizem respeito às formas farmacêuticas. Apesar do esforço de diversos pesquisadores em padronizar as categorias de formas farmacêuticas, é evidente que ainda não se obteve uma classificação específica, completa e baseada em caracterização físico-química das preparações. Além disso, foi possível notar nas análises de mercado descritas anteriormente que há diferenças nos conceitos das formas farmacêuticas entre as agências reguladoras, fato que também leva a diferentes concessões de registro.

As definições brasileiras das formas farmacêuticas farmacopeicas, em comparação com os demais compêndios farmacêuticos oficiais, costumam se mostrar demasiado resumidas. Portanto, sugeriu-se na TABELA 10 melhorias com a inclusão de detalhamentos técnicos científicos para as definições brasileiras. As principais mudanças sugeridas foram referentes às formas farmacêuticas de loções, cremes, pomadas, pastas, géis e pós.

Primeiramente, o conceito brasileiro que permite que suspensões e soluções sejam classificadas como loções é errôneo e deve ser modificado. Sugere-se que o conceito brasileiro passe a considerar como loções apenas preparações com matrizes emulsionadas. Esta ideia está em conformidade com as diretrizes da Farmacopeia dos Estados Unidos e dados de literatura (BUHSE et al., 2005; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015). Inclusive, discute-se que algumas soluções são classificadas como loções apenas pela sua aparência ou aplicação, sem fundamento farmacêutico científico (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007c). Esse equívoco na classificação ocorre, inclusive, em produtos já comercializados (BUHSE et al.,

2005). Um exemplo popular é a suspensão tópica de calamina, historicamente denominada de loção (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015).

Ao considerar como loções apenas preparações emulsionadas, a similaridade com cremes pode gerar inexatidão na classificação. Contudo, ainda que ambos sejam emulsões, as loções e os cremes podem ser diferenciados pelas suas características reológicas e pela proporção de água presente na preparação. As loções, as quais são preparações líquidas, possuem um veículo aquoso com mais de 50% de água e voláteis, e costumam apresentar comportamento pseudoplástico (BUHSE et al., 2005) ou, ainda, viscoelástico (KWAK; AHN; SONG, 2015). Além disso, o fluxo das loções ocorrerá facilmente a baixas tensões de cisalhamento. Já os cremes, semissólidos, costumam apresentar uma composição de, no mínimo, 20% de água e voláteis, além de apresentarem o máximo de 50% de hidrocarbonetos, ceras ou polietilenoglicóis (BUHSE et al., 2005). Outros estudos com diversas composições de creme empregaram proporções de componentes aquosos e oleosos compatíveis com esta conclusão (EROS; KÓNYA; CSÓKA, 2003; JACOBS et al., 2016; MEHER et al., 2012; ONUKI et al., 2013). Ademais, os cremes não conseguem ser vertidos/derramados e normalmente apresentam um comportamento de fluxo plástico (BUHSE et al., 2005) ou viscoelástico (EROS; KÓNYA; CSÓKA, 2003; KRISHNAIAH et al., 2014). Interessante notar que os cremes, quando diluídos, passaram a apresentar comportamento pseudoplástico (NAGELREITER; KRATOCHVILOVA; VALENTA, 2015), mais similar ao comportamento característico das loções. Os cremes costumam apresentar limite de tensão dez vezes maior para iniciar o fluxo que as loções (KWAK; AHN; SONG, 2015). Inclusive, se considerarmos os cremes como semissólidos, um estudo determinou que estas preparações necessitarão de limiares superiores a 20 Pa de tensão de cisalhamento para iniciar o fluxo (ABDEL-SALAM; ELKHESHEN, 2015), ainda que tais medições possam ser influenciadas pelas condições do estudo (WOOD, 1987).

Em relação às pomadas, a característica mais marcante é possuir, no máximo, 20% de água e de, no mínimo, 50% de ceras, hidrocarbonetos e polietilenoglicóis (BUHSE et al., 2005; PRAFULKUMAR; VIDYA; TRUST, 2015). As categorias comumente aceitas para classificar as bases das pomadas são bases hidrofóbicas (bases de hidrocarbonetos), bases hidrofílicas (bases anidras ou bases naturalmente emulsificadas), bases hidrossolúveis (mistura de polietilenoglicóis de várias massas moleculares) e bases removíveis por água (bases hidrofílicas de emulsões óleo em água) (ALLEN JUNIOR; POPOVICH; ANSEL, 2007a; UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015; WILLIAMS, 2013). Entretanto, ao se considerar que as pomadas são preparações de fase única (EUROPEAN PHARMACOPEIA, 2016), bem como

as proporções de componentes hidrofílicos e lipofílicos/polietilenoglicóis características das pomadas, é possível concluir que as bases removíveis por água, constituída por emulsões óleo em água, não se enquadram na categoria de pomadas e deveriam ser classificadas como cremes. Conclusões semelhantes já foram ressaltadas por outros trabalhos, pois até a sua aparência é similar à aparência de um creme (BUHSE et al., 2005; PEERAPATTANA et al., 2015). Portanto, o ideal é que sejam mantidas sob a classificação de pomadas apenas as formulações que se enquadrem nas classificações das bases hidrofóbicas, bases de absorção e bases hidrossolúveis.

Em contrapartida, não é coerente excluir as bases hidrossolúveis das categorias de pomadas, classificando-as como géis, conforme recomenda o capítulo <1151> Formas Farmacêuticas, presente na Farmacopeia dos Estados Unidos. A pomada de polietilenoglicol é a única preparação oficial da categoria de bases hidrossolúveis e é constituída a partir de uma mistura de polietilenoglicóis hidrossolúveis de várias massas moleculares (UNITED STATES PHARMACOPEIA, 2015), por isso, para que esta base pudesse ser classificada como gel, a constituição simples de polietilenoglicóis, por si só, deveria ter capacidade gelificante. Todavia, a característica gelificante não é inata ao polietilenoglicol, já que diversos estudos de formulações de géis contendo este componente demonstraram que, para obter a geleificação do produto, o polietilenoglicol precisava ter a sua estrutura combinada à quitosana (WU 2007), à acrilamida (ALEXANDER 2014) ou à caprolactona (GONG 2009).

Somado a estes fatos, o conceito de pasta da Farmacopeia Brasileira descreve que são “pomadas contendo grande quantidade de sólidos”. Contudo, esta definição sobrepõe conceitos e agrava a diferenciação entre as formas farmacêuticas. Logo, sugere-se que a definição brasileira de pasta seja desvinculada do termo “pomada”, empregando, para tanto, uma citação mais clara da composição da base, a qual é limitada a 50% de água e voláteis (BUHSE et al., 2005).

Também se propõe corrigir o erro na classificação dos géis na Farmacopeia Brasileira, 5ª Edição, já que a categorização dos tipos de géis sob os termos gel hidrofóbico e gel lipofílico remetem à insolubilidade em água de ambas as preparações. Na realidade, a partir dos espessantes hidrossolúveis descritos no compêndio (MOHD AMIN et al., 2012; SINGH; SHARMA, 2014), o termo “lipofílico” deveria ser alterado para “hidrofílico”. Este conceito, então, passaria a estar compatível com o termo da Farmacopeia Europeia.

Quanto ao tamanho das partículas recomendado para os pós, há alguns estudos que apontam que partículas acima de 30 μm já podem conferir a sensação arenosa do medicamento (DELATTRE; DELNEUVILLE, 1995), sendo mais recomendados tamanhos de partícula

próximos a 20 μm (KRAVITZ; NICOZISIS; GILL, 2015). Por isso, foram inseridas tais recomendações na sugestão do conceito.

Por fim, entende-se como natural e necessária a atualização e conjugação dos termos, apresentando menos subcategorias. Desta forma, é possível ampliar as diferenças entre as categorias principais, tendência já iniciada em 2011 com a seção de correlação entre “termos relacionados” e “termos padronizados” presente no Vocabulário Controlado (ANVISA, 2011). Inclusive, no conceito brasileiro, o unguento já é considerado como termo padronizado de pomada; o colódio é padronizado sob o termo de “solução de liberação prolongada” e/ou “solução dermatológica de liberação prolongada”; bem como as tinturas são apresentadas sob o termo padronizado de solução. Conseqüentemente, se recomenda a exclusão dos termos espíritos e águas aromáticas, os quais também poderiam ser padronizados sob o termo “soluções”.

6.4.1. Avaliação do impacto regulatório – Estudo de caso por meio da análise dos glicocorticóides tópicos dermatológicos

Para discutir as formas farmacêuticas e as apresentações registradas em comparação com as definições de formas farmacêuticas propostas, de maneira a se discutir o impacto regulatório, necessitava-se de uma categoria com grande quantidade de apresentações registradas no Brasil e com elevada variedade de formas farmacêuticas. Os medicamentos tópicos dermatológicos que se enquadravam nestas exigências eram os glicocorticoides, conforme os levantamentos conduzidos neste trabalho a respeito do mercado brasileiro, bem como diante da literatura da via de administração dermatológica, que já apontava uma alta eficácia e variedade de cremes e pomadas para a ação dos glicocorticóides (ERICSON-NEILSEN; KAYE, 2014; RATHI; D'SOUZA, 2012; SOARES et al., 2015b). Salienta-se que os glicocorticoides tem a sua ação terapêutica a partir dos seus efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores (RANG et al., 2016d), fato que fundamenta a sua grande abrangência no uso tópico dermatológico.

Quanto às terminologias empregadas, observou-se que a forma farmacêutica loção foi identificada pelos termos loção cremosa ou emulsão dermatológica em oito apresentações. Estas terminologias serviam para aprimorar a descrição do produto, já que, anteriormente, as loções poderiam também se referir a suspensões ou a soluções. Conforme a padronização sugerida em item anterior deste trabalho, as loções passariam a englobar apenas as preparações

com matrizes emulsionadas, fato que simplificaria a nomenclatura para loção e tornaria desnecessário o uso dos termos adicionais, tais como “cremosa” e “emulsão dermatológica”.

Contrariamente, há as apresentações classificadas como loção spray, cuja nomenclatura deveria ser alterada para emulsão spray, tendo em vista que a forma farmacêutica spray é complementada pela descrição da matriz, como solução spray, suspensão spray e emulsão spray.

Quanto às análises das formulações dos medicamentos tópicos glicocorticóides, estas verificações foram executadas com os medicamentos registrados sob as formas farmacêuticas de loções, pomadas e unguentos porque estas formas farmacêuticas tiveram os seus conceitos bastante explorados na discussão presente no item 6.4.

Em relação às loções, interessante notar que, mesmo com a possibilidade de se registrar suspensões ou soluções sob o termo de loções, apenas duas apresentações referentes a um produto eram, na realidade, suspensões. As 33 apresentações restantes de loção, bem como as emulsões dermatológicas, eram referentes a matrizes emulsionadas.

As pomadas de glicocorticoides possuem, em sua maioria, bases hidrofóbicas e de absorção. A formulação mais comum das bases hidrofóbicas é constituída pelos excipientes petrolato líquido e petrolato branco. Não foram verificadas pomadas de glicocorticoides com a base hidrossolúvel. Apenas foram encontradas 17 apresentações (4,7% das pomadas registradas) constituídas por bases removíveis por água, reclassificadas como cremes segundo a sugestão de melhoria das definições de formas farmacêuticas. Estes últimos medicamentos costumavam apresentar formulações semelhantes ao *cold cream*, o qual já foi considerado tradicionalmente como uma base de pomadas (RAYMOND; ROBINSON, 1955).

Os unguentos, conforme explicitado anteriormente, teriam os termos padronizados para pomada. Vale ressaltar que esta padronização é condizente com a realidade do mercado, visto que as quatro apresentações citadas possuem na sua formulação as características de uma pomada com a base hidrofóbica.

As Boas Práticas Regulatórias envolvem a previsibilidade da regulamentação e a Análise do Impacto Regulatório, a qual é uma ferramenta que avalia os prováveis benefícios, custos e efeitos de regulações novas ou alteradas. Ainda que no Brasil não exista um sistema formal de Análise do Impacto Regulatório, é possível adotar alguns tipos de análise de impacto, os quais consideram a abrangência e o tamanho do mercado a respeito do qual o regulamento dispõe, os custos para determinado setor e a aproximação ou o afastamento dos padrões internacionais. Desta maneira, é possível determinar as vantagens e os benefícios da iniciativa proposta (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA, 2008).

Ao verificar o mercado de medicamentos tópicos de glicocorticoides e conduzir uma análise simplificada do impacto da proposta, percebe-se que não há homogeneidade em todo o mercado, fato que ressalta a relevância da padronização dos conceitos, mas, ao realiza-la, o impacto regulatório será controlável com preponderância de oportunidades, tendo em vista que a proposta não exerceria uma alteração massiva de todos os medicamentos registrados, os custos para o setor regulado seriam restritos e a aproximação dos conceitos brasileiros aos conceitos internacionais poderia, inclusive, facilitar o comércio.

7 CONCLUSÃO

A grande quantidade de medicamentos antimicóticos tópicos para uso dermatológico contendo imidazóis, bem como o alto número de medicamentos tópicos oftálmicos contendo antibacterianos, em especial fluoroquinolonas e aminoglicosídeos, registrados no Brasil e nos Estados Unidos foram compatíveis com os aspectos clínicos relacionados às doenças infecciosas dermatológicas e oftálmicas. O Brasil apresentou maior número de medicamentos registrados, mas esta situação não garantiu acesso a mais produtos inovadores, já que os Estados Unidos possuíam classes de IFAs e formas farmacêuticas registradas em maior variedade e maior avanço tecnológico. Logo, se confirmou que ainda há espaço para o desenvolvimento de novos produtos para o mercado brasileiro antimicótico dermatológico e antimicrobiano oftálmico, principalmente voltados ao tratamento de infecções oculares provocadas por fungos e adenovírus. Por fim, as definições brasileiras de formas farmacêuticas divergem das tendências técnico-científicas internacionais, mas as propostas de melhorias são condizentes com a maioria dos conceitos aplicados na prática atual para o registro de medicamentos tópicos glicocorticoides, o que indica um impacto regulatório positivo. Assim, espera-se que uma melhor padronização das práticas regulatórias e um maior entendimento do mercado brasileiro de medicamentos, com a demonstração clara de que há demanda, estimule os investimentos na pesquisa e desenvolvimento de novos produtos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-SALAM, F.; ELKHESHEN, S. Diflucortolone valerate loaded solid lipid nanoparticles as a semisolid topical delivery system. **Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University**, v. 54, n. 1, p. 1–7, 2015.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Boas Práticas Regulatórias - Guia para o Programa de Melhoria do Processo de Regulamentação da Anvisa** Brasília ANVISA, , 2008.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Panorama do mercado de medicamentos regulados pela CMED**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anuário+Estatístico+do+Mercado+Farmacêutico+-+2016/485ddf50-a37f-469f-89e5-29643c5c9df5>>. Acesso em: 5 jan. 2018a.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA - ANVISA. **Panorama do mercado de medicamentos regulados pela CMED**. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anuário+Estatístico+do+Mercado+Farmacêutico+-+2015/3032fc70-e4ab-4b5f-97ef-22c3cb797664>>. Acesso em: 3 dec. 2017b.

AGGEN, J. B. et al. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 54, n. 11, p. 4636–42, 2010.

ALEXANDER, A. et al. Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 164, n. 1, p. 26–40, 2012.

ALI, H. S. M. et al. Hydrocortisone nanosuspensions for ophthalmic delivery: a comparative study between microfluidic nanoprecipitation and wet milling. **Journal of Controlled Release**, v. 149, n. 2, p. 175–81, 2011.

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Pomadas, cremes e géis. In: ALLEN JUNIOR, L. V. ; POPOVICH, N. G. ; ANSEL, H. C. (Eds.). . **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed ed. Porto Alegre: Artmed, 2007a. p. 301–322.

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Desenvolvimento de formas farmacêuticas: considerações farmacêuticas e de formulação. In: ALLEN JUNIOR, L. V. ; POPOVICH, N. G. ; ANSEL, H. C. (Eds.). . **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8 ed ed. Porto Alegre: Artmed, 2007b. p. 111–158.

ALLEN JUNIOR, L. V.; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Delineamento de formas farmacêuticas: Considerações biofarmacêuticas e farmacocinéticas. In: **Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 8. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007c. p. 159–206.

AMBORABE, B.-E. et al. Antifungal effects of salicylic acid and other benzoic acid derivatives towards *Eutypa lata*: structure – activity relationship. **Plant Physiology and Biochemistry**, v. 40, n. 12, p. 1051–60, 2002.

AMERICAN ACADEMY OF OPHTHALMOLOGY. **Cornea/external disease summary benchmarks for preferred practice pattern® guidelines**. Disponível em: <<https://www.aao.org/Assets/d3638cb5-ef58-418d-96e9->

3f6da76f2e7d/636150884117130000/summarybenchmarks-corneaexternal-2016-pdf>.
Acesso em: 3 dec. 2017.

ANVISA. **Vocabulário Controlado**. Brasília: ANVISA, 2011.

APPELBAUM, P. C.; HUNTER, P. A. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 16, p. 5–15, 2000.

ARREAZA, F. et al. Uso de la amorolfina tópica en forma de laca en pacientes con onicomicosis por hongos oportunistas (mohos y levaduras) Estudio multicéntrico abierto. **Dermatología Venezolana**, v. 44, n. 4, p. 5–9, 2006.

ASBELL, P. A. et al. Antibiotic resistance among ocular pathogens in the United States: five-year results from the antibiotic resistance monitoring in ocular microorganisms (ARMOR) surveillance study. **JAMA Ophthalmology**, v. 133, n. 12, p. 1445–54, 2015.

BACHHAV, Y. G. et al. Novel micelle formulations to increase cutaneous bioavailability of azole antifungals. **Journal of Controlled Release**, v. 153, n. 2, p. 126–32, 2011.

BANERJEE, S. et al. Pharmacokinetic and biodistribution study of eserine and pralidoxime chloride in rabbits following a single application of a transdermal patch. **European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics**, v. 41, n. 3, 2014.

BARAR, J. et al. Ocular drug delivery; Impact of in vitro cell culture models. **Journal of Ophthalmic and Vision Research**, v. 4, n. 4, p. 238–52, 2009.

BARAR, J. et al. Advanced drug delivery and targeting technologies for the ocular diseases. **BioImpacts**, v. 6, n. 1, p. 49–67, 2016.

BARAR, J.; JAVADZADEH, A. R.; OMIDI, Y. Ocular novel drug delivery: impacts of membranes and barriers. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 5, n. 5, p. 567–81, 2008.

BASHIR, S. J. et al. Cutaneous bioassay of salicylic acid as a keratolytic. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 292, p. 187–94, 2005.

BLONDEAU, J. M. et al. Comparative in vitro activity of gatifloxacin, grepafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin and trovafloxacin against 4151 Gram-negative and Gram-positive organisms. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 14, n. 1, p. 45–50, 2000.

BOUWSTRA, J. A. et al. Phase behavior of isolated skin lipids. **Journal of lipid research**, v. 37, n. 5, p. 999–1011, 1996.

BOUWSTRA, J. A. et al. **Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations**. [s.l: s.n.]. v. 42

BOYD, K. **Parts of the eye**. Disponível em: <<https://www.aao.org/eye-health/anatomy/parts-of-eye>>. Acesso em: 10 feb. 2018.

BRADDY, A. C. et al. Survey of international regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products. **The AAPS Journal**, v. 17, n. 1, p. 121–33, 2015.

BRASIL. **Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973** Brasília, DF, 19 dez. 1973. Diário Oficial [da] da República Federativa do Brasil, , 1973.

- BRASIL. **Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1.976** Brasília, DF, 24 set. 1976. Diário Oficial [da] da República Federativa do Brasil, , 1976.
- BRASIL. **Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1.999** Brasília, DF, 27 jan. 1999. Diário Oficial [da] da República Federativa do Brasil, , 1999.
- BRASIL. **Resolução - RDC nº 49, de 23 de novembro de 2010** Brasília, DF, 24 nov. 2010. Diário Oficial [da] da República Federativa do Brasil, , 2010.
- BRASIL. **Decreto nº 7.724, de 16 de maio de 2012** Brasília, DF, 18 mai. 2012. Diário Oficial [da] da República Federativa do Brasil, , 2012.
- BRASIL. **Lei nº 13.097, de 19 de janeiro de 2015** Brasília, DF, 20 jan. 2015. Diário Oficial [da] da República Federativa do Brasil, , 2015.
- BRIEN, T. P. O. et al. Acute conjunctivitis: truth and misconceptions. **Current Medical Research and Opinion**, v. 25, n. 8, p. 1953–61, 2009.
- BROWN, G. D. et al. Hidden killers: human fungal infections. **Sci Transl Med**, v. 4, n. 165, p. 1–9, 2012.
- BUHSE, L. et al. Topical drug classification. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 295, n. 1–2, p. 101–112, 2005.
- CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS - CMED. **Preços máximos de medicamentos por princípio ativo**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/2829072/LISTA+CONFORMIDADE_2017-12-19.pdf/5c8ce4c2-ed4f-4406-935c-ab2b7dfde42e>. Acesso em: 19 dec. 2017.
- CHANG, C. T.; TAKEMOTO, J. Y. Antifungal amphiphilic aminoglycosides. **MedChemComm**, v. 5, p. 1048–1057, 2014.
- CHAUDHURI, R. K. Hexylresorcinol: providing skin benefits by modulating multiple molecular targets. In: SIVAMANI, R. K. et al. (Eds.). . **Cosmetics and active cosmetics**. 3. ed. Boca Raton: CRC Press - Taylor & Francis Group, 2015.
- CHIACCHIO, N. DI et al. Superficial mycoses at the Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo between 2005 and 2011. **An Bras Dermatol**, v. 89, n. 1, p. 67–71, 2014.
- COATES, A. R. M.; HALLS, G.; HU, Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? **British Journal of Pharmacology**, v. 163, p. 184–94, 2011.
- COLOMBO, A. L. et al. Epidemiology of endemic systemic fungal infections in Latin America. **Medical Mycology**, v. 49, p. 785–98, 2011.
- COSTA-ORLANDI, C. B. et al. Prevalence of dermatomycosis in a brazilian tertiary care hospital. **Mycopathologia**, v. 174, p. 489–97, 2012.
- DANIELS, J. T. et al. Corneal stem cells in review. **Wound Repair and Regeneration**, v. 9, n. 6, p. 483–94, 2001.
- DELAMERE, N. A. Ciliary body and ciliary epithelium. **Adv Organ Biol**, v. 10, p. 127–48, 2005.
- DELATTRE, L.; DELNEUVILLE, I. Biopharmaceutical aspects of the formulation of

- dermatological vehicles. **J Eur Acad Dermatol Venereol**, v. 5, p. 70–71, 1995.
- DIAS, M. F. R. G. et al. Treatment of superficial mycoses: review - part II. **An Bras Dermatol**, v. 88, n. 6, p. 937–44, 2013.
- DOMINGUEZ, J. M.; GOMEZ-LORENZO, M. G.; MARTÍN, J. J. Sordarin inhibits fungal protein synthesis by blocking translocation differently to fusidic acid. **The Journal of Biochemical Chemistry**, v. 274, n. 32, p. 22423–7, 1999.
- DONAHUE, S. P.; KHOURY, J. M.; KOWALSKI, R. P. Common ocular infections. A prescriber's guide. **Drugs**, v. 52, n. 4, p. 526–40, 1996.
- DONNELLY, R. F. et al. Hydrogel-forming microneedle arrays for enhanced transdermal drug delivery. **Advanced Functional Materials**, v. 22, n. 23, p. 4879–4890, 2012.
- EBRAHIMINEZHAD, A. et al. Ancient and novel forms of silver in medicine and biomedicine. **Journal of Advanced Medical Sciences and Applied Technologies**, v. 2, n. 1, p. 122–8, 2016.
- ERICSON-NEILSEN, W.; KAYE, A. D. Steroids: pharmacology, complications, and practice delivery issues. **The Ochsner journal**, v. 14, n. 2, p. 203–7, 2014.
- EROS, I.; KÓNYA, M.; CSÓKA, I. Study of the structure of coherent emulsions. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 256, n. 1–2, p. 75–84, 2003.
- ESPÍRITO-SANTO, G. A. et al. 1340 nm Laser therapy for onychomycosis: negative results of prospective treatment of 72 toenails and a literature review. **Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology**, v. 10, n. 8, p. 56–61, 2017.
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA. Semi-solid preparations for cutaneous application. In: 8.0 ed. Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare, 2016. p. 807–809.
- FADDA, H. et al. Administração de medicamento ocular. In: AULTON, M.E.; TAYLOR, K. M. G. (Ed.). **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4th. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. p. 680–700.
- FARMACOPEIA BRASILEIRA. Generalidades. In: 5. ed. Brasília: ANVISA, 2010. p. 39–57.
- FOSTER, K. W.; GHANNOUM, M. A.; ELEWSKI, B. E. Epidemiologic surveillance of cutaneous fungal infection in the United States from 1999 to 2002. **J Am Acad Dermatol**, v. 50, p. 748–52, 2004.
- GARCIA-SOLACHE, M. A.; CASADEVALL, A. Global warming will bring new fungal diseases for mammals. **mBio**, v. 1, n. 1, p. e00061-10, 2010.
- GLYNN, M. et al. Eflinaconazole: developmental and reproductive toxicity potential of a novel antifungal azole. **Reproductive Toxicology**, v. 52, p. 18–25, 2015.
- GRATIERI, T. et al. Enhancing and sustaining the topical ocular delivery of fluconazole using chitosan solution and poloxamer/chitosan in situ forming gel. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 79, n. 2, p. 320–7, 2011.
- GRATIERI, T. et al. Iontophoretic transport kinetics of ketorolac in vitro and in vivo:

Demonstrating local enhanced topical drug delivery to muscle. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 86, n. 2, p. 219–226, 2013.

GROVES, R. et al. Quantifying the mechanical properties of human skin to optimise future microneedle device design. **Computer methods in biomechanics and biomedical engineering**, v. 15, n. 1, p. 73–82, 2012.

GUARNER, J. Human immunodeficiency virus and fungal infections. **Seminars in Diagnostic Pathology**, v. 34, n. 4, p. 325–31, 2017.

GÜNGÖR, S.; ERDAL, M. S.; AKSU, B. New formulation strategies in topical antifungal therapy. **Journal of Cosmetics, Dermatological Sciences and Applications**, v. 3, p. 56–65, 2013.

GUPTA, A. K.; CERNEA, M. How effective is efinaconazole in the management of onychomycosis? **Expert Opin Pharmacother**, v. 17, n. 4, p. 611–8, 2016.

GUPTA, A. K.; COOPER, E. A. Update in antifungal therapy of dermatophytosis. **Mycopathologia**, v. 166, p. 353–67, 2008.

GUPTA, A. K.; DAIGLE, D. Tavaborole (AN-2690) for the treatment of onychomycosis of the toenail in adults. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 12, n. 7, p. 735–42, 2014.

GUPTA, A. K.; DAIGLE, D. A critical appraisal of once-daily topical luliconazole for the treatment of superficial fungal infections. **Infection and Drug Resistance**, v. 9, p. 1–6, 2016.

GUPTA, A. K.; DAIGLE, D.; FOLEY, K. A. Drug safety assessment of oral formulations of ketoconazole. **Expert Opin Drug Saf**, v. 14, n. 2, p. 325–34, 2015.

GUPTA, A. K.; FOLEY, K. A.; VERSTEEG, S. G. New antifungal agents and new formulations against dermatophytes. **Mycopathologia**, v. 182, n. 1–2, p. 127–41, 2017.

GUPTA, A. K.; KOHLI, Y. In vitro susceptibility testing of ciclopirox, terbinafine, ketoconazole and itraconazole against dermatophytes and nondermatophytes, and in vitro evaluation of combination antifungal activity. **British Journal of Dermatology**, v. 149, p. 296–305, 2003.

GUPTA, A. K.; NICOL, K. The use of sulfur in dermatology. **J Drugs Dermatol**, v. 3, n. 4, p. 427–31, 2004.

GUPTA, A. K.; PAQUET, M. Efinaconazole 10% nail solution. **Journal of Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 18, n. 3, p. 151–5, 2014.

GUPTA, A. K.; PLOTT, T. Ciclopirox: a broad-spectrum antifungal with antibacterial and anti-inflammatory properties. **International Journal of Dermatology**, v. 43, n. Supple 1, p. 3–8, 2004.

GUPTA, H. et al. Sustained ocular drug delivery from a temperature and pH triggered novel in situ gel system. **Drug delivery**, v. 14, p. 507–515, 2008.

HAAS, W. et al. Bacterial activity of besifloxacin against staphylococci, Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 65, n. 7, p. 1441–7, 2010.

HAQUE, M. N. et al. Propionic acid as an alternative to antibiotics in poultry diet. **Bang J**

Anim Sci, v. 38, n. 1&2, p. 115–22, 2009.

HAVLICKOVA, B.; CZAIKA, V. A.; FRIEDRICH, M. Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. **Mycoses**, v. 51, n. Supple 4, p. 2–15, 2008.

HAWKSWORTH, D. L. The magnitude of fungal diversity: the 1 . 5 million species estimate revisited. **Mycological Research**, v. 105, n. 12, p. 1422–32, 2001.

HAY, R. J. et al. The global burden of skin disease in 2010: an analysis of the prevalence and impact of skin conditions. **Journal of Investigative Dermatology**, v. 134, p. 1527–34, 2014.

HAZARIKA, A. K.; SINGH, P. K. Efficacy of topical application of 0.03 % tacrolimus eye ointment in the management of allergic conjunctivitis. **J Nat Sci Biol Med**, v. 6, n. Supple 1, p. S10–S12, 2015.

HENG, Y. K. et al. Pharmacology and therapeutics Staphylococcus aureus and topical fusidic acid use: results of a clinical audit on antimicrobial resistance. **International Journal of Dermatology**, v. 52, p. 876–81, 2013.

HO, J. W. et al. Microbiological profiles of fungal keratitis: a 10-year study at a tertiary referral center. **Journal of Ophthalmic Inflammation and Infection**, v. 6, n. 5, p. 1–4, 2016.

HO, K.; CHENG, T. Common superficial fungal infections – a short review. **The Hong Kong Medical Diary**, v. 15, n. 11, p. 23–7, 2010.

IBRAHIM, M. M. et al. Epidemiologic aspects and clinical outcome of fungal keratitis in southeastern Brazil. **European Journal of Ophthalmology**, v. 19, n. 3, p. 355–61, 2009.

IBRAHIM, M. M. et al. Epidemiology and medical prediction of microbial keratitis in southeast Brazil. **Arq Bras Oftalmol**, v. 74, n. 1, p. 7–12, 2011.

IFTIKHAR, M. et al. Epidemiology of primary ophthalmic inpatient admissions in the United States. **American Journal of Ophthalmology**, v. 185, p. 101–9, 2017.

JACOBS, G. A et al. Topical delivery of acyclovir and ketoconazole. **Drug delivery**, v. 23, n. 2, p. 641–51, 2016.

JHANJI, V. et al. Fourth-generation fluoroquinolone-resistant bacterial keratitis. **Journal of Cataract & Refractive Surgery**, v. 33, n. 8, p. 1488–9, 2007.

JHANJI, V. et al. Adenoviral keratoconjunctivitis. **Survey of Ophthalmology**, v. 60, n. 5, p. 435–43, 2015.

JJARAVUTHISAN, M. M. et al. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, n. 1, p. 1–27, 2007.

KALKANCI, A.; OZDEK, S. Ocular fungal infections. **Current Eye Research**, v. 36, n. 3, p. 179–89, 2011.

KANITAKIS, J. Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin. **European Journal of Dermatology**, v. 12, n. 4, p. 390–400, 2002.

KATZ, M. Design of topical drug products: Pharmaceuticals. In: ARIËNS, E. J. (Ed.). . **Drug Design - Volume IV**. Nova Iorque e Londres: Academic Press Inc., 1973. p. 93–145.

- KAUFMAN, H. E.; HAW, W. H. Ganciclovir ophthalmic gel 0.15%: safety and efficacy of a new treatment for Herpes simplex keratitis. **Current Eye Research**, v. 37, n. 7, p. 654–60, 2012.
- KAUR, I. P.; KAKKAR, S. Topical delivery of antifungal agents. **Expert Opinion on Drug Delivery**, v. 7, n. 11, p. 1303–27, 2010.
- KEMNA, M. E.; ELEWSKI, B. E. A U.S. epidemiologic survey of superficial fungal diseases. **Journal of American Academy of Dermatology**, v. 35, p. 539–42, 1996.
- KHATTAB, A.; SAMIA, S. Optimized ciclopirox-based Eudragit RLPO nail lacquer: effect of endopeptidase enzyme as permeation enhancer on transungual drug delivery and efficiency against onychomycosis. **AAPS PharmSciTech**, p. doi: 10.1208/s12249-017-0917-8, 2017.
- KHODABANDEH, S.; ABTAHI, B. Effects of sodium chloride, formalin and iodine on the hatching success of common carp, *Cyprinus carpio*, eggs. **Journal of Applied Ichthyology**, v. 22, n. 1, p. 1–3, 2006.
- KHOZEIMEH, F. et al. Comparative evaluation of ketoconazole tablet and topical ketoconazole 2% in orabase in treatment of Candida-infected denture stomatitis. **J Contemp Dent Pract**, v. 11, n. 2, p. 17–24, 2010.
- KIRST, H. A.; MARINELLI, F. Aminoglycoside antibiotics. In: MARINELLI, F.; GENILLOU, O. (Eds.). **Antimicrobials**. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2014. p. 193–209.
- KOIZUMI, N. et al. The effect of topical application of 0.15% ganciclovir gel on cytomegalovirus corneal endotheliitis. **British Journal of Ophthalmology**, p. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-308238, 2016.
- KOWALSKI, R. P.; DHALIWAL, D. K. Ocular bacterial infections: current and future treatment options. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, v. 3, n. 1, p. 131–9, 2005.
- KRAMER, A.; RUDOLPH, P. Efficacy and Tolerance of Selected Antiseptic Substances in Respect of Suitability for Use on the Eye. v. 33, p. 117–144, 2002.
- KRAVITZ, N. D.; NICOZISIS, J. L.; GILL, J. A. Y. Compounded Topical Anesthetics in Orthodontics. **J Clin Orthod**, v. XLIX, n. 6, p. 307–313, 2015.
- KRISHNAIAH, Y. S. R. et al. Development of performance matrix for generic product equivalence of acyclovir topical creams. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 475, n. 1–2, p. 110–122, 2014.
- KUNG, L. et al. Microbial populations, fermentation end-products, and aerobic stability of corn silage treated with ammonia or a propionic. **Journal of Dairy Science**, v. 83, n. 7, p. 1479–86, 2000.
- KWAK, M. S.; AHN, H. J.; SONG, K. W. Rheological investigation of body cream and body lotion in actual application conditions. **Korea Australia Rheology Journal**, v. 27, n. 3, p. 241–251, 2015.
- LABCHAROENWONGS, P. et al. A double-masked comparison of 0.1 % tacrolimus ointment and 2% cyclosporine eye drops in the treatment of vernal keratoconjunctivitis in children. **Asian Pac J Allergy Immuno**, v. 30, n. 3, p. 177–84, 2012.

- LASS-FLORL, C. The changing face of epidemiology of invasive fungal disease in Europe. **Mycoses**, v. 52, p. 197–205, 2009.
- LATTIF, A. A.; SWINDELL, K. History of antifungals. In: MAHMOUD, A. G.; PERFECT, J. R. (Eds.). . **Antifungal therapy**. New York: Informa Healthcare USA, Inc, 2010. p. 1–10.
- LAUTERBACH, A.; MÜLLER-GOYMANN, C. C. Comparison of rheological properties, follicular penetration, drug release, and permeation behavior of a novel topical drug delivery system and a conventional cream. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 88, n. 3, p. 614–624, 2014.
- LESHER, G. Y. et al. 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. **J Med Chem**, v. 5, n. 5, p. 1063–5, 1962.
- LI, J. et al. Identification of didecyldimethylammonium salts and salicylic acid as antimicrobial compounds in commercial fermented radish kimchi. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 11, p. 3053–8, 2015.
- LIANG, H. et al. Polyquad-preserved travaprost/timlol, benzalkonium chloride (BAK)-preserved travaprost/timolol, and latanoprost/timolol in fixed combinations: a rabbit ocular surface study. **Advances in Therapy**, v. 28, n. 4, p. 311–25, 2011.
- LIESEGANG, T. J. et al. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. **Arch Ophthalmol**, v. 107, n. 8, p. 1155–9, 1989.
- MAERTENS, J. A. History of the development of azole derivatives. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 10, n. Supple 1, p. 1–10, 2004.
- MANDAL, S. et al. Formulation and evaluation of an in situ gel-forming ophthalmic formulation of moxifloxacin hydrochloride. **Int J Pharm Investig**, v. 2, n. 2, p. 78–82, 2012.
- MCCLAIN, R. W.; YENTZER, B. A.; FELDMAN, S. R. Comparison of skin concentrations following topical versus oral corticosteroid treatment: reconsidering the treatment of common inflammatory dermatoses. **Journal of drugs in dermatology : JDD**, v. 8, n. 12, p. 1076–9, 2009.
- MEHER, J. G. et al. Determination of required hydrophilic–lipophilic balance of citronella oil and development of stable cream formulation. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 39, n. August 2012, p. 1–7, 2012.
- MENON, G. K. New insights into skin structure: Scratching the surface. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 54, n. SUPPL., 2002.
- MEZZARI, A. et al. Prevalência de micoses superficiais e cutâneas em pacientes atendidos numa atividade de extensão universitária. **R Bras Ci Saúde**, v. 21, n. 2, p. 151–6, 2017.
- MILLER, D. Update on the epidemiology and antibiotic resistance of ocular infections. **Middle East Afr J Ophthalmol**, v. 24, n. 1, p. 30–42, 2017.
- MOHD AMIN, M. C. I. et al. Synthesis and characterization of thermo- and pH-responsive bacterial cellulose/acrylic acid hydrogels for drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 88, n. 2, p. 465–473, 2012.
- MONTI, D. et al. Ciclopirox vs amorolfine: in vitro penetration into and permeation through

- human healthy nails of commercial nail lacquers. **Journal of Drugs in Dermatology**, v. 13, n. 2, p. 143–7, 2014.
- MOOSSAVI, M.; SCHER, R. K. Complications of nail surgery: A review of the literature. **Dermatologic Surgery**, v. 27, n. 3, p. 225–8, 2001.
- MULLER, G. G.; KARA-JOSÉ, N.; CASTRO, R. S. Antifúngicos em infecções oculares: drogas e vias de administração. **Rev Bras Oftalmol**, v. 72, n. 2, p. 132–141, 2013.
- NAGELREITER, C.; KRATOCHVILOVA, E.; VALENTA, C. Dilution of semi-solid creams: Influence of various production parameters on rheological properties and skin penetration. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 478, n. 2, p. 429–438, 2015.
- NICKLA, D. L.; WALLMAN, J. The multifunctional chroid. **Prog Retin Eye Res**, v. 29, n. 2, p. 144–68, 2010.
- NIMIR, A. R.; SALIEM, A.; IBRAHIM, I. A. A. Ophthalmic parasitosis: a review article. **Interdisciplinary Perspectives on Infectious Diseases**, v. 2012, p. 1–12, 2012.
- NOREN, T. et al. Frequent Emergence of Resistance in Clostridium difficile during Treatment of C . difficile -Associated Diarrhea with Fusidic Acid. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, n. 9, p. 3028–32, 2006.
- ONG, H. S. et al. Altered patterns of fungal keratitis at a London ophthalmic referral hospital: an eight-year retrospective observational study. **American Journal of Ophthalmology**, v. 168, p. 227–36, 2016.
- ONUKEI, Y. et al. Non-destructive monitoring of creaming of oil-in-water emulsion-based formulations using magnetic resonance imaging. **Drug development and industrial pharmacy**, v. 9045, p. 1–7, 2013.
- PAI, M.-C. et al. Real-world evaluation of compliance and preference in Alzheimer's disease treatment. **Clinical Interventions in Aging**, v. 10, p. 1779–88, 2015.
- PANACKAL, A. A.; HALPERN, E. F.; WATSON, A. J. Cutaneous fungal infections in the United States: analysis of the National Ambulatory Medical Care Survey (NAMCS) and National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS), 1995-2004. **International Journal of Dermatology**, v. 48, p. 704–12, 2009.
- PATEL, K. B.; VORA, S. N.; DAVE, J. N. Comparative study of oral versus topical ketoconazole therapy in pityriasis versicolor. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 59, n. 6, p. 279–80, 1993.
- PEANO, A. et al. Evaluation of the antifungal susceptibility of Malassezia pachydermatis to clotrimazole , miconazole and thiabendazole using a modified CLSI M27-A3 microdilution method. **Veter**, v. 23, p. 131–136, 2012.
- PEERAPATTANA, J. et al. Quantitative analysis of alfa-mangostin in hydrophilic ointment using near-infrared spectroscopy. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 41, n. 3, p. 515–21, 2015.
- PEREIRO FERREIRÓS, M.; GARCÍA-MARTÍNEZ, F. J.; ALONSO-GONZÁLEZ, J. Update on the treatment of superficial mycoses. **Actas dermo-sifiliográficas**, v. 103, n. 9, p. 778–83, 2012.

PEYTON, L.; GALLAGHER, S.; HASHEMZADEH, M. Triazole antifungals: a review. **Drugs of Today**, v. 51, n. 12, p. 705–18, 2015.

PFALLER, M. A.; PAPPAS, P. G.; WINGARD, J. R. Invasive fungal pathogens: current epidemiological trends. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. Suppl 1, p. 3–14, 2006.

PIERRE FILHO, P. et al. Profile of ocular emergencies in a tertiary hospital from Northeast of Brazil. **Rev Bras Oftalmol**, v. 69, n. 1, p. 12–7, 2010.

PIPPI, B. et al. Evaluation of 8-hydroxyquinoline derivatives as hits for antifungal drug design. **Medical Mycology**, v. 55, n. 7, p. 763–73, 2017.

POLO, A.; GRAZZIOTIN, N. A. Micoses superficiais em idosos residentes em entidade beneficente na Região Norte do estado do Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 43, n. 1, p. 29–33, 2011.

PRAFULKUMAR, D.; VIDYA, S.; TRUST, B. Development And Evaluation Of Polyherbal Ointments For Anti-Inflammatory Therapy Development and Evaluation of Polyherbal Ointments for Anti-Inflammatory Therapy. n. July, 2015.

PRICE, N. M. et al. Transdermal scopolamine in the prevention of motion sickness at sea. **Clin Pharmacol Ther**, v. 29, n. 3, p. 414–419, 1981.

RANCH, K. et al. Development of in situ ophthalmic gel of dexamethasone sodium phosphate and chloramphenicol: a viable alternative to conventional eye drops. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 7, n. 3, p. 101–8, 2017.

RANG, H. P. et al. Fármacos anti-helmínticos. In: **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016a.

RANG, H. P. et al. Fármacos antibacterianos. In: **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016b.

RANG, H. P. . et al. Pele. In: **Rang & Dale: Farmacologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016c.

RANG, H. P. . et al. Fármacos anti-inflamatórios e imunossupressores. In: **Rang & Dale: Farmacologia**. 8 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016d.

RATHI, S.; D'SOUZA, P. Rational and ethical use of topical corticosteroids based on safety and efficacy. **Indian Journal of Dermatology**, v. 57, n. 4, p. 251–9, 2012.

RAYMOND, C. V. .; ROBINSON, B. S. Comparative Study of Ointment Bases. **AMA Arch Derm.**, v. 72, n. 1, p. 54–58, 1955.

RECHT, M. I.; DOUTHWAITE, S.; PUGLISI, J. D. Basis for prokaryotic specificity of action of aminoglycoside antibiotics. v. 18, n. 11, p. 3133–3138, 1999.

ROSA, A. C. M. et al. Epidemiology of sporotrichosis: a study of 304 cases in Brazil. **J Am Acad Dermatol**, v. 52, n. 3, p. 451–9, 2005.

ROSSO, J. Q. DEL. The role of topical antifungal therapy for onychomycosis and the emergence of newer agents. **J Clin Aesthet Dermatol**, v. 7, n. 7, p. 10–8, 2014.

RYTTER, M. J. H. et al. The immune system in children with malnutrition - a systematic

review. **PLOS ONE**, v. 9, n. 8, p. e105017, 2014.

SAHOO, A.; MAHAJAN, R. Management of tinea corporis, tinea cruris, and tinea pedis: a comprehensive review. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 7, n. 2, p. 77–86, 2016.

SAMBURSKY, R. P.; FRAM, N.; COHEN, E. J. The prevalence of adenoviral conjunctivitis at the Wills Eye Hospital Emergency Room. **Optometry - Journal of the American Optometric Association**, v. 78, n. 5, p. 236–9, 2007.

SAUNDERS, J. et al. Tavaborole, efinaconazole, and luliconazole: three new antimycotic agents for the treatment of dermatophytic fungi. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 30, n. 6, p. 621–30, 2017.

SHARMA, N. et al. A review: Transdermal drug delivery system - A tool for novel drug delivery system. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 3, n. 3, p. 189–196, 2011.

SHARMA, N.; SHARMA, D. An upcoming drug for onychomycosis: tavaborole. **J Pharmacol Pharmacother**, v. 6, n. 4, p. 236–9, 2015.

SHARMA, S. Diagnosis of infectious diseases of the eye. **Eye**, v. 26, n. 2, p. 177–84, 2012.

SHEPPARD, J. D.; COMSTOCK, T. L.; CAVET, M. E. Impact of the topical ophthalmic corticosteroid loteprednol etabonate on intraocular pressure. **Advances in Therapy**, v. 33, n. 4, p. 532–52, 2016.

SHIMAZAWA, M. et al. Topical diclofenac-loaded liposomes ameliorate laser-induced choroidal neovascularization in mice and non-human primates. **Current Neurovascular Research**, v. 14, n. 1, p. 46–52, 2017.

SHIVAMURTHY, R. P. M. et al. Comparison of topical anti- fungal agents sertaconazole and clotrimazole in the treatment of Tinea Corporis-an observational study. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, v. 8, n. 9, p. 9–12, 2014.

SILVA-ROCHA, W. P.; AZEVEDO, M. F.; CHAVES, G. M. Epidemiology and fungal species distribution of superficial mycoses in Northeast Brazil. **Journal de Mycologie Medicale**, v. 27, n. 1, p. 57–64, 2017.

SILVA, J. O. et al. Investigaç o da conjuntivite bacteriana na regi o de Ribeir o Preto, SP. **NewsLab**, v. 113, p. 186–96, 2012.

SINGH, B.; SHARMA, V. Influence of polymer network parameters of tragacanth gum-based pH responsive hydrogels on drug delivery. **Carbohydrate Polymers**, v. 101, n. 1, p. 928–940, 2014.

SKEVAKI, C. L. et al. Treatment of viral conjunctivitis with antiviral drugs. **Drugs**, v. 71, n. 3, p. 331–47, 2011.

SMITH, E. B. History of antifungals. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 23, n. 4, p. 776–8, 1990.

SOARES. IN VITRO ACTIVITY OF ANTIFUNGAL AND ANTISEPTIC AGENTS AGAINST DERMATOPHYTE ISOLATES FROM PATIENTS WITH TINEA PEDIS. p. 130–134, 2001.

- SOARES, K. C. et al. An update of the Brazilian regulatory bioequivalence recommendations for approval of generic topical dermatological drug products. **The AAPS Journal**, v. 17, n. 6, p. 1517–8, 2015a.
- SOARES, K. C. C. . et al. Bioequivalência de medicamentos tópicos dermatológicos : o cenário brasileiro e os desafios para a vigilância sanitária. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, n. 11, p. 3599–3608, 2015b.
- SOUZA, T. S.; PAULA, N. C. R.; SOUTO, R. C. F. Prevalência de micoses superficiais diagnosticadas em um laboratório de análises clínicas em Goiânia, Goiás. **Estudos**, v. 41, n. 4, p. 855–68, 2014.
- TAMURA, T. et al. In vitro susceptibility of dermatomycoses agents to six antifungal drugs and evaluation by fractional inhibitory concentration index of combined effects of amorolfine and itraconazole in dermatophytes. **Microbiol Immunol**, v. 58, p. 1–8, 2014.
- TAYLOR, L. H.; LATHAM, S. M.; WOOLHOUSE, M. E. J. Risk factors for human disease emergence. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 356, n. 1411, p. 983–9, 2001.
- TEWELDEMEDHIN, M. et al. Bacterial profile of ocular infections: a systematic review. **BMC Ophthalmology**, v. 17, n. 212, p. 1–9, 2017.
- THOMAS, P. A.; KALIAMURTHY, J. Mycotic keratitis: epidemiology, diagnosis and management. **Clin Microbiol Infect**, v. 19, p. 210–20, 2013.
- TOSTI, A. Eflinaconazole solution 10%: topical antifungal therapy for toenail onychomycosis. **Cutis**, v. 92, n. 4, p. 203–8, 2013.
- TRAN, K. D. et al. Epidemiology of herpes zoster ophthalmicus: recurrence and chronicity. **Ophthalmology**, v. 123, n. 7, p. 1469–75, 2016.
- UCHIO, E. et al. Clinical and epidemiological features of acute follicular conjunctivitis with special reference to that caused by herpes simplex virus type 1. **Br J Ophthalmol**, v. 84, p. 968–72, 2000.
- UCHIYAMA, M. et al. Free fatty acids chain length distribution affects the permeability of skin lipid model membranes. **Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes**, v. 1858, n. 9, p. 2050–2059, 2016.
- UESUGUI, E. et al. Identificação laboratorial dos patógenos oculares mais frequentes e sua suscetibilidade in vitro aos agentes antimicrobianos. **Arq Bras Oftalmol**, v. 65, p. 339–42, 2002.
- UNITED STATES PHARMACOPEIA. <1151> Pharmaceutical dosage forms. In: 38. ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2015. p. 1278–1301.
- US CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Types of fungal diseases**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/diseases/index.html>>. Acesso em: 1 feb. 2018.
- US FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - FDA. **Orange Book Preface**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/ucm079068.htm>>. Acesso em: 20 sep. 2017.

- VICENTE, M. et al. Epidemiological profile of eye diseases in an emergency center complex in Campinas, Brazil. **Vis. Pan-Am**, v. 15, n. 1, p. 10–1, 2016.
- VOLA, M. E. et al. Prevalence and antibiotic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in ocular infections. **Arq Bras Oftalmol**, v. 76, n. 6, p. 350–3, 2013.
- WENNIG, R. Potential problems with the interpretation of hair analysis results. **Forensic Sci Int**, v. 107, p. 5–12, 2000.
- WIEDERHOLD, N. P. et al. Luliconazole demonstrates potent in vitro activity against dermatophytes recovered from patients with onychomycosis. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 58, n. 6, p. 3553–5, 2014.
- WILLE, M. P.; ARANTES, T. D.; SILVA, J. L. M. Epidemiologia das dermatomicoses em população da periferia de Araraquara - SP. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 7, n. 5, p. 295–8, 2009.
- WILLIAMS, A. C. Liberação tópica e transdérmica de fármacos. In: AULTON, M.E.; TAYLOR, K. M. G. (Ed.). . **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 647–668.
- WILLOUGHBY, C. E. et al. Anatomy and physiology of the human eye: Effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. **Clinical and Experimental Ophthalmology**, v. 38, n. Suppl. 1, p. 2–11, 2010.
- WOERTZ, K.; SURBER, C. The “Magic” Effects of Dermatologic and Cosmetic Vehicles. **Handbook of Cosmetic Science and Technology, Fourth Edition**, n. August, p. 175–188, 2014.
- WOOD, J. H. Pharmaceutical reology. In: LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H. A.; KANIG, J. L. (Eds.). . **The Theory and the Practice of Industrial Pharmacy**. 3^a ed. Bumbai: Varghese Publishing House, 1987. p. 123–145.
- WOODLAND, R. M. et al. Causes of conjunctivitis and keratoconjunctivitis in Karachi, Pakistan. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 86, n. 3, p. 317–20, 1992.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Causes of blindness and visual impairment**. Disponível em: <<http://www.who.int/blindness/causes/en/>>. Acesso em: 5 jan. 2018a.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO. **Priority eye diseases: Corneal opacities**. Disponível em: <<http://www.who.int/blindness/causes/priority/en/index8.html>>. Acesso em: 5 jan. 2018b.
- YARAK, S.; ARAÚJO, T. M. D. A. Afecções ungueais nas doenças sistêmicas. O que as unhas podem dizer-nos. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 66, n. SPEC. ISS., p. 15–19, 2009.
- YORK, P. Delineamento de formas farmacêuticas. In: AULTON, M.E.; TAYLOR, K. M. G. (Ed.). . **Delineamento de formas farmacêuticas**. 4 ed ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013. p. 07–18.
- YU, M. C. Z.; HÖFLING-LIMA, A. L.; FURTADO, G. H. C. Microbiological and

epidemiological study of infectious keratitis in children and adolescents. **Arq Bras Oftalmol**, v. 79, n. 5, p. 289–93, 2016.

YU, W. et al. Transdermal delivery of insulin with bioceramic composite microneedles fabricated by gelatin and hydroxyapatite. **Msc**, v. 73, p. 425–428, 2017.

ZAVREL, M.; ESQUIVEL, B. D.; WHITE, T. C. The ins and outs of azole antifungal drug resistance: molecular mechanisms of transport. In: BERGHUIS, A. et al. (Eds.). . **Handbook of Antimicrobial Resistance**. New York: Springer, 2017. p. 423–52.

ZHAO, Y.; JONES, S. A.; BROWN, M. B. Dynamic foams in topical drug delivery. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 62, n. 6, p. 678–84, 2010.