

DERMATOLOGIA E PROCEDIMENTOS ESTÉTICOS

Edição XXI

CAPÍTULO 26

NOÇÕES PRÁTICAS DE TERAPÊUTICA DERMATOLÓGICA

ELIS FELDSTEIN BOTELHO¹
FERNANDA BORELLI DA SILVA¹
ISABELA SCHULTZ RAMOS DE ANDRADE¹
LIVIA ZAVATIN RAGAZZO¹
MARIA CLARA PAGANELLI OLIVEIRA¹
VITOR D'AVILA REIS OMETTO STOLF¹
GIOVANA NACCARATO FERREIRA DE CAMARGO²
LIVIA MATIDA GONTIJO LEAL³

1. Discente – Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
2. Discente – Residência em Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.
3. Docente – Departamento de Dermatologia da Pontifícia Universidade Católica de Campinas.

Palavras-chave: *Barreira Cutânea; Terapêutica Dermatológica; Permeação Cutânea.*

DOI

10.59290/2923006523

EP EDITORA
PASTEUR

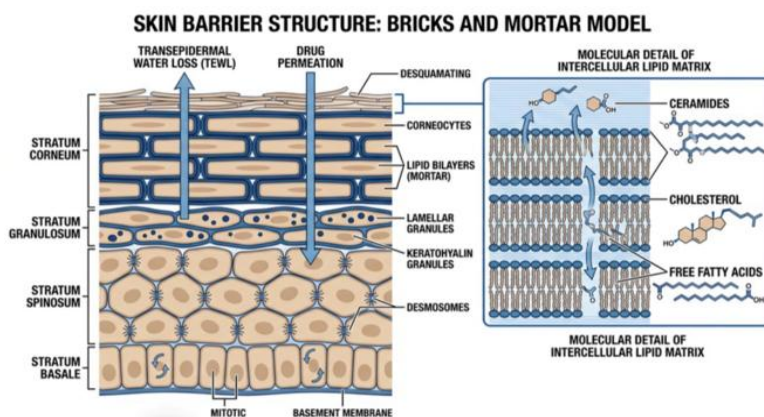
INTRODUÇÃO

A pele constitui o maior órgão do corpo humano e desempenha funções essenciais relacionadas à proteção mecânica, imunológica, metabólica e sensorial. Estruturalmente, é composta por três camadas principais: epiderme, derme e hipoderme, que atuam de forma integrada na manutenção da homeostase cutânea e sistêmica (PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

Entre os componentes da pele, o estrato córneo exerce papel central na função de barreira cutânea (**Figura 26.1**), regulando a perda transepidérmica de água e limitando a penetração

de agentes físicos, químicos e biológicos provenientes do meio externo. Essa barreira é frequentemente descrita pelo modelo de “tijolos e argamassa”, no qual os corneócitos encontram-se imersos em uma matriz lipídica organizada, composta principalmente por ceramidas, colesterol e ácidos graxos livres. A integridade dessa estrutura é fundamental para a manutenção da permeabilidade seletiva da pele e para a proteção contra agressões ambientais (ELIAS; WAKEFIELD, 2018; PRAUSNITZ *et al.*, 2012; DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Figura 26.1 Estrutura esquemática da barreira cutânea e organização do estrato córneo



Fonte: IA Manus

Além de sua função protetora, o estrato córneo representa a principal barreira à absorção de medicamentos aplicados topicamente. A permeação cutânea depende não apenas das características físico-químicas do fármaco, mas também da organização dos lipídios intercelulares, do estado funcional da barreira epidérmica e das propriedades do veículo utilizado na formulação (BENSON; WATKINSON, 2012; PRAUSNITZ *et al.*, 2012). Dessa forma, a compreensão dos mecanismos que regulam a penetração percutânea é fundamental para a otimização da terapêutica dermatológica.

Os avanços no conhecimento da fisiologia cutânea permitiram o desenvolvimento de estratégias destinadas a modular a permeabilidade da pele e melhorar a biodisponibilidade de medicamentos tópicos e transdérmicos. Paralelamente, cresceu o reconhecimento da importância da preservação da barreira cutânea como elemento essencial para a eficácia terapêutica, a tolerabilidade dos tratamentos e a prevenção de efeitos adversos (ELIAS; WAKEFIELD, 2018; DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Nesse contexto, o entendimento integrado da barreira cutânea, dos mecanismos de permeação, dos veículos farmacotécnicos e das inte-

rações entre ativos constitui um dos fundamentos da dermatologia contemporânea, permitindo uma abordagem terapêutica mais racional, segura e baseada em evidências.

VIAS DE ADMINISTRAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO MEDICAMENTOSA EM DERMATOLOGIA

A terapêutica dermatológica fundamenta-se na seleção adequada da via de administração, a qual deve ser determinada de acordo com a profundidade do alvo terapêutico, a extensão da doença, as propriedades farmacocinéticas do medicamento e as características da barreira cutânea. As modalidades de tratamento podem ser classificadas em terapia tópica, terapia sistêmica e administração transdérmica, cada uma apresentando indicações, vantagens e limitações específicas (BENSON; WATKINSON, 2012; PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

A terapia tópica constitui a forma mais frequentemente utilizada no tratamento das dermatoses. Nessa modalidade, o fármaco é aplicado diretamente sobre a superfície cutânea por meio de formulações que combinam o princípio ativo a um veículo farmacotécnico apropriado. A eficácia clínica depende da capacidade do medicamento de atravessar o estrato córneo e atingir concentrações terapêuticas adequadas na epiderme viável, derme ou anexos cutâneos (FERENCE; LAST, 2018; PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

A absorção percutânea resulta de uma interação complexa entre fatores relacionados ao medicamento, ao veículo e à própria pele. Entre os principais determinantes destacam-se o peso molecular da substância, sua lipofilicidade, o grau de ionização, a concentração disponível para difusão e a integridade da barreira epidérmica (BENSON; WATKINSON, 2012; PRAUSNITZ *et al.*, 2012). Embora a terapia tópica apresente a vantagem de promover elevada

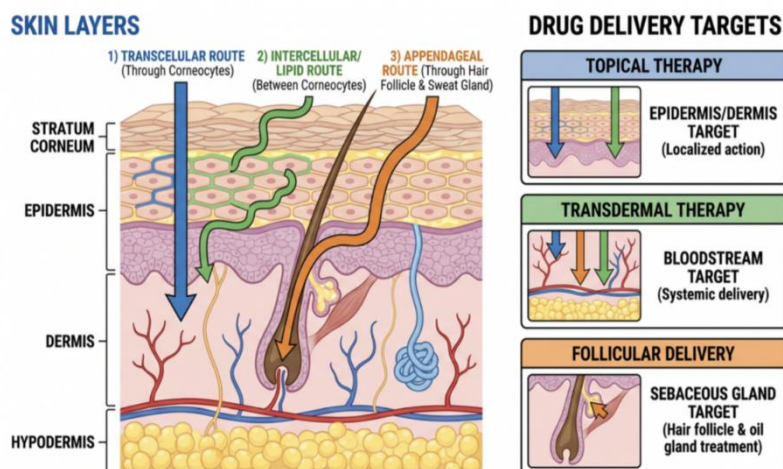
concentração local do fármaco com mínima exposição sistêmica, sua eficácia pode ser limitada pela variabilidade da absorção e pela dificuldade de alcançar estruturas mais profundas ou áreas extensamente acometidas (FERENCE; LAST, 2018).

Por outro lado, a terapia sistêmica permite a distribuição do medicamento através da circulação sanguínea, sendo particularmente indicada em doenças extensas, graves ou refratárias ao tratamento tópico. Essa modalidade oferece maior previsibilidade farmacocinética e possibilita atingir simultaneamente múltiplos sítios de acometimento cutâneo. Entretanto, está associada a maior potencial de efeitos adversos sistêmicos, interações medicamentosas e necessidade de monitorização laboratorial (WOLVERTON, 2018).

Entre essas duas abordagens encontra-se a administração transdérmica, na qual o objetivo não é o tratamento local da pele, mas a absorção sistêmica controlada do medicamento através da barreira cutânea (**Figura 26.2**). Sistemas transdérmicos, como adesivos terapêuticos, permitem liberação contínua do fármaco e manutenção de concentrações plasmáticas mais estáveis, reduzindo flutuações farmacocinéticas e melhorando a adesão ao tratamento (ELIAS; WAKEFIELD, 2018; PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

Na prática clínica, frequentemente emprega-se terapia combinada, associando medicamentos tópicos e sistêmicos para potencializar a resposta terapêutica, reduzir doses cumulativas e minimizar efeitos adversos. A escolha racional dessas estratégias depende do conhecimento dos princípios de farmacologia cutânea, da fisiologia da barreira epidérmica e das características individuais de cada paciente (BENSON & WATKINSON, 2012; PRAUSNITZ *et al.*, 2012; WOLVERTON, 2018).

Figura 26.2 Estrutura esquemática da barreira cutânea e vias de permeação para distribuição medicamentosa tópica e transdérmica



Fonte: IA Manus.

VEÍCULOS DERMATOLÓGICOS E BIODISPONIBILIDADE CUTÂNEA

O veículo farmacotécnico constitui um dos principais determinantes da eficácia dos medicamentos tópicos, influenciando diretamente sua estabilidade, liberação, absorção e tolerabilidade cutânea. Mais do que um componente inerte da formulação, o veículo participa ativamente da biodisponibilidade do princípio ativo e da interação deste com a barreira epidérmica (BENSON; WATKINSON, 2012; BARNES *et al.*, 2021).

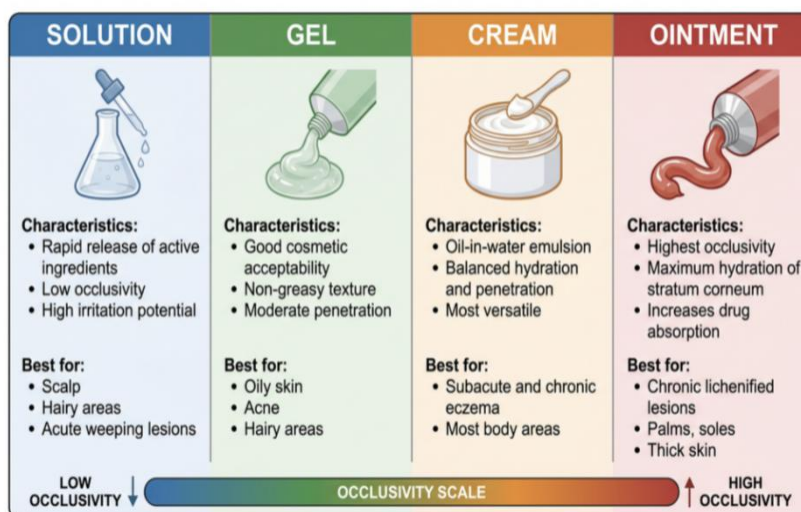
A maioria dos medicamentos aplicados topicamente apresenta eficiência limitada de absorção, sendo que apenas uma fração da dose administrada consegue atravessar o estrato córneo e alcançar o sítio terapêutico desejado. Consequentemente, a escolha do veículo torna-se fator crítico para o sucesso clínico do tratamento (BENSON; WATKINSON, 2012; PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

A absorção cutânea depende de três processos fundamentais: a solubilização do ativo no veículo, a partição entre o veículo e a pele e a difusão através do estrato córneo. Um fármaco

inadequadamente solubilizado permanecerá indisponível para absorção; por outro lado, substâncias excessivamente lipofílicas podem permanecer retidas no veículo ou na camada córnea, enquanto compostos demasiadamente hidrofílicos apresentam dificuldade de penetração (BENSON; WATKINSON, 2012; BARNES *et al.*, 2021).

Os veículos dermatológicos (**Figura 26.3**) podem ser classificados em soluções, géis, cremes, pomadas e sistemas mais complexos de liberação controlada. Soluções geralmente promovem rápida liberação do ativo, porém apresentam maior potencial irritativo. Géis oferecem boa aceitabilidade cosmética e são particularmente úteis em áreas pilosas e em pacientes com pele oleosa. Cremes constituem emulsões capazes de equilibrar hidratação e penetração cutânea, sendo amplamente utilizados na prática dermatológica. Já as pomadas apresentam elevado potencial oclusivo, reduzindo a perda transepidérmica de água e aumentando a hidratação do estrato córneo, embora possam ser menos bem toleradas por pacientes com acne ou pele seborreica (BENSON; WATKINSON, 2012; BARNES *et al.*, 2021).

Figura 26.3 Comparativo dos principais veículos dermatológicos e suas características de oclusividade



Fonte: IA Manus.

A hidratação promovida por veículos oclusivos aumenta a permeabilidade cutânea ao modificar a organização estrutural dos lipídios do estrato córneo. Embora esse efeito possa potencializar a absorção de determinados medicamentos, também pode favorecer irritação, sensibilização ou exacerbação de dermatoses relacionadas à oclusão (BENSON; WATKINSON, 2012).

Além de influenciar a permeação cutânea, os veículos exercem papel fundamental na estabilidade química dos princípios ativos. Compostos suscetíveis à oxidação, hidrólise ou fotodegradação dependem de sistemas de formulação adequados para manutenção de sua atividade terapêutica. Dessa forma, a eficácia de um medicamento tópico não é determinada exclusivamente pela concentração do ativo, mas também por sua disponibilidade biológica na formulação (BARNES *et al.*, 2021).

Nas últimas décadas, diversas estratégias foram desenvolvidas com o objetivo de aumentar a permeação cutânea. Essas abordagens incluem métodos químicos, bioquímicos e físicos capazes de modificar temporariamente a bar-

reira epidérmica e favorecer a penetração medicamentosa (ELIAS; WAKEFIELD, 2018; PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

Os intensificadores químicos atuam principalmente por alteração da organização lipídica do estrato córneo, aumentando a difusão de substâncias através da pele. Entre os mecanismos envolvidos destacam-se hidratação prolongada, extração lipídica, modificação das bicamadas lamelares e aumento da solubilidade dos fármacos. As estratégias bioquímicas incluem peptídeos transportadores, moléculas capazes de modular a organização lipídica e compostos que interferem nos mecanismos de reparo da barreira epidérmica. Já os métodos físicos compreendem técnicas como iontoforese, eletroporação, ultrassom, microdermoabrasão, lasers ablativos e microagulhamento, promovendo aumento transitório da permeabilidade cutânea (ELIAS & WAKEFIELD, 2018; PRAUSNITZ *et al.*, 2012).

PRINCIPAIS ATIVOS UTILIZADOS EM DERMATOLOGIA

Os medicamentos utilizados em dermatologia compreendem um grupo heterogêneo de

substâncias com mecanismos de ação distintos, direcionados à modulação da inflamação, da proliferação celular, da queratinização, da resposta imunológica e do crescimento microbiano. A seleção do ativo terapêutico deve considerar não apenas a doença tratada, mas também fatores relacionados à localização anatômica, à integridade da barreira cutânea, ao perfil de segurança e às características individuais do paciente (FERENCE; LAST, 2018; WOLVERTON, 2013; WOLVERTON, 2018).

Corticosteroides

Entre os fármacos tópicos mais amplamente empregados destacam-se os corticosteroides, cuja relevância clínica permanece central no tratamento de diversas dermatoses inflamatórias. Seus efeitos terapêuticos decorrem da ligação aos receptores glicocorticoides intracelulares, seguida pela modulação da expressão gênica de múltiplos mediadores envolvidos na resposta inflamatória e imunológica. Como consequência, observa-se redução da produção de citocinas pró-inflamatórias, prostaglandinas e leucotrienos, além da diminuição da atividade de linfócitos T, mastócitos e células apresentadoras de antígenos (PRAUSNITZ *et al.*, 2012; WOLVERTON, 2013).

A potência dos corticosteroides tópicos varia amplamente entre as diferentes moléculas disponíveis, abrangendo desde formulações de baixa potência, como a hidrocortisona, até agentes ultrapotentes, como o clobetasol e o halobetasol. Essa variabilidade permite sua utilização em diferentes cenários clínicos, incluindo dermatite atópica, dermatite de contato, eczema numular, líquen plano, psoríase localizada e outras dermatoses inflamatórias. Entretanto, sua utilização exige avaliação criteriosa da área tratada, da duração do tratamento e do potencial de absorção sistêmica. O uso prolongado pode

resultar em atrofia cutânea, telangiectasias, estrias, púrpura, hipopigmentação e rosácea induzida por corticosteroides. Em situações específicas, particularmente quando utilizados sob oclusão, em áreas extensas ou em pacientes pediátricos, pode ocorrer absorção sistêmica suficiente para causar supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e manifestações de hipercortisolismo iatrogênico (WOLVERTON, 2013).

Antimicrobianos

Os agentes antimicrobianos constituem outro grupo fundamental da terapêutica dermatológica, abrangendo medicamentos antibacterianos, antifúngicos e antivirais. Sua principal indicação reside no tratamento de infecções cutâneas superficiais e de doenças inflamatórias com participação microbiana relevante, como a acne vulgar (DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Os antibióticos tópicos atuam predominantemente por inibição da síntese proteica bacteriana, como observado com clindamicina e eritromicina, ou por interferência em mecanismos metabólicos essenciais à sobrevivência dos microrganismos. O peróxido de benzoíla, por sua vez, exerce atividade antimicrobiana por meio da liberação de espécies reativas de oxigênio, apresentando a vantagem adicional de não induzir resistência bacteriana significativa (DEL ROSSO; KIRCIK, 2025; REYNOLDS *et al.*, 2024; WALSH *et al.*, 2016).

No tratamento das micoses superficiais, destacam-se os antifúngicos azólicos e as alilaminas. Os azólicos, representados por fármacos como cetoconazol e clotrimazol, inibem a síntese do ergosterol, componente essencial da membrana celular fúngica. Já as alilaminas, como a terbinafina, bloqueiam a enzima esqualeno epoxidase, promovendo acúmulo intracelular de esqualeno e morte celular fúngica. Os

antivirais tópicos, exemplificados pelo aciclovir, atuam sobre a replicação do DNA viral e são empregados principalmente em infecções herpéticas localizadas (DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Apesar de sua eficácia, o uso inadequado de antimicrobianos tópicos tem sido associado ao aumento progressivo da resistência bacteriana, particularmente entre cepas de *Cutibacterium acnes* e *Staphylococcus aureus*. Por essa razão, recomenda-se evitar a utilização prolongada de antibióticos tópicos em monoterapia, privilegiando estratégias combinadas que reduzam a pressão seletiva sobre os microrganismos (REYNOLDS *et al.*, 2024; WALSH *et al.*, 2016).

Agentes esfoliantes químicos e moduladores da renovação epidérmica

Os agentes queratolíticos e esfoliantes químicos ocupam posição de destaque no manejo de doenças caracterizadas por alterações da queratinização, distúrbios pigmentares e fotoenvelhecimento. Sua ação baseia-se na redução da coesão entre os corneócitos, promovendo descamação controlada da camada córnea e acelerando a renovação epidérmica (ALMEMAN, 2024).

Os alfa-hidroxiácidos (AHAs), entre os quais se destacam os ácidos glicólico, lático, mandélico e cítrico, exercem seus efeitos principalmente por diminuição da adesão intercelular na epiderme. Além de promoverem melhora da textura cutânea, contribuem para a uniformização da pigmentação e para a redução de sinais clínicos do fotoenvelhecimento, incluindo rugas finas e irregularidades superficiais (ALMEMAN, 2024).

Os beta-hidroxiácidos (BHAs), representados sobretudo pelo ácido salicílico, diferenciam-se por sua natureza lipofílica, que favorece a penetração no folículo pilossebáceo. Essa

característica explica sua ampla utilização na acne vulgar, nos comedões e em condições associadas à hiperprodução sebácea. Além disso, o ácido salicílico pode atuar como facilitador da penetração de outros medicamentos tópicos ao promover o afinamento controlado da camada córnea (FERENCE; LAST, 2018; ALMEMAN, 2024).

Mais recentemente, os poli-hidroxiácidos (PHAs), como a gluconolactona e o ácido lactobiônico, ganharam relevância clínica devido ao menor potencial irritativo decorrente de sua maior dimensão molecular. Por apresentarem penetração cutânea mais lenta e gradual, constituem alternativas particularmente úteis para pacientes com rosácea, dermatite atópica ou pele sensível (ALMEMAN, 2024).

Embora tradicionalmente associados à possibilidade de comprometimento da barreira cutânea, estudos recentes demonstram que o uso adequado de hidroxiácidos não necessariamente resulta em aumento persistente da perda transepidérmica de água, podendo inclusive contribuir para a melhora da qualidade funcional da epiderme quando utilizados em concentrações e formulações apropriadas (ALMEMAN, 2024; DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Retinoides

Os retinoides representam uma das classes farmacológicas mais importantes da dermatologia moderna. Derivados naturais ou sintéticos da vitamina A, atuam por meio da ligação aos receptores nucleares do ácido retinoico (RAR) e aos receptores X dos retinoides (RXR), regulando a expressão de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose celular (CALLENDER *et al.*, 2022; KOLLI *et al.*, 2019).

Na acne vulgar, os retinoides reduzem a formação de microcomedões, normalizam a queratinização folicular e exercem efeitos anti-inflamatórios, constituindo a base terapêutica

para a maioria dos protocolos contemporâneos de tratamento (KOLLI *et al.*, 2019; REYNOLDS *et al.*, 2024). Na psoríase, contribuem para a redução da hiperproliferação queratínica e para a restauração da diferenciação epidérmica normal. Além disso, apresentam papel consolidado no manejo do fotoenvelhecimento, estimulando a síntese de colágeno dérmico, aumentando alterações pigmentares e melhorando a textura da pele (KOLLI *et al.*, 2019).

Entre os retinoides tópicos mais utilizados destacam-se a tretinoína, o adapaleno e o tazaroteno, enquanto isotretinoína e acitretina permanecem como as principais opções sistêmicas. Apesar de sua elevada eficácia clínica, a utilização desses agentes frequentemente está associada a irritação cutânea, eritema, descamação, xerose e sensação de ardor, especialmente durante as fases iniciais do tratamento. Estratégias como ajuste da frequência de aplicação, uso concomitante de hidratantes e incorporação de sistemas de liberação mais modernos podem melhorar significativamente a tolerabilidade sem comprometer a eficácia terapêutica (LAQUIEZE *et al.*, 2007; NARSA *et al.*, 2024).

No contexto dos retinoides sistêmicos, a teratogenicidade permanece como a principal preocupação relacionada à segurança. Dessa forma, mulheres em idade fértil devem ser submetidas a protocolos rigorosos de contracepção e acompanhamento clínico durante todo o período de tratamento, em conformidade com as recomendações internacionais de farmacovigilância (WOLVERTON, 2013; WOLVERTON, 2018).

SEGURANÇA DA TERAPÊUTICA DERMATOLÓGICA

A segurança terapêutica constitui um dos princípios fundamentais da prática dermatológica e deve ser considerada em todas as etapas do tratamento, desde a escolha do medicamento

até o acompanhamento clínico do paciente. De acordo com os princípios da farmacoterapia dermatológica, uma abordagem segura envolve a antecipação, prevenção, identificação precoce e manejo adequado dos eventos adversos relacionados aos tratamentos (WOLVERTON, 2013).

Embora muitos medicamentos utilizados em dermatologia apresentem perfil de segurança favorável, especialmente quando empregados por via tópica, nenhum tratamento é isento de riscos. A avaliação da relação risco-benefício torna-se particularmente importante nas dermatoses crônicas, nas quais o objetivo terapêutico frequentemente consiste em melhorar sintomas, controlar a progressão da doença e preservar a qualidade de vida do paciente. Nesses cenários, os potenciais riscos da intervenção não devem superar os prejuízos decorrentes da própria condição clínica (WOLVERTON, 2013).

A ocorrência de efeitos adversos depende de múltiplos fatores, incluindo as características farmacológicas do medicamento, a via de administração, a extensão da área tratada, a duração da terapia, as condições da barreira cutânea e fatores individuais do paciente. Alterações da função de barreira, comuns em doenças como dermatite atópica, rosácea e eczema, podem aumentar a permeabilidade cutânea e modificar tanto a eficácia quanto a tolerabilidade dos tratamentos tópicos (ELIAS; WAKEFIELD, 2018; DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Além dos aspectos farmacológicos, a educação do paciente desempenha papel central na segurança terapêutica. A orientação adequada quanto à forma de uso, expectativas de resposta, potenciais efeitos adversos e sinais de alerta contribui para maior adesão ao tratamento e redução de complicações relacionadas ao uso inadequado dos medicamentos (WOLVERTON,

2013). Dessa forma, a segurança em dermatologia deve ser compreendida como um processo contínuo de avaliação clínica, monitorização e tomada de decisão baseada em evidências.

ROTINA DOS TRATAMENTOS TÓPICOS: SEQUÊNCIA E INTE-RAÇÕES

A eficácia da terapia tópica depende não apenas da escolha adequada do princípio ativo, mas também da forma como os produtos são incorporados à rotina terapêutica. A sequência de aplicação dos tratamentos tópicos deve ser compreendida como uma decisão farmacotécnica e clínica individualizada, determinada pelas características do fármaco, do veículo utilizado, da condição da barreira cutânea, da localização anatômica da lesão e dos objetivos terapêuticos pretendidos (FERENCE; LAST, 2018; PRAUSNITZ *et al.*, 2012; BARNES *et al.*, 2021).

A recomendação tradicional de aplicar medicamentos tópicos sobre pele limpa e seca, seguida da utilização de hidratantes e, posteriormente, de fotoprotetores, permanece válida na maioria dos cenários clínicos. Essa abordagem favorece uma absorção mais previsível do princípio ativo e reduz possíveis interferências decorrentes da formação prévia de barreiras físicas na superfície cutânea (BARNES *et al.*, 2021). Tal estratégia é particularmente relevante para fármacos cuja eficácia depende da adequada penetração epidérmica, como corticosteroides tópicos, inibidores da calcineurina, retinoides, agentes despigmentantes e antimicrobianos (FERENCE; LAST, 2018; BARNES *et al.*, 2021).

Entretanto, evidências recentes demonstram que a sequência ideal pode variar de acordo com o contexto clínico. Em pacientes com dermatite atópica, por exemplo, estudos não identificaram diferenças clinicamente significativas

nos desfechos terapêuticos quando emolientes foram aplicados antes ou após corticosteroides tópicos, desde que respeitado um intervalo adequado entre as aplicações. Esses achados sugerem que a ordem de aplicação nem sempre determina a resposta clínica, embora possa influenciar a farmacocinética cutânea e a tolerabilidade do tratamento (NG *et al.*, 2016; AHUJA; LIO, 2024).

Os hidratantes exercem papel particularmente relevante nesse contexto. Além de restaurarem a função de barreira e reduzirem a perda transepidérmica de água, podem modificar a hidratação do estrato córneo e, consequentemente, influenciar a permeação de medicamentos tópicos. Formulações altamente oclusivas tendem a aumentar a absorção de determinados fármacos, enquanto veículos mais leves apresentam menor impacto sobre sua biodisponibilidade (BARNES *et al.*, 2021). Dessa forma, a escolha do hidratante e sua posição na rotina terapêutica devem considerar não apenas os benefícios relacionados à restauração da barreira cutânea, mas também seus potenciais efeitos sobre a absorção dos medicamentos associados.

Em pacientes submetidos ao tratamento com retinoides tópicos, a utilização de hidratantes antes ou após a aplicação do medicamento tem sido amplamente empregada como estratégia para reduzir xerose, descamação, ardor e irritação. O denominado método “sanduíche”, no qual o hidratante é aplicado antes e após o retinoide, pode melhorar significativamente a tolerabilidade do tratamento sem comprometer substancialmente sua eficácia clínica (CALLENDER *et al.*, 2022; LAQUIEZE *et al.*, 2007). Todavia, deve-se reconhecer que qualquer intervenção capaz de modificar a hidratação do estrato córneo também pode alterar a cinética de absorção do princípio ativo.

A acne vulgar representa um dos cenários clínicos em que as interações entre medicamentos tópicos assumem maior relevância. Diretrizes contemporâneas recomendam a utilização de terapias combinadas envolvendo mecanismos de ação complementares, particularmente a associação entre retinoides tópicos e peróxido de benzoíla (KOLLI *et al.*, 2019; REYNOLDS *et al.*, 2024). Essa combinação atua simultaneamente sobre a formação de microcomedões, a inflamação folicular e a proliferação de *Cutibacterium acnes*, proporcionando maior eficácia terapêutica quando comparada ao uso isolado de cada agente (KOLLI *et al.*, 2019; REYNOLDS *et al.*, 2024).

O emprego de antibióticos tópicos merece atenção especial em razão do crescente problema da resistência bacteriana. Evidências acumuladas demonstram que a utilização prolongada de clindamicina ou eritromicina em monoterapia favorece a seleção de cepas resistentes de *Cutibacterium acnes* e *Staphylococcus aureus*. Consequentemente, recomenda-se que antibióticos tópicos sejam preferencialmente associados ao peróxido de benzoíla ou a retinoides, além de serem utilizados por períodos limitados (REYNOLDS *et al.*, 2024; WALSH *et al.*, 2016).

Outro aspecto relevante diz respeito às incompatibilidades entre formulações tópicas. Embora muitas interações sejam predominantemente farmacocinéticas, determinadas associações podem resultar em reações químicas visíveis. Um exemplo clássico é a aplicação concomitante de dapsona ou sulfacetamida tópicas com peróxido de benzoíla, que pode produzir coloração amarelo-alaranjada ou marrom-alaranjada transitória na pele, nos pelos ou nas roupas (FISHER; SHALITA, 2009). Embora esse fenômeno não represente toxicidade significativa, pode comprometer a adesão ao tratamento e gerar preocupação por parte do paciente.

A utilização de agentes esfoliantes químicos, como alfa-hidroxiácidos e beta-hidroxiácidos, também requer atenção quanto à associação com outros medicamentos potencialmente irritantes. Quando empregados concomitantemente a retinoides tópicos ou ao peróxido de benzoíla, podem ocorrer aumento da irritação, comprometimento transitório da barreira epidérmica e piora da tolerabilidade. Nesses casos, a separação das aplicações por períodos distintos do dia ou por dias alternados frequentemente constitui uma estratégia mais segura (ALMEMAN, 2024; NARSA *et al.*, 2024).

A vitamina C tópica representa outro exemplo de ativo cuja eficácia depende significativamente da formulação utilizada. O ácido L-ascórbico apresenta maior estabilidade e penetração em formulações com pH ácido, condição que também pode aumentar o potencial irritativo em indivíduos predispostos. Por essa razão, sua utilização é frequentemente recomendada durante o período diurno, em associação à fotoproteção, reservando-se retinoides e agentes esfoliantes para a rotina noturna (TELANG, 2013).

Independentemente do esquema terapêutico adotado, os fotoprotetores devem constituir a etapa final da rotina matinal. A eficácia dos filtros solares depende da formação de uma película uniforme sobre a superfície cutânea, razão pela qual sua aplicação após medicamentos e hidratantes favorece melhor distribuição do produto e maior proteção contra os efeitos nocivos da radiação ultravioleta (SANDER *et al.*, 2020).

A interpretação das interações entre terapias tópicas deve ultrapassar o conceito tradicional de incompatibilidade química entre princípios ativos. Em dermatologia, muitas interações clinicamente relevantes decorrem de alterações na farmacocinética cutânea, incluindo modifica-

ções na hidratação do estrato córneo, na permeação dos fármacos e na integridade da barreira epidérmica. Veículos altamente oclusivos podem aumentar a absorção de determinados medicamentos, enquanto formulações contendo solventes voláteis tendem a favorecer irritação e ressecamento. Da mesma forma, a associação simultânea de múltiplos agentes potencialmente irritantes pode resultar em efeito cumulativo sobre a barreira cutânea, comprometendo a tolerabilidade e a adesão terapêutica (BARNES *et al.*, 2021; AHUJA; LIO, 2024).

Esses fenômenos assumem especial relevância em pacientes com dermatoses inflamatórias crônicas, como dermatite atópica, rosácea

e eczema, nos quais a função de barreira já se encontra parcialmente comprometida. Nesses cenários, a escolha do veículo, a sequência de aplicação e a introdução gradual dos tratamentos tornam-se componentes fundamentais da estratégia terapêutica. Assim, a organização racional da rotina tópica deve considerar simultaneamente a compatibilidade entre os ativos, as características farmacotécnicas das formulações e o estado funcional da barreira cutânea, com o objetivo de maximizar a eficácia clínica e minimizar eventos adversos relacionados ao tratamento (**Quadro 26.1 e 26.2**) (BARNES *et al.*, 2021; DEL ROSSO; KIRCIK, 2025).

Quadro 26.1 Sequência prática baseada no objetivo terapêutico

Situação clínica	Sequência preferencial	Justificativa científica	Observações de interação
Tratamento medicamentoso em pele estável	Limpeza suave → medicamento → hidratante	Maximiza contato do fármaco com pele limpa e reduz interferência do veículo hidratante na partição e permeação (BARNES <i>et al.</i> , 2021).	Útil para corticosteroides, tacrolimo/ pimecrolimo, retinoides e despigmentantes quando absorção é prioritária.
Dermatite atópica ou barreira muito comprometida	Limpeza/banho curto → emoliente generoso; medicamento nas áreas ativas, antes ou depois com intervalo	Ensaio pediátrico não mostrou diferença clínica relevante entre emoliente antes ou depois do corticosteroide (NG <i>et al.</i> , 2016).	Emolientes oclusivos podem aumentar hidratação do estrato córneo e alterar absorção; evitar oclusão não orientada com corticosteroides potentes (AHUJA; LIO, 2024).
Retinoide tópico em pele sensível	Hidratante → retinoide em pequena quantidade, ou retinoide → hidratante; iniciar em noites alternadas	Hidratantes reduzem xerose, descamação e desconforto induzidos por retinoides; formulações modernas melhoram tolerabilidade (LAQUIEZE <i>et al.</i> , 2007; NARSA <i>et al.</i> , 2024; CALLENDER <i>et al.</i> , 2022).	Evitar combinar na mesma noite com esfoliantes fortes, peróxido de benzoíla irritante em alta concentração ou <i>peelings</i> sem orientação.
Acne com retinoide e peróxido de benzoíla	Preferir combinações fixas validadas ou separar: peróxido de benzoíla de manhã e retinoide à noite	Diretrizes recomendam combinações de mecanismos distintos; retinoides e peróxido de benzoíla otimizam resultados (REYNOLDS <i>et al.</i> , 2024; KOLLI <i>et al.</i> , 2019).	Adapaleno é compatível em formulações fixas com peróxido de benzoíla; tretinoína pode ser mais irritante e algumas formulações são menos estáveis com oxidantes.
Acne com antibiótico tópico	Antibiótico sempre associado a peróxido de benzoíla ou retinoide conforme prescrição	Resistência a antibióticos na acne é crescente; recomenda-se evitar monoterapia antibiótica e limitar duração (WALSH <i>et al.</i> , 2016).	Evitar uso crônico isolado de clindamicina ou eritromicina tópicos.
Dapsona ou Sulfacetamida tópicos	Separar de peróxido de benzoíla por horário ou evitar mistura direta	Mistura com peróxido de benzoíla pode causar descoloração amarelo-alaranjada/ marrom-alaranjada (FISHER; SHALITA, 2009).	A interação é sobretudo cosmética, mas clinicamente relevante por aderência e aparência.
Vitamina C antioxidante	Limpeza → vitamina C → hidratante → fotoprotetor	Vitamina C tópica é antioxidante, pode auxiliar fotoproteção e hiperpigmentação; L-ascórbico é instável e depende de formulação/pH (TELANG, 2013).	Pode irritar em pH baixo; evitar misturar imediatamente com ácidos fortes ou retinoides em pele sensível.
Ácidos esfoliantes (glicólico, láctico, salicílico)	Usar à noite ou em dias alternados; hidratar depois	A ação queratolítica pode aumentar irritação e alterar barreira.	Cautela com retinoides, peróxido de benzoíla e vitamina C ácida na mesma rotina.
Fotoprotetor	Última etapa da manhã, após tratamentos e hidratante	Uso regular reduz dano UV e risco de câncer cutâneo (SANDER <i>et al.</i> , 2020).	Filtros devem formar película uniforme; maquiagem pode vir depois; reaplicar conforme exposição, suor ou água.

Quadro 23.2 Associações terapêuticas de risco e condutas sugeridas

Associação	Risco principal	Conduta sugerida
Retinoide + alfa-hidroxiácido/ beta-hidroxiácido	Irritação, ardor, descamação, piora de barreira	Alternar noites ou introduzir lentamente.
Retinoide + peróxido de benzoíla	Irritação; possível instabilidade de algumas formulações de tretinoína; compatibilidade quando formulação fixa validada	Preferir adapaleno/BPO fixo quando indicado ou separar manhã/noite.
Dapsona/sulfacetamida + peróxido de benzoíla	Descoloração amarelo-alaranjada/marrom-alaranjada da pele	Não misturar; separar horários ou escolher alternativa (FERRENCE; LAST, 2018).
Antibiótico tópico isolado	Seleção de resistência bacteriana crescente	Associar a peróxido de benzoíla e limitar duração (ELIAS; WAKEFIELD, 2018; WALSH <i>et al.</i> , 2016).
Corticosteroide potente + oclusão/hidratante muito oclusivo	Aumento de absorção e efeitos adversos locais/sistêmicos, sobretudo em áreas finas, dobras e crianças	Usar potência, área, tempo e oclusão sob orientação médica estrita (DEL ROSSO; KIRCIK, 2015; AHUJA; LIO, 2024).
Vitamina C L-ascórbica + ácidos/retinoides em pele sensível	Irritação cumulativa por baixo pH e ativos irritantes	Preferir vitamina C pela manhã e retinoide/ácidos à noite ou em dias alternados (BARNES <i>et al.</i> , 2021; TELANG, 2013).
Fotoprotetor antes de hidratante ou tratamentos	Redução da uniformidade do filme fotoprotetor	Fotoprotetor deve ser a última camada da rotina matinal (REYNOLDS <i>et al.</i> , 2024; SANDER <i>et al.</i> , 2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AHUJA, K.; LIO, P.A. Topical steroids or emollients: does order matter? *Archives of Dermatological Research*, v. 316, 2024. doi: 10.1007/s00403-024-02837-0.
- ALMEMAN, A.A. Evaluating the efficacy and safety of alpha-hydroxy acids in dermatological practice: a comprehensive clinical and legal review. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, v. 17, p. 1661, 2024. doi: 10.2147/CCID.S453243.
- BARNES, T.M. *et al.* Vehicles for drug delivery and cosmetic moisturizers: review of topical drug delivery, percutaneous absorption, and formulation considerations. *Pharmaceutics*, v. 13, p. 2082, 2021. doi: 10.3390/pharmaceutics13122012.
- BENSON, H.A.E.; WATKINSON, A.C., editors. *Topical and transdermal drug delivery: principles and practice*. Hoboken: John Wiley & Sons, 2012.
- CALLENDER, V.D. *et al.* Effects of topical retinoids on acne and post-inflammatory hyperpigmentation in patients with skin of color: a clinical review and implications for practice. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 23, p. 69, 2022. doi: 10.1007/s40257-021-00643-2.
- DEL ROSSO, J.Q.; KIRCIK, L. Skin 101: understanding the fundamentals of skin barrier physiology: why is this important for clinicians? *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, v. 18, p. 7, 2025.
- ELIAS, P.M.; WAKEFIELD, J.S. Cutaneous barrier and transdermal drug delivery. In: BOLOGNIA, J.L. *et al.*, editors. *Dermatology*. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- ERENCE, J.D.; LAST, A.R. Other topical medications. In: BOLOGNIA, J.L. *et al.*, editors. *Dermatology*. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
- FISHER, A.H.; SHALITA, A.R. Topical dapsone and benzoyl peroxide interaction resulting in yellow-orange discoloration. *Archives of Dermatology*, v. 145, p. 1027, 2009.
- KOLLI, S.S. *et al.* Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review. *American Journal of Clinical Dermatology*, v. 20, p. 345, 2019. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z.
- LAQUIEZE, S. *et al.* Beneficial effect of a moisturizing cream as adjunctive treatment to oral or topical retinoids. *Journal of Drugs in Dermatology*, v. 6, p. 509, 2007.
- NARSA, A.C. *et al.* Strategies to reduce retinoid-induced skin irritation in topical formulation. *Dermatology Research and Practice*, 2024. doi: 10.1155/2024/5551774.
- NG, S.Y. *et al.* Does order of application of emollient and topical corticosteroids make a difference in the severity of atopic eczema in children? *Pediatric Dermatology*, v. 33, p. 160, 2016. doi: 10.1111/pde.12758.
- PRAUSNITZ, M.R. *et al.* Skin barrier and transdermal drug delivery. In: BOLOGNIA, J.L. *et al.*, editors. *Dermatology*. 3. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012.
- REYNOLDS, R.V. *et al.* Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2024. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017.
- SANDER, M. *et al.* The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *Canadian Medical Association Journal*, v. 192, E1802, 2020. doi: 10.1503/cmaj.201085.
- TELANG, P.S. Vitamin C in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, v. 4, p. 143, 2013. doi: 10.4103/2229-5178.110593.
- WALSH, T.R. *et al.* Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infectious Diseases*, v. 16, e23, 2016. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00527-7.
- WOLVERTON, S.E. Principles for maximizing the safety of dermatologic drug therapy. In: WOLVERTON, S.E., editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 3. ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2013.
- WOLVERTON, S.E. Systemic medications. In: BOLOGNIA, J.L. *et al.*, editors. *Dermatology*. 4. ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.