



Corticoterapia tópica

Considerações sobre halobetasol

Dr. Mario Cezar Pires
CRM-SP: 47.377 - RQE: 45.789





Dr. Mario Cezar Pires
CRM-SP: 47.377 - RQE: 45.789

Médico Dermatologista

Responsável pela Gerência de Formação e Aprimoramento do Complexo Hospitalar Padre Bento de Guarulhos

Médico Dermatologista do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo

Mestre e Doutor em Clínica Médica pelo IAMSPE



Corticoterapia tópica

Considerações sobre halobetasol

A corticoterapia tópica é uma verdadeira arte, sendo necessário o total conhecimento da molécula a ser utilizada para cada situação. Além da potência do corticoide tópico, diversos outros fatores devem ser considerados para maximizar a eficácia terapêutica com o mínimo de efeitos adversos. Ao fazer a opção pelo corticoide, também se deve considerar a idade do paciente, a localização das lesões, o tempo de uso, o veículo a ser utilizado e a própria dermatose a ser tratada.

A primeira utilização de corticosteroides tópicos data de 1952, com a aplicação na pele dos compostos E (cortisona) e F (hidrocortisona) por Sulzberger e Witten.¹ A hidrocortisona foi considerada mais eficaz, sendo glicocorticoide natural derivado do córtex adrenal. Sua estrutura é a base para a maioria dos corticoides tópicos. É composta de 21 átomos de carbono, constituindo o anel ciclo-pentano-peridro-fenantreno e a cadeia lateral 17,21-di-hidróxi(OH)-20-ceto(O) (Figura 1). Essa cadeia lateral é fundamental por toda a ação glucocorticoide.¹

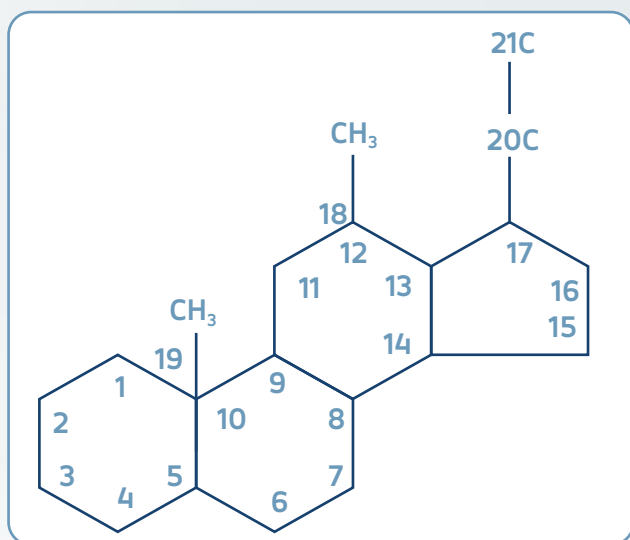


Figura 1. Estrutura molecular da hidrocortisona.

Adaptada de: Mehta AB, et al., 2016.¹

Já na década de 1960, foi introduzido o método de avaliação da potência dos corticoides tópicos por meio do modelo de vasoconstrição *in vivo*, impulsionando o desenvolvimento de várias outras moléculas.²

Descobriu-se que a halogenação com cloro ou flúor nas posições C6 ou C9 aumentava a potência, enquanto a adição do anel acetona melhorava a permeabilidade e a absorção percutânea. A dexametasona tópica foi descoberta no final dos anos 1950, mas foi pouco eficaz e com efeitos colaterais importantes. Outros agentes, como triancinolona e betametasona, mostraram eficácia aumentada em relação à hidrocortisona. **Mediante halogenação e esterificação, vários compostos mais potentes foram descobertos, entre eles propionato de clobetasol, considerado superpotente.³**

Na figura 2, pode-se observar os efeitos dos corticoides tópicos que levam à sua efetividade clínica.

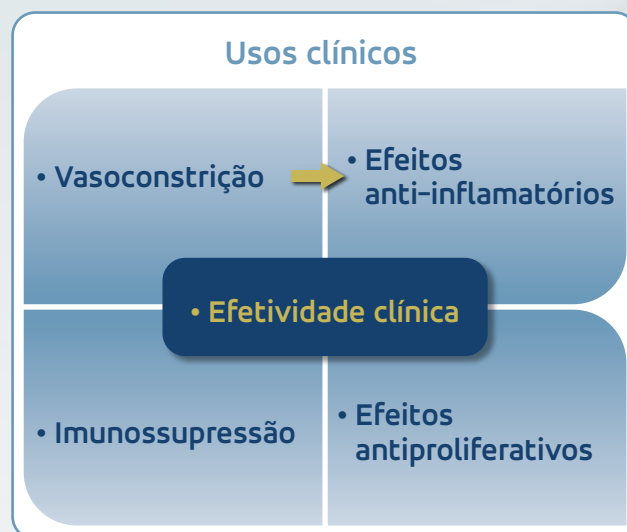


Figura 2. Efetividade clínica dos corticoides tópicos.

Elaborada pelo autor com base em Valencia e Kerdel, 2019.⁴

Metabolismo

A de-esterificação é um dos principais mecanismos do metabolismo dos corticoides tópicos. A biotransformação dos corticoides tópicos na pele pode ser manipulada para aumentar a potência. A halogenação eleva a resistência do composto à de-esterificação, prolongando seu estado ativo, como com clobetasol e halobetasol. Produtos com afinidade aumentada aos receptores intracelulares, como aceponato de metilprednisolona, também têm a potência aumentada.⁵

Da potência dos corticoides tópicos

Função dos veículos

Os principais corticoides tópicos são apresentados em diversos veículos, sendo estes diretamente relacionados à efetividade, ao estágio das lesões e aos locais de aplicação. Assim, há cremes, pomadas, géis, loções, soluções, xampus e espumas. As pomadas apresentam maior grau de absorção, sendo úteis nas regiões de pele mais espessa, como palmas e plantas, e em dermatoses crônicas liquenificadas. Os cremes são menos gordurosos. Atualmente, são a forma mais prescrita em dermatologia, principalmente pela boa cosmética e eficácia. São usados em várias partes do corpo, preferencialmente em lesões mais úmidas, agudas ou subagudas. No entanto, em razão da boa cosmética, muitas vezes se recomendam cremes com corticoides de mais alta potência, mesmo em lesões mais crônicas.

Os géis são menos gordurosos e oclusivos, sendo bem indicados para o couro cabeludo e a face. As loções são fáceis de espalhar e indicadas para grandes áreas do corpo, regiões pilosas ou dobras. Já as soluções são baseadas em álcool, usadas principalmente no couro cabeludo ou em regiões intertriginosas. As espumas são prescritas para dermatoses de couro cabeludo. Os xampus são indicados para lesões de couro cabeludo (por exemplo, em pacientes com psoríase ou dermatite seborreica), com boa eficácia e segurança.^{6,7}

O veículo empregado influenciará diretamente na potência, na seguinte sequência: pomada > creme > gel > loção > solução.^{4,6}

Quadro 1. Potência dos corticoides tópicos

Classes	Substâncias
I. Superpotentes	Propionato de clobetasol a 0,05% em creme e pomada, propionato de halobetasol a 0,05% em creme e pomada, desoximetasona a 0,25%, flurandrenolida em fita adesiva
II. Alta potência	Dipropionato de betametasona a 0,05% em creme e pomada otimizado, halcinonida a 0,1%, desoximetasona a 0,25%, furoato de mometasona a 0,1% em pomada
III. Média-alta potência	Propionato de fluticasona a 0,005% em pomada, dipropionato de betametasona a 0,05% em creme e loção, fluticasona a 0,005% em pomada
IV. Média potência	Furoato de mometasona a 0,1% em creme, flurandrenolida a 0,05% em pomada
V. Média potência	Valerato de betametasona a 0,1% em creme, acetinado de fluocinonida a 0,025% em creme, dipropionato de betametasona a 0,05% em loção, flurandrenolida a 0,05% em creme e loção
VI. Baixa potência	Desonida a 0,05% em creme, acetinado de fluocinolona a 0,01% em creme, valerato de betametasona a 0,05% em loção
VII. Muito baixa potência	Acetato de hidrocortisona, acetato de dexametasona a 0,1%, acetato de metilprednisolona a 0,25% em creme

Obs.: produtos disponíveis no Brasil.

Adaptado de: Schadt e Jackson, 2012.⁷

Da composição química dos corticoides tópicos

O dermatologista é o profissional que deve estar mais habituado às diversas potências dos corticoides tópicos, sendo apto a indicar o produto e o veículo adequados para cada dermatose. **Além do veículo, a halogenação, a esterificação, a otimização e a adição de adjuvantes, como propilenoglicol, influenciam a potência.** Em poucas situações, o aumento da concentração, como com halcinonida, altera a potência do corticoide. No quadro 1, observa-se a classificação de potência dos corticoides tópicos.

Da sensibilidade das dermatoses

A responsividade das diversas dermatoses aos corticoides tópicos também é variável. No quadro 2, consta a classificação das dermatoses de acordo com a responsividade aos corticosteroides tópicos.

Da localização das lesões

Dependendo da localização das lesões, a sensibilidade aos corticoides também é diferente (Figura 3). **Regiões como palmas, plantas e unhas são altamente resistentes, o que torna obrigatório o uso de compostos mais potentes.**

Além de todas as variáveis citadas, a idade deve ser levada em consideração. Bebês e crianças pequenas tendem a ter pele mais sensível, assim como os idosos.⁶

Quadro 2. Sensibilidade das principais dermatoses aos corticoides tópicos

Alta responsividade	Moderada responsividade	Baixa responsividade
Dermatite atópica infantil Dermatite seborreica Prurido anal Intertrigo asséptico Psoríase invertida (dobras)	Psoríase vulgar Dermatite atópica de adultos Eczema numular Dermatite de contato irritativa Urticária papular-estrófulo Parapsoríase Líquen simples crônico	Queloides Psoríases ungueal e palmoplantar Eczema disidrótico Lúpus eritematoso Pênfigos Líquen plano Granuloma anular Necrobiose lipoídica Sarcoidose Dermatite alérgica de contato Picadas de insetos

Adaptado de: Valencia e Kerdel, 2019.⁴

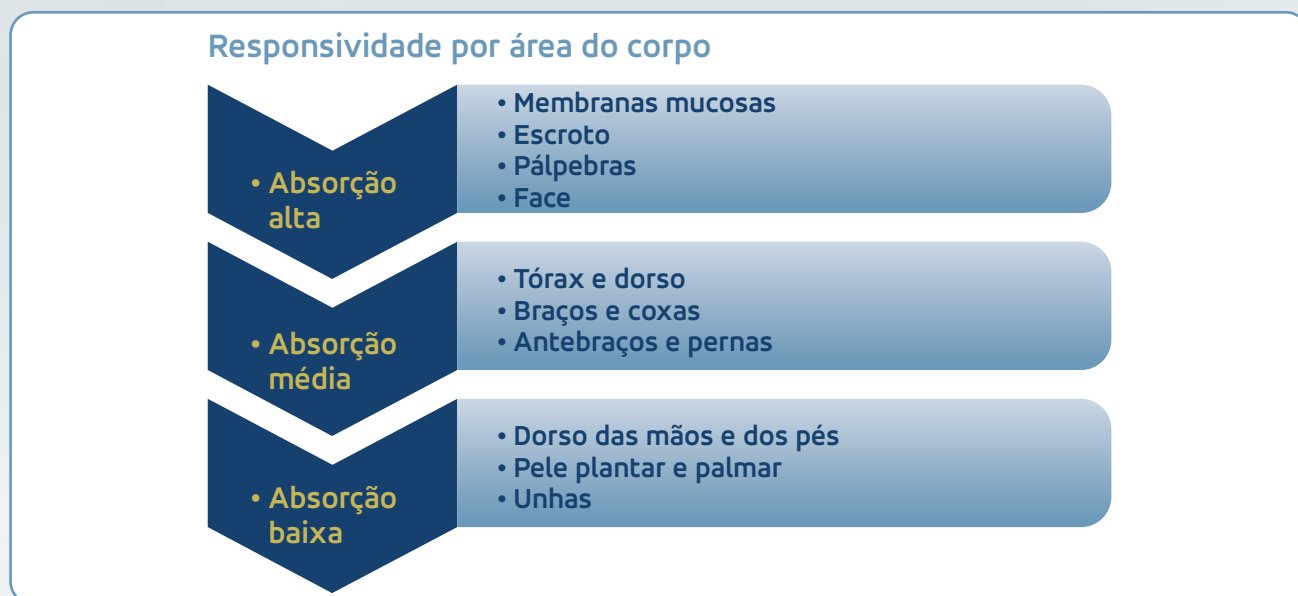


Figura 3. Responsividade aos corticoides tópicos de acordo com a região anatômica.

Elaborada pelo autor com base em Valencia e Kerdel, 2019.^{4,7}

Psoríase

Doença inflamatória e crônica caracterizada por aumento da renovação celular dos ceratinócitos e processo inflamatório principalmente neutrofílico. Há predisposição genética e fatores desencadeantes, como infecções estreptocócicas, estresse emocional, trauma da pele (fenômeno de Köebner) e certas doenças. Clinicamente, há diversos tipos de psoríase, como a vulgar, a *gutata*, a palmoplantar, a pustulosa, a ungueal, a eritrodérmica e a de couro cabeludo. Uma forma rara de psoríase é a invertida, mais sensível à corticoterapia. Muitas vezes, o paciente apresenta mais de um tipo associado. A psoríase vulgar tende a acometer áreas como cotovelos, joelhos, região sacra e couro cabeludo (Figura 4). Corticoterapia tópica é recomendada para o tratamento há muitos anos.^{5,8} Em razão da localização das lesões e da espessura, fre-

quentemente se utilizam corticoides potentes, como clobetasol e halobetasol.^{6,8}



Figura 4. Escamas prateadas da psoríase vulgar.

Arquivo pessoal do autor com autorização do paciente.

Halobetasol

O propionato de halobetasol a 0,05% contém 6-a-fluoro-clobetasol 17-propionato, corticosteroide tri-halogenado de ultrapotência. Sua estrutura química é semelhante à do propionato de clobetasol, considerado o corticoide mais potente em dermatologia utilizado desde 1974, diferindo pelo fato de halobetasol ter átomo de flúor adicional na posição 6-a, o que aumenta sua potência anti-inflamatória e antiproliferativa.⁹

O halobetasol é utilizado há muitos anos em pacientes com diversas formas de psoríase. Como visto anteriormente, certas áreas da pele são mais resistentes aos corticoides tópicos, como palmas, plantas, unhas, dorso de pés e mãos, regiões comumente acometidas por psoríase. Além disso, a própria doença é mais resistente, tendo, na maioria das vezes, placas eritemato-descamativas espessas, tornando imperativo o uso de corticoides tópicos mais potentes.^{6,8,10}

A eficácia e a segurança de halobetasol a 0,05% em creme foi estudada em 1991, por Katz et al.¹¹ Os autores realizaram um estudo duplo-cego controlado por veículo placebo em pacientes com psoríase em placas por uma a duas semanas, duas vezes ao dia. Foi utilizada escala de 4 pontos em relação à elevação da placa, ao eritema, à descamação e ao prurido. Em todos os parâmetros avaliados, a eficácia de halobetasol foi significativamente melhor que o veículo estatisticamente. Nesse período de uso, não houve efeitos adversos sistêmicos. Nenhum paciente abandonou o estudo em razão de efeitos adversos, não tendo sido observada atrofia significativa.¹¹

Um estudo duplo-cego em pacientes com psoríase grave indicou 90% com índice de curado ou marcada melhora com halobetasol a 0,05% *versus* 80% daqueles usando clobetasol a 0,05%.¹² Em um protocolo realizado na África do Sul comparando as duas moléculas e portadores de psoríase, depois de 14 dias de tratamento, verificou-se que 86% daqueles em uso de halobetasol apresentavam doença leve ou estavam sem lesões *versus* 70% dos que aplicaram clobetasol ($p < 0,023$). Com a extensão do tratamento até 24 dias, 69% dos que utilizaram halobetasol estavam sem lesões *versus* 56% dos que usaram clobetasol. Efeitos adversos foram relatados em 7% e 12% dos pacientes

tratados com halobetasol e clobetasol, respectivamente. Os principais efeitos adversos em ambos os grupos foram prurido no local da aplicação, foliculite, hipopigmentação, sensação de secura e postulação. Nesse curto espaço de uso, não foram detectados atrofia de pele nem efeitos adversos sistêmicos.¹³

O halobetasol foi aprovado pela *Food and Drug Agency* para o tratamento de muitas dermatoses inflamatórias e condições dermatológicas pruriginosas. É tipicamente usado na psoríase em placas, mas apresenta muitas outras indicações, como dermatite atópica grave, alopecia areata, líquen plano, líquen simples crônico e granuloma anular.¹⁴ Na tabela de potências dos corticoides tópicos é classificado como I (alta potência). Na forma de creme, apresenta cosmética adequada. Recomenda-se a aplicação uma a duas vezes ao dia, por curtos períodos, entre 7 e 14 dias. Não é indicado seu uso por mais de três semanas. Por ser de alta potência, deve ser evitado na face de bebês e crianças pequenas. Em idosos, pode ser usado por curtos períodos e com cuidado.

Os principais efeitos colaterais locais são estrias (cuidado nas mamas, abdome e coxas), púrpura, rosácea e acne. O uso prolongado pode levar à atrofia da pele. Menos comumente são vistos hipertricrose, alteração da pigmentação, retardo na cicatrização e exacerbação de infecções de pele. Efeitos colaterais sistêmicos, como hiperglicemia, insuficiência adrenal e supressão do eixo hipotálamo-pituitário-adrenal, são raros e dependentes do uso inadequado por longos períodos e em áreas extensas da pele.¹⁵

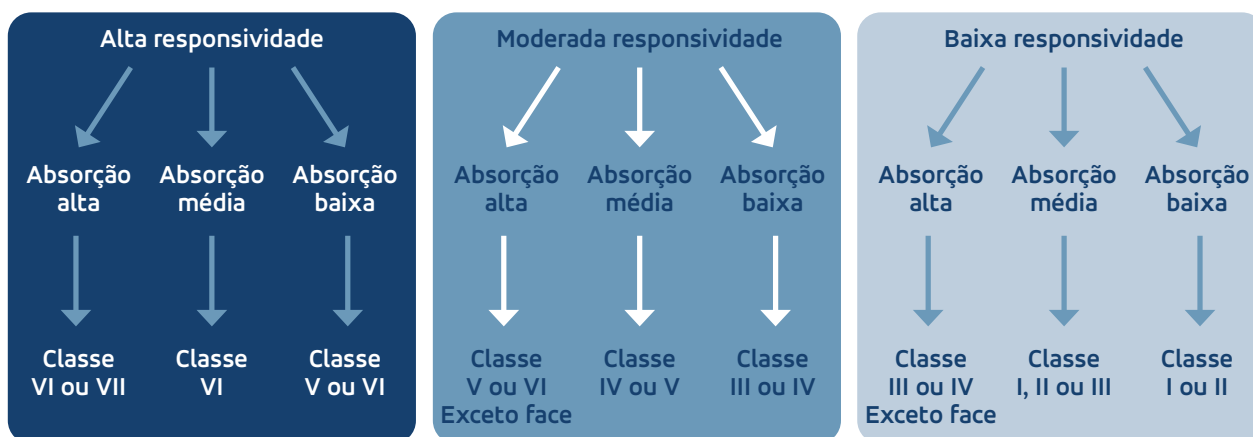
Kerdel et al. compararam propionato de halobetasol a 0,01% em loção, com creme a 0,05% em pacientes com psoríase em placas. Os resultados mostraram que a loção apresentou resultados comparáveis aos do creme, reduzindo os sinais de psoríase na lesão-alvo, sendo uma boa opção para áreas mais extensas.¹⁶ Outros autores, como Bagel et al., confirmaram a eficácia de propionato de halobetasol em pacientes com psoríase.¹⁷

A eficácia do propionato de halobetasol também foi comparada à de outros corticoides tópicos, como dipropionato de betametasona, valerato de betametasona e diflucortolona, tendo mostrado mais efetividade.¹⁸⁻²⁰

Considerações finais

O propionato de halobetasol é um corticoide tópico de alta potência, com efeitos comparáveis ou mesmo superiores aos de clobetasol e outros tópicos. É efetivo em diversas dermatoses, sendo particularmente indicado para psoríase. Utilizado de maneira correta e por tempo adequado, constitui uma ótima opção para auxiliar o controle dessa dermatose. O algoritmo a seguir é sugestão do autor para o uso adequado dos corticoides tópicos nas dermatoses inflamatórias.

Dermatose inflamatória com indicação de corticoides tópicos



Obs.: sempre que possível por curtos períodos, alternando com imunomoduladores inibidores da calcineurina-tacrolimo ou pimecrolimo.

Elaborado pelo autor.

Referências bibliográficas

1. Mehta AB, Nadkarni NJ, Patil SP, et al. Topical corticosteroids in Dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016;82(4):1-8.
2. McKenzie AW, Stoughton RB. Method for comparing percutaneous absorption of steroids. *Arch Dermatol.* 1962;86(5):608-10.
3. Kragballe K. Topical corticosteroids mechanisms of action. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockl).* 1989;151:7-10.
4. Valencia IC, Kerdel FA. Topical glucocorticoids. In: Wolff K, Goldsmith L, Katz S, et al. *Fitzpatrick's Dermatology in general Medicine.* 7. ed. Nova York: McGraw-Hill, 2019. p. 2102, 2015.
5. Guillard ME, Cunha TAC. Doenças eritêmato-escamosas. In: Sittart JAS, Pires MC. *Dermatologia na prática médica.* São Paulo: Roca, 2007. p. 135-54.
6. Stacey SK, McEleney M. Topical corticosteroids: choice and application. *Am Fam Physician.* 2021;103(6):337-43.
7. Schadt CR, Jackson SM. Glucocorticoids. In: Bologna J, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatology.* 4. ed. Filadélfia: Elsevier, 2012. p. 2186-99.
8. Romiti R, Zambaldi L, Takahashi MDF. Psoríase. In: Lupi O. *Rotinas de diagnóstico e tratamento da Sociedade Brasileira de Dermatologia.* 2. ed. Rio de Janeiro: Gen/AC Farmacêutica, 2012. p. 529-40.
9. Awad N, Preuss CV. Halobetasol cream. Treasure Island: StatPearls, 2023.
10. Lyseng-Williamson K. Halobetasol propionate 0.05% cream: a guide to its use in the treatment of plaque psoriasis. *Drugs Ther Perspect.* 2013;29:102-7.
11. Katz HI, Gross E, Buxman M, et al. A double-blind, vehicle-controlled paired comparison of halobetasol propionate cream on patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 pt 2):1175-8.
12. Mohandas S, Rai R, Srinivas CR. Halobetasol versus clobetasol: a study of potency. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2009;75(2):186-7.
13. Goldberg B, Hartdegen R, Presbury D, et al. A double-blind, multicenter comparison of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% clobetasol propionate ointment in patients with chronic, localized plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25 (6 Pt. 2):1145-8.
14. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician.* 2009;15;79(2):135-40.
15. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, et al. Adverse effects of topical corticosteroids. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(1):1-15.
16. Kerdel FA, Draelos ZD, Tying SK, et al. A phase 2, multicenter, double-blind, randomized vehicle-controlled clinical study to compare the safety and efficacy of a halobetasol propionate 0.01% lotion and halobetasol 0.05% cream in the treatment of plaque psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(4):333-9.
17. Bagel J, Thibodeaux G, Han GL. Halobetasol propionate for the management of psoriasis. *Cutis.* 2020;105(2):92-6.
18. Mensing H, Korsukewitz G, Yawalkar S. A double-blind, multicenter comparison between 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.05% betamethasone dipropionate ointment in chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 2):1149-52.
19. Blum G, Yawalkar S. A comparative, multicenter, double blind trial of 0.05% halobetasol propionate ointment and 0.1% betamethasone valerate ointment in the treatment of patients with chronic, localized plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt 2):1153-6.
20. Brunner N, Yawalkar S. A double-blind, multicenter, parallel-group trial with 0.05% halobetasol propionate ointment versus 0.1% diflucortolone valerate ointment in patients with severe, chronic atopic dermatitis or lichen simplex chronicus. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(6 Pt. 2):1160-3.

