



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE
CURSO DE BACHARELADO EM FARMÁCIA

DENNER ALÍPIO DA SILVA LIMA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE XAMPUS ANTICASPA

CUITÉ – PB
2017

DENNER ALÍPIO DA SILVA LIMA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE XAMPUS ANTICASPA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Júlia Beatriz Pereira de Souza

CUITÉ – PB

2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE
Responsabilidade Msc. Jesiel Ferreira Gomes - CRB 15 - 256

L732a Lima, Denner Alípio da Silva.

Avaliação da qualidade de xampus anticaspa. / Denner Alípio da Silva Lima. - Cuité: CES, 2017.

54 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) - Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2017.

Orientadora: Dra. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Xampus. 2. Controle de qualidade. 3. Caspa. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615

DENNER ALÍPIO DA SILVA LIMA

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE XAMPUS ANTICASPA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Julia Beatriz Pereira de Souza
Orientadora – UFCG

Prof. Dr. Egberto Santos Carmo
Examinador – UFCG

Msc. Maria da Glória Batista de Azevedo
Examinadora – UFCG

Dedico esse trabalho a minha mãe, Damiana Belarmino, minha irmã Dayannara Alípio e meu pai Denivaldo Alípio, que são os maiores responsáveis por essa vitória, a Deus, a toda minha família e amigos que torceram por mim ao longo dessa trajetória.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, criador do céu e da terra, por ter me dado o dom da vida e por ter me permitido superar todas as barreiras e desafios, concluindo esta etapa de minha vida.

Aos meus maiores amores, meus pais, Damiana Belarmino e Denivaldo Alípio por terem me apoiado nas minhas escolhas, sempre me dizendo que eu era capaz. Obrigado pelo amor, carinho e ajuda, dentro de suas possibilidades. Obrigado, à minha irmã Dayannara Alípio, pelo amor e cumplicidade.

A todos os meus tios, tias e primos por compartilharem comigo esse sonho e fazer com que ele se concretizasse.

À Prof.^a. Dr.^a. Júlia Beatriz Pereira de Souza incentivo, carinho e colaboração no desenvolvimento deste trabalho.

A Maria da Glória Batista e Egberto Santos Carmo, por toda ajuda prestada e por aceitarem participar da banca examinadora, avaliando e enriquecendo meu trabalho com suas sugestões e observações.

Agradeço a todos os meus amigos e colegas de turma, por todo apoio, sorrisos, alegrias compartilhadas, aventuras e crescimento pessoal durante esses anos. Agradeço a Junior, Karine, Nathália, Rafaela, Jéssica, Jeovana e Kel por estarem sempre presentes nos momentos de alegria, como também nos momentos difíceis do curso, mostrando que juntos podíamos superar todos os desafios. Agradeço também aos meus amigos Laura, Edileuza, Aniely, Edlla, Guilherme, Brennda e Poliana por todos os conselhos dados e alegrias vividas ultimamente. Que essa nossa amizade sem limites, cheia de cumplicidade e confiança seja infinita. Amo vocês!

A todos os professores do curso de Farmácia/UFCG, com os quais eu tive o privilégio de conviver, obrigada pela atenção a mim dispensada. Obrigado a todos que contribuíram, diretamente ou indiretamente para a realização deste trabalho.

*“São nossas escolhas, muito mais do que
nossas habilidades que irão definir quem
realmente somos. ”*

J. K. Rowling

RESUMO

As micoses superficiais são infecções fúngicas localizadas em diversas partes do corpo, estando entre os principais motivos de consultas dermatológicas. Dentre as micoses superficiais mais comuns a caspa e a dermatite seborreica se destacam por terem distribuição universal, sendo frequentemente associadas à colonização por fungos do gênero *Malassezia*. Xampus contendo diferentes ativos antifúngicos como piritionato de zinco, cetoconazol e ciclopirox olamina, são os principais tratamentos para tais afecções. Estes produtos, por terem amplo uso pela população, têm a necessidade de comprovação de sua qualidade, verificando também a sua efetividade, através do controle de qualidade. O presente trabalho teve por objetivo avaliar os parâmetros de qualidade de xampus anticaspa, levando em consideração as exigências para produtos com essa finalidade. Foram realizadas análises da composição química rotulada, das características organolépticas, físico-químicas (pH, viscosidade, teste de centrífuga, densidade, índice de espuma) e ensaios de eficácia microbiológica. Após a realização dos testes em cinco amostras comerciais, todas foram aprovadas quanto à análise organoléptica e teste de centrifuga. Enquanto que em relação ao pH, a amostra 4 mostrou-se fora dos padrões. No teste de viscosidade, apenas a amostra 5 apresentou em conformidade com o descrito na literatura. A densidade de todas as amostras mostrou-se fora dos padrões. No índice de espuma as amostras 1 e 2, apresentaram maior consistência da espuma. Todas as amostras apresentaram em seus rótulos, ativos anticaspa com ação comprovada na literatura, no entanto, apenas as amostras 1, 2 e 3 mostraram-se eficazes no combate aos microrganismos teste.

Palavras-chave: Controle de qualidade, xampu, caspa.

ABSTRACT

Superficial mycoses are fungal infections located in various parts of the body, being among the main reasons for dermatological consultations. Among the most common superficial mycoses, dandruff and seborrheic dermatitis are distinguished by their universal distribution and are frequently associated with colonization by fungi of the genus *Malassezia*. Shampoos containing different antifungal actives such as zinc pyrithione, ketoconazole and cyclopirox olamine are the main treatments for such conditions. These products, because they have wide use by the population, have the necessity of proving their quality, also verifying their effectiveness, through the quality control. The present study aimed to evaluate the quality parameters of antidandruff shampoos, taking into account the requirements for products with this purpose. Analyzes of the labeled chemical composition, organoleptic, physicochemical characteristics (pH, viscosity, centrifuge test, density, foam index) and microbiological potency tests were performed. After the tests carried out on five commercial samples, all were approved for organoleptic analysis and centrifugal testing. While in relation to pH, sample 4 was out of standards. In the viscosity test, only sample 5 was performed in accordance with that described in the literature. The density of all samples was out of standard. In the foam index, samples 1 and 2 showed higher foam consistency. All samples presented in their labels, antidandruff actives with proven action in the literature, however, only samples 1, 2 and 3 proved to be effective against test microorganisms.

Keywords: Quality control, shampoo, dandruff.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema demonstrativo da padronização do inóculo	32
Figura 2. Esquema representativo da diluição das amostras para o ensaio de eficácia microbiológica.....	32
Figura 3. Representação da disposição dos cilindros para teste de eficácia dos xampus anticaspa	
Figura 4. Aspecto visual das amostras de xampus anticaspa analisados	38
Figura 5. Atividade antimicrobiana dos xampus anticaspa sobre os microrganismos teste pelo método de difusão em ágar	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Coeficientes – viscosímetro rotativo analógico Quimis.....	29
Tabela 2. Parâmetros físicos químicos dos xampus avaliados	39
Tabela 3. Índice de espuma dos xampus avaliados	41
Tabela 4. Halos de inibição em mm das amostras analisadas nas diluições recomendadas de uso sobre os microrganismos testes pelo método de difusão em ágar (n = 5)..	43

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Produtos para higiene dos cabelos e couro cabeludo (líquido, gel, creme, pós ou sólido) classificador conforme o grau de risco	21
Quadro 2. Composição do xampu base	34
Quadro 3. Principais componentes químicos dos xampus avaliados	35
Quadro 4. Componentes naturais presentes nos xampus avaliados	36
Quadro 5. Avaliação das características organolépticas dos xampus avaliados	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional De Vigilância Sanitária

ASD – Ágar Sabouraud Dextrose

ATPase - adenosinatrifosfatases

cP - Centipoise

CRF – Conselho Regional de Farmácia

g - Gramas

L - Litros

mL – Mililitros

mm – Milímetros

n° - Número

°C – Graus Celsius

PB – Paraíba

pH – Potencial Hidrogeniônico

RDC – Resolução da Diretoria Colegiada

spp. – Várias Espécies de um Gênero

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Objetivo Geral.....	16
2.2 Objetivos Específicos.....	16
3 REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1 Dermatomicoses.....	17
3.2 Xampus anticaspa.....	19
3.3 Controle de qualidade.....	22
3.3.1 Controle de qualidade microbiológico.....	23
3.3.1.1 Ensaio de difusão em ágar.....	23
3.3.2 Ensaio físico-químicos.....	24
3.3.2.1 Viscosidade.....	24
3.3.2.2 pH	25
3.3.2.3 Teste de centrifuga.....	25
3.3.2.4 Densidade.....	25
3.3.2.5 Poder de espuma	26
4 MATERIAL E MÉTODOS	27
4.1 Amostras	27
4.2 Reagentes e meios.....	27
4.3 Equipamentos e acessórios.....	27
4.4 Métodos.....	28
4.4.1 Análise físico-química.....	28
4.4.1.1 Viscosidade.....	28
4.4.1.2 pH.....	29
4.4.1.3 Poder de espuma.....	29
4.4.1.4 Densidade.....	30
4.4.1.5 Teste de centrifuga.....	30

4.4.2 Características organolépticas	30
4.4.3 Ensaio de eficácia microbiológica.....	31
4.4.3.1 Preparo do meio de cultura.....	31
4.4.3.2 Preparo do inóculo	31
4.4.3.3 Preparo das soluções padrões.....	32
4.4.3.4 Método de difusão em ágar	33
4.4.4 Formulação do xampu de cetoconazol	33
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	35
5.1 Composição química rotulada.....	35
5.2 Características organolépticas.....	37
5.3 Análise físico-química.....	39
5.3.1 pH.....	39
5.3.2 Viscosidade.....	40
5.3.3 Teste de centrífuga.....	40
5.3.4 Densidade.....	41
5.3.5 Índice de espuma.....	41
5.4 Ensaio de eficácia antimicrobiana.....	42
6 CONCLUSÃO.....	46
REFERÊNCIAS.....	47

1. INTRODUÇÃO

As micoses superficiais são infecções fúngicas localizadas nas camadas superficiais da pele e seus anexos, bem como nas mucosas e zonas cutaneomucosas (SOMENZI; RIBEIRO; MENEZES, 2006). As infecções causadas por fungos estão entre as causas mais comuns de doenças cutâneas. Dentre elas, destacam-se as malassezioses, que são as formas clínicas da infecção causada pela levedura *Malassezia*. Pitíriase versicolor, foliculite, dermatite seborreica são algumas das doenças associadas ao fungo citado (STAUB et al., 2007; AZEVEDO, 2012).

Em relação ao couro cabeludo a dermatite seborreica e a caspa são alterações crônicas, não contagiosas e recorrentes, em que ocorre inflamações da pele e couro cabeludo, onde existe um maior número de glândulas sebáceas (STEINER, 1998). A caspa, doença que afeta 50% da população mundial em algum estágio de suas vidas, está relacionada ao fungo lipofílico *Malassezia* spp., previamente conhecido como *Pityrosporum ovale*. Em condições normais, estes fungos habitam a superfície do couro cabeludo, vivendo como hóspedes nos seres humanos, retirando o excesso da oleosidade do couro cabeludo, se alimentando dos triglicerídeos (BERTI et al., 2007).

Por se tratar de afecções do couro cabeludo, o xampu é a forma farmacêutica escolhida para um tratamento eficaz destas, no qual podem ser incorporadas várias substâncias antifúngicas, como por exemplo: cetoconazol, piritionato de zinco, óleo de melalêuca, ácido salicílico, enxofre, coaltar, climbazol, piroctone olamina e sulfeto de selênio, sendo estes os principais tratamentos comerciais disponíveis no mercado para estas afecções (STAUB, 2005; BERTI et al., 2007; GRIMALT, 2007).

A RDC n°79, de 27 de agosto de 2000 classifica os produtos de uso capilar quanto ao grau de risco que oferecem de acordo com a sua finalidade de uso, dessa forma os xampus anticaspa são classificados como grau de risco dois (BRASIL, 2000).

Assim, a qualidade dos produtos pode ser controlada por meio de métodos de ensaios de referência ou métodos desenvolvidos pela empresa, de forma a garantir a segurança e eficácia para o consumidor. Deve-se ter comprovada a confiabilidade dos resultados, demonstrando que o procedimento conduz efetivamente ao objetivo desejado (BRASIL, 2008).

A avaliação da qualidade de xampus contendo princípios ativos anticaspa é de suma importância e deve ser realizado seguindo as descrições estabelecidas nos compêndios oficiais. O controle da qualidade microbiológico de medicamentos e cosméticos objetiva garantir a obtenção de produtos com excelência nos quesitos de estabilidade, qualidade e confiança (SILVA; SILVA, 2014).

Por se tratar de diferentes produtos rotulados e comercializados como produtos anticaspa, ambos de amplo uso pela população, faz-se necessário que suas propriedades sejam analisadas e comparadas, visando comprovar a qualidade destes, bem como, verificar a efetividade no combate à caspa, garantindo que o produto realize de forma eficaz a ação para o qual foi criado.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar parâmetros de qualidade de diferentes marcas de xampus anticaspa.

2.2 Objetivos específicos

- Analisar a composição descrita nos rótulos, bem como identificar ativos anticaspa descritos nestes;
- Analisar as propriedades organolépticas dos produtos;
- Analisar os parâmetros físico-químicos dos xampus anticaspa;
- Verificar a eficácia antifúngica *in vitro* das amostras analisadas.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Dermatomicoses

As dermatomicoses ou micoses superficiais são causadas por fungos ou leveduras capazes de invadir pele, unhas, membrana mucosa e cabelos de homens e animais, tendo uma maior prevalência na América Latina, pois encontram nas condições de temperatura e umidade do clima tropical, o habitat ideal para sua disseminação (STAUB, 2005; SOUZA et al., 2007).

As micoses superficiais estão entre os principais motivos de consultas dermatológicas e a caspa é uma queixa comum à grande parte dos indivíduos em algum momento da vida. Tais problemas são causados e/ou agravados por fungos (RABITO; TRUITI, 2009).

Alguns fungos estão sempre presentes, como comensais, sem gerar doenças, em algumas partes do organismo como a boca, a pele, o intestino e a vagina. A microbiota bacteriana residente e as defesas imunológicas do organismo impedem a disseminação destes fungos. Dessa forma, os fungos podem incidir em órgãos internos, invadindo a corrente sanguínea, se tornando mortais. As micoses mais comuns são as superficiais, que afetam a pele, os pelos, o cabelo, as unhas, os órgãos genitais e a mucosa oral (SOMENZI; RIBEIRO; MENEZES, 2006).

Os principais agentes etiológicos das dermatomicoses são os dermatófitos e as leveduras do gênero *Candida* (NARDIN et al., 2006). Os primeiros, possuem a capacidade de degradar a queratina da pele, e seus anexos que serve como a principal fonte nutricional, sendo chamados de fungos queratinofílicos (WILLE; ARANTES; SILVA, 2009).

As micoses superficiais estritas são infecções fúngicas que se localizam nas camadas superficiais da pele e em seus anexos (LACAZ et al., 2002). Fungos leveduriformes (*Malassezia* spp., *Trichosporon* spp.) e fungos filamentosos não dermatofílicos (*Piedraia hortae* e *Phaeoannelomyces werneckii*) são os agentes etiológicos que representam tais micoses (ARAUJO et al., 2003; SANABRIA et al., 2004).

Por décadas, o gênero *Malassezia* foi limitado a duas espécies, sendo uma lipodependente e outra não, representadas pela *M. furfur* e *M. pachydermatis*, respectivamente. O fungo *Malassezia furfur*, é considerado como agente etiológico da pitíriase versicolor. Podendo também, estar associado à foliculite, dermatite seborreica, caspa, psoríase, fungemia e infecções sistêmicas. Trata-se de uma levedura que necessita de lipídeos para que possa se

desenvolver e faz parte da microbiota cutânea normal e do couro cabeludo (GUÉHO; MIDGLEY; GUILLOT, 1996; LIMA et al., 2002).

Clinicamente, a micose caracteriza-se como máculas bem delimitadas, descamação esfarelada e de cor variável, apresentando lesões hipocrômicas ou hiperocrômicas, isoladas ou unidas entre si. Estas lesões localizam-se com maior frequência no tronco, membros superiores, pescoço, couro cabeludo, que são áreas mais ricas em glândulas sebáceas e, também, nas unhas (LIMA et al., 2002).

A caspa é a descamação esbranquiçada do couro cabeludo. Quando a manifestação progride, chama-se seborreia ou dermatite seborreica, sendo um quadro mais acentuado o qual inclui inflamações e lesões avermelhadas que podem atingir outras áreas não apenas o couro cabeludo. Sabe-se que ela é bastante suscetível às variações constantes de temperatura, stress, alterações hormonais, no caso dos homens, o excesso de testosterona aumenta a atividade da glândula sebácea, exposição excessiva a altas temperaturas, excesso de química, utilização incorreta de produtos e processos alérgicos estão entre os fatores desencadeantes dessa doença (VIEIRA; MACHADO; MOSER, 2014).

Atualmente, a dermatite seborreica tem distribuição mundial, acometendo 18% da população, atingindo principalmente adolescentes e adultos jovens na faixa etária de 18 a 40 anos. Também é observada em três faixas etárias distintas, como recém-nascidos, indivíduos de meia idade (30 a 50 anos) e idosos (BRASIL RNP, 2002).

A dermatite seborreica caracteriza-se pela inflamação e a descamação da pele em áreas ricas em glândulas sebáceas, como face, couro cabeludo e tronco, bem como pela formação de lesões eritemato descamativas em couro cabeludo, região retro auricular, médio-facial e médio-torácica, sendo associada frequentemente à colonização por *Malassezia*, presente na pele que por apresentar características lipofílicas, este microrganismo concentra-se particularmente em regiões ricas em glândulas sebáceas, ocasionando eritema e prurido (BOIXAREU, 1995; SALVADOR et al., 2000; WEBSTER, 2001; SCHLOTTFELDT et al., 2002).

A *Malassezia* spp., agente de micose superficial estrita, é componente da microbiota normal da pele e do couro cabeludo, e apesar de não queratinolítica, utiliza restos epiteliais e produtos de excreção para o seu desenvolvimento (BROOKS; BUTEL; MORSE, 2000; OLIVEIRA et al., 2006).

A predisposição genética provavelmente está relacionada a um defeito no metabolismo das glândulas sebáceas, que respondem com produção excessiva a um estímulo mais acentuado (ANTÔNIO, 2001; ROSSI, 2001; BRASIL RNP, 2002). A qualidade do sebo na pele com dermatite seborreica é diferente daquele na pele normal, apresentando maior quantidade de

colesterol, triglicérides e menor quantidade de esqualeno, ácidos graxos livres e ésteres de cera (STEINER, 1998). Por outro lado, alguns estudos propõem que o hormônio sexual masculino pode estar relacionado como causa da dermatite seborreica, e por isso os homens estão mais propensos à doença (BRASIL RNP, 2002).

A relação entre dermatite seborreica do couro cabeludo e a caspa não é clara, sendo que alguns autores sugerem que a caspa é um termo mais genérico que se refere a uma descamação do couro cabeludo sem considerar a etiologia da doença (GUPTA; BLUHM, 2004).

As causas da dermatite seborreica e caspa são ainda pouco conhecidas. Outra hipótese para os efeitos causais consistem no aumento da epidermopoiese, o qual leva à hiperprodução de queratina. Porém, esta hipótese, proposta por Kligman e colaboradores, tem sido negada por vários autores (FORMARIZ et al., 2005).

O diagnóstico das dermatomicoses é realizado por meio da observação das manifestações clínicas das lesões e pelo diagnóstico micológico, onde se verifica a presença do fungo no material clínico. O diagnóstico micológico é muito importante, pois permite confirmar a etiologia das dermatomicoses, estabelecer a terapia correta, correlacionar os resultados obtidos com a situação socioeconômica da população afetada e aplicar medidas profiláticas baseadas na espécie identificada (CAMPANHA; TASCA; SVIDZINSKI, 2007).

A cura espontânea das dermatomicoses é improvável, sendo necessário instaurar o tratamento tópico ou sistêmico (TRABULSI, 2008). Grande parte dos tratamentos comerciais disponíveis no mercado para a caspa e para a dermatite seborreica apresenta agentes antifúngicos como o piritionato de zinco, sulfeto de selênio, cetoconazol, ciclopirox olamina, violeta de genciana e miconazol (GRIMALT, 2007; RABITO; TRUITI, 2009). O tratamento sistêmico é realizado principalmente pelos derivados azólicos, como o cetoconazol e o fluconazol (TRABULSI, 2008).

3.2 Xampus anticaspa

Atualmente, existem no mercado diversos produtos de higiene pessoal com objetivos diferentes. Um produto destaque são os xampus, os quais possuem como finalidade a limpeza dos cabelos e do couro cabeludo, além de servir como veículo de princípios ativos que tenham alguma ação terapêutica (FERREIRA, 2010).

O xampu é um produto cosmético utilizado para o cuidado dos cabelos e couro cabeludo. Contém em suas formulações um ou mais tipos de detergentes sintéticos, que tem a função de remover da superfície do cabelo as impurezas provenientes das secreções, resíduos celulares e

do ambiente, assim como também, tratar o couro cabeludo, melhorando seu aspecto e facilitando suas funções. Outras substâncias estão presentes nas formulações de xampus, tais como perfumes, conservantes e espessantes (BARBOSA; SILVA, 1995; RABELLO, 2005).

Segundo Staub et al., (2005) os xampus líquidos são preparações fluidas ou levemente viscosas, de fácil aplicação, podendo ser transparentes ou opacos. A diversidade de matérias-primas utilizadas para a produção de xampus contribui para a obtenção de diferentes tipos de produtos.

Dentre os parâmetros de qualidade a serem conferidos nos xampus, estão incluídas a análise de características organolépticas, pois alterações de odor e cor podem sugerir contaminação microbiológica ou alterações químicas; o pH, que preferencialmente deve ficar ligeiramente ácido, entre 5,0 e 7,0 afim de evitar irritação ocular e cutânea; viscosidade de no mínimo 2000 cP, já que a maioria dos produtos apresentam viscosidade entre 2000 e 5000 cP; densidade; persistência e qualidade da espuma; e volume do produto final (SAMPAIO, 1997; FERREIRA, 2010).

Os xampus podem ser classificados quanto à finalidade de uso, como auxiliar na prevenção da queda, caspa, seborreia excessiva, entre outras e ainda quanto a sua aplicabilidade: cosmética ou medicinal; aparência: transparente, opaca ou perolada; tipo de cabelo e/ou couro cabeludo: seco, oleoso ou normal (FERREIRA, 2010).

Xampus medicamentosos contêm em sua composição ingredientes farmacologicamente ativos, frequentemente usados na prática médica, principalmente na área dermatológica. São utilizados na terapia de problemas que afetam o couro cabeludo, como psoríase, caspa, dermatite seborreica, parasitoses e foliculite. A viscosidade e o tempo de permanência da espuma no couro cabeludo, influenciam na eficácia terapêutica dos xampus medicamentosos (FERREIRA, 2010).

De acordo com a Resolução RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000 (BRASIL, 2000) os produtos de uso capilar são classificados quanto ao grau de risco a que oferecem dado a sua finalidade de uso, para fins de análise técnica, quanto do seu pedido de registro, a saber, conforme o quadro 1.

De acordo com a Resolução RDC nº 343, de 13 de dezembro de 2005 (BRASIL, 2005) os produtos ditos como grau um, são produtos de higiene pessoal, cosmético e perfumes que se caracterizam por possuírem propriedades básicas ou elementares, cuja comprovação não seja inicialmente necessária. Desse modo, estes produtos estão isentos de emitir informações detalhadas quanto ao seu modo de usar e suas restrições de uso, devido às características intrínsecas do produto.

Quadro 1. Produtos para higiene dos cabelos e couro cabeludo (líquido, gel, creme, pós ou sólido) classificador conforme o grau de risco.

GRUPO	GRAU
Xampu	1
Xampu Condicionador	1
Xampu para lavagem a seco	1
Xampu anticaspa	2
Creme rinse	1
Enxaguatório capilar	1
Condicionador	1
Condicionador anticaspa	2
Enxaguatório capilar anticaspa	2
Outros produtos	A definir

Fonte: BRASIL, 2005.

Por outro lado, os produtos considerados como grau dois, são produtos com indicações específicas, cujas suas características exigem comprovação de eficácia e segurança, bem como cuidados, modo e restrições de uso e outras informações necessárias (BRASIL, 2005).

A indústria farmacêutica tem investido em pesquisa e desenvolvimento a fim de se produzir produtos com potencial antidermatite seborreica que conseqüentemente minimizam o fenômeno da caspa. Estes produtos oferecem uma opção terapêutica conveniente para o tratamento de descamação e prurido do couro cabeludo (BARONI; DEROSA; DEROSA, 2000). Nesse contexto, decorridos vários anos do surgimento do xampu, as formas primitivas praticamente desapareceram e deram lugar a produtos mais sofisticados surgindo no mercado xampus com atividades específicas como para o tratamento da caspa e xampus adequados a cabelos secos, oleosos e os aconselhados para bebês, devido às características suavizantes que apresentam (PRISTA; BAHIA; VILAR, 1995).

Os fármacos antifúngicos, dentre eles o cetoconazol, são amplamente empregados em formulações de xampu, pois esses fármacos possuem mecanismo de ação específico, sendo capazes de controlar alterações no couro cabeludo. Grande parte dos tratamentos disponíveis no mercado apresenta agentes antifúngicos como o sulfeto de selênio, cetoconazol, piritionato de zinco e ciclopirox olamina (SHAPIRO; MADDIN, 1996; GRIMALT, 2007; RABITO; TRUITI, 2009).

Estudos demonstraram que o cetoconazol é mais efetivo que o piritionato de zinco, melhor tolerado que o sulfeto de selênio, e possui a mesma efetividade do ciclopirox olamina no tratamento e controle da seborreia e da caspa (FUJIWARA, et al., 2009).

Os xampus devem portar-se de forma segura quando em contato com a pele e olhos, pois durante a lavagem dos cabelos essas formulações podem entrar em contato com a face e os olhos. Caso sejam devidamente preparados, este contato não é visto com um perigo, mas se por acaso ocorrer contato com o produto com altas concentrações de tensoativos, graves irritações cutaneomucosas podem acometer o indivíduo. Assim, os xampus devem ser formulados de forma a possuir baixa irritabilidade, propiciando o uso diário, seguro e também garantindo a segurança dos indivíduos com sensibilidade dérmica e ocular (OLIVEIRA, et al., 2013).

3.3 Controle de qualidade

O conceito de qualidade, embora bastante subjetivo, pode ser definido, de modo bem simples, como um conjunto de atributos que se deseja para um determinado produto. O cumprimento dos aspectos técnicos e de desempenho legalmente exigidos, bem como a satisfação das expectativas do usuário são dois fatores determinantes para o conceito (GIL, 2010).

Assim, o controle de qualidade verifica e assegura que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o produto não seja disponibilizado para uso e venda, até que cumpra com a qualidade preestabelecida. O Controle não deve se limitar as operações laboratoriais, mas abranger todas as decisões relacionadas à qualidade do produto (BRASIL, 2008).

Os ensaios de Controle de Qualidade objetivam avaliar as características físicas, químicas e microbiológicas de embalagens, matérias-primas, produtos em processo e produtos acabados. Assim, a verificação da conformidade das especificações deve ser vista como um requisito necessário para a garantia da qualidade, segurança e eficácia do produto e não somente como uma exigência regulatória (BRASIL, 2008). Os resultados encontrados devem estar em conformidade com especificações farmacopeicas, compêndios oficiais, legislações vigentes e artigos científicos (BRASIL, 2008).

As características essenciais de qualidade esperadas pelo consumidor são a eficácia terapêutica, funcional e cosmética, além da segurança, ao lado de características menos

fundamentais, porém de suma importância, como a beleza do produto e propriedades organolépticas, que conduzam à aceitabilidade do produto (PINTO; KANEKO; PINTO, 2010).

3.3.1 Controle de qualidade microbiológico

É definido como conjuntos de procedimentos que asseguram que ensaios necessários e relevantes sejam executados e que os materiais não sejam liberados para uso, até que a qualidade dos mesmos seja garantida. O controle da qualidade microbiológico é importante na garantia da obtenção de produtos de ótima qualidade, estabilidade e confiança (SILVA; SILVA, 2014).

A qualidade microbiológica de produtos constitui um dos atributos essenciais para o seu desempenho adequado, principalmente em relação à segurança, eficácia e aceitabilidade destes produtos. Falha nas medidas preventivas e de controle do processo de fabricação pode resultar em produtos inadequados ao consumo (YAMAMOTO et al., 2004).

A comprovação da eficácia antimicrobiana das preparações por métodos rigorosos que simulam condições práticas de uso é fundamental para a utilização destes produtos. Coexistem ainda outras variáveis envolvidas na eficácia relacionadas ao procedimento de higienização, tais como a sua duração, o volume do produto a ser aplicado e a aceitabilidade (DO PRADO; MARAN, 2014).

A Farmacopeia Brasileira 5ª edição recomenda que os ensaios de eficácia e potência antimicrobiana sejam realizados por difusão em ágar ou turbidimetria para a avaliação da atividade antimicrobiana quantitativa de antibióticos. Determina-se a potência ou atividade de um produto contendo antibiótico comparando a concentração que inibe um microrganismo susceptível em relação à concentração de uma substância padrão ou preparação de referência que produz inibição similar (BRASIL, 2010).

3.3.1.1 Ensaio de difusão em ágar

A determinação da potência dos antimicrobianos é importante no controle e na garantia da qualidade das preparações farmacêuticas e faz-se necessário o desenvolvimento de procedimentos práticos que possam ser validados e aplicados no doseamento desses fármacos (ESMERINO et al., 2004).

A atividade (potência) de antimicrobianos pode ser demonstrada sob condições adequadas através de seu efeito inibitório sobre o crescimento microbiano. O ensaio de difusão

em ágar relaciona o tamanho da zona de inibição de crescimento com a dose da substância ensaiada (PINTO; KANEKO; PINTO, 2010).

O método de difusão em ágar emprega meio de cultura sólido inoculado, distribuído em placas, através do qual a substância teste se difunde. A solução teste é aplicada sobre a superfície deste meio, em uma área restrita, e as placas são encubadas. O crescimento do microrganismo ocorre respeitando, porém, áreas onde tenha ocorrido a difusão da substância, gerando assim uma zona de inibição (PINTO, 2010).

A potência dos antibióticos geralmente é determinada, comparando-se a dose com a qual se inibe o crescimento de um microrganismo adequado e susceptível com a dose da preparação do antibiótico de referência nas mesmas condições de trabalho. Uma redução na atividade microbiana pode revelar mudanças não demonstráveis por métodos químicos (USP, 2008).

3.3.2 Ensaios físico-químicos

Ensaios físico-químicos são operações técnicas que buscam determinar uma ou mais características de um produto, processo ou serviço, de acordo com um procedimento específico (BRASIL, 2008).

São importantes para pesquisar alterações na estrutura da formulação que nem sempre são perceptíveis visualmente. Estas análises podem indicar problemas de estabilidade entre os ingredientes ou decorrentes do processo de fabricação (BRASIL, 2008).

Inúmeros fatores ambientais, como temperatura, luz e umidade, além de outros fatores relacionados ao próprio produto como as propriedades físicas e químicas do fármaco e dos excipientes, do material de acondicionamento e do material de embalagem, podem alterar a estabilidade de produtos farmacêuticos. Tais alterações podem ser detectadas através de alterações na cor, nas propriedades organolépticas, no teor e na formação de precipitado, dentre outros aspectos (BRASIL, 2012).

3.3.2.1 Viscosidade

A viscosidade pode ser entendida como a resistência dependente da temperatura e características físico químicas de um fluido frente a um fluxo, resultante da aplicação de uma força, que causa deformação temporária ou permanente da matéria. Portanto, quanto maior a viscosidade, maior a resistência ao fluxo. A unidade fundamental da medida de viscosidade é o poise (SINKO, 2008; BRASIL, 2008).

Um xampu deve ter uma viscosidade e consistência adequada para que fique na mão antes de aplicado aos cabelos e, durante a aplicação, deve ser capaz de ser diluído facilmente e dispersar-se rapidamente pelo couro cabeludo (LOURENÇO; LYRA, 2015).

3.3.2.2 pH

É o logaritmo negativo da concentração molar de íons de hidrogênio. Representa convencionalmente a acidez ou a alcalinidade de uma solução. A escala de pH vai de 1 (ácido) a 14 (alcalino), sendo que o valor 7 é considerado pH neutro (BRASIL, 2008).

O pH é determinado por potenciometria, pela determinação da diferença de potencial entre dois eletrodos – o de referência e o de medida – imersos na amostra a ser analisada, e depende da atividade dos íons de hidrogênio na solução (BRASIL, 2008).

O controle do pH de formulações de xampus é um dos parâmetros importantes na qualidade do produto final, pois garante a segurança, eficácia e estabilidade do produto, além de ser um dos fatores influenciadores na saúde do couro cabeludo e da estrutura do fio capilar (STAUB, 2005; CUNHA et al., 2009).

3.3.2.3 Teste de centrifuga

A força da gravidade atua sobre os produtos, fazendo com que suas partículas se movam no seu interior. A centrifugação produz estresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e acelerando possíveis perdas na estabilidade. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto (caking) e coalescência, entre outras (BRASIL, 2008).

Segundo Isaac et al. (2008) a centrifugação é um ensaio realizado em condições extremas de armazenamento que fornece indicações de instabilidade da formulação, mostrando a necessidade de alteração na sua composição.

3.3.2.4 Densidade

Baseia-se na razão entre a massa e o volume de uma dada amostra. A densidade é uma propriedade física importante e pode ser utilizada para distinguir um material puro de um impuro (ou de ligas desse metal), pois a densidade dos materiais que não são puros (misturas) é uma função da sua composição. Ela também pode ser utilizada na identificação e no controle

de qualidade de um determinado produto industrial, bem como ser relacionada com a concentração de soluções (CESAR; PAOLI; ANDRADE, 2004; BRASIL, 2008).

Densidade é a relação entre a massa e o volume. De acordo com o Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2008), existem várias formas de densidade:

- Densidade absoluta, que é uma propriedade física de cada substância, é calculada pela relação entre certa massa da substância e o volume ocupado por essa massa ($d = m/V$);
- Densidade relativa é a relação entre a densidade absoluta de uma substância e a densidade absoluta de outra substância estabelecida como padrão;
- Densidade aparente é a relação direta entre a massa de uma amostra e seu volume específico, medido em proveta graduada;
- Densidade específica é uma densidade relativa, sendo utilizada como padrão a densidade absoluta da água, que é igual a 1.000 kg/dm³ ou g/cm³ a 4°C (temperatura em que a água é mais densa).

3.3.2.5 Poder de espuma

A formação de espuma, da mesma forma da viscosidade, não tem influência sobre o poder de limpeza, porém comercialmente é importante, tornando-se um fator decisivo para o comprador (AMARAL; JAIGOBIND; JAISINGH, 2007).

O índice de espuma pode ser medido através de métodos que façam o meio contendo uma determinada quantidade de detergente ser submetido a uma padronizada e controlada agitação, num determinado tempo, medindo-se, o volume de espuma formada (AMARAL; JAIGOBIND; JAISINGH, 2007).

O poder de espuma em uma formulação geralmente é associado à qualidade (poder de limpeza) do produto. Porém, uma grande quantidade de espuma torna-se um fator interferente negativo, pois além de aumentar a chance de contato da espuma com os olhos durante o uso, o que geraria irritação pode dificultar a retirada do xampu, o que é uma das partes mais críticas do banho (GAMA et al., 2014).

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Amostras

Foram adquiridas cinco amostras de xampus anticaspa, de diferentes marcas de abrangência nacional.

A manipulação da amostra de um xampu de cetoconazol a 2% (Ct), a ser utilizado como amostra de referência foi realizada na Farmácia Escola Manoel Casado de Almeida, no Centro de Educação e Saúde.

4.2 Reagentes e meios

- Edetato dissódico;
- Solução conservante de parabenos (Metilparabeno, propilparabeno e propilenoglicol);
- Lauriletersulfato de sódio;
- Dietanolamida de ácido graxo de coco;
- Cocoamidoprilbetaína;
- Solução de ácido cítrico 30%;
- Água purificada;
- Ágar sabouraud-dextrose;
- Solução salina;
- Álcool 70%;

4.3 Equipamentos e acessórios

- Vidrarias diversas (béquers, bastões de vidro, vidro de relógio, provetas, pipetas, funis, erlenmayer, balões volumétricos);
- Autoclave vertical;
- Balança analítica Marte[®], mod AY220;
- Espátulas;
- Pêagmetro PhTek[®];
- Banho-maria Termostático, Hydrasan[®];
- Paquímetro;

- Seringas;
- Centrifuga CentriBio®;
- Bico de Bunsen;
- Placas de petri;
- Estufa;
- Pipetas automáticas, Digipet®;
- Cilindros de aço inoxidável;
- Espectrofotômetro Visível Digital Microprocessado, Quimis®;
- Alça de níquel-cromo;
- Pissetas;
- Ponteiras
- Viscosímetro Rotativo Analógico, Quimis®.

4.4 Métodos

As amostras obtidas e o padrão foram identificados como sendo amostras 1, 2, 3, 4 e 5, e Ct para o padrão, para então prosseguir com os testes de viscosidade, poder de espuma, pH, densidade, teste de centrifuga, avaliação das características organolépticas e do potencial de atividade anticaspa, através do ensaio de difusão em ágar.

4.4.1 Análises físico-químicas

4.4.1.1 Viscosidade

A viscosidade das formulações foi avaliada com a utilização de um viscosímetro de Brookfield, que mede a viscosidade com base no torque requerido necessário para rodar um fuso imerso no fluido em teste (BRASIL, 2008).

O procedimento foi realizado da seguinte forma: Foram adicionados 20 mL da amostra ao recipiente coletor do aparelho, até a marca desejada. Posteriormente, o aparelho foi programado para a escolha de um spindle e rotação a ser testado, em seguida, o spindle foi imerso nas amostras, separadamente e então acionou-se o aparelho. O resultado foi anotado após a estabilização do valor que aparece no disco rotativo e calculou-se a viscosidade absoluta

(n) com a aplicação dos coeficientes descritos na tabela 1. O resultado é expresso em centipoise (cP) (BRASIL, 2008).

Tabela 1. Coeficientes - viscosímetro rotativo analógico Quimis.

	ROTOR			
RPM	1	2	3	4
6	10	50	200	1000
12	5	25	100	500
30	2	10	40	200
60	1	5	20	100
	COEFICIENTE (K)			

Fonte: QUIMIS (2012).

Viscosidade absoluta (n):

$$n = K \times \alpha$$

α = Leitura indicada no aparelho (ângulo de deflexão);

K = Coeficiente de multiplicação.

4.4.1.2 pH

O pH foi analisado utilizando-se um pêagmetro digital, por potenciometria, pela determinação da diferença de potencial entre dois eletrodos (o de referência e o de medida) que foram imersos na amostra a ser analisada, após a calibração do aparelho. O procedimento foi realizado em triplicada (BRASIL, 2008).

As amostras foram previamente diluídas a 10% em água destilada. Adicionou-se 2mL da amostra em um béquer e foram acrescentadas 18 mL de água destilada, homogeneizou-se e então efetuou-se a leitura.

4.4.1.3 Poder de espuma

O poder espumante foi determinado a partir de uma solução aquosa (0,25g da amostra q.s.p. 25 mL de água) com água destilada, em uma proveta de 100 mL, agitando e girando a

coluna 5 vezes. Foi realizada a medida da altura de espuma inicial e após 5 minutos em repouso (ISAAC et al., 2008).

4.4.1.4 Densidade

Para a determinação da densidade, foi pesado um picnômetro de vidro vazio e seu peso foi registrado. A seguir, o picnômetro foi preenchido completamente com água purificada, pesado novamente e então registrado o seu peso. O picnômetro (limpo e seco) então foi cheio completamente com a amostra, evitando a formação de bolhas, foi pesado mais uma vez e seu peso foi anotado (BRASIL, 2008). A densidade é obtida com a aplicação da seguinte fórmula:

$$d = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde:

d = densidade;

M₀ = Massa do picnômetro vazio, em gramas;

M₁ = Massa do picnômetro com água purificada, em gramas;

M₂ = Massa do picnômetro com a amostra, em gramas.

4.4.1.5 Teste de centrifuga

Foram adicionados 5 mL de cada amostra em tubos de ensaio específicos para centrifuga, estes então foram submetidos a centrifugação a 3.000 rpm, durante 30 minutos, em temperatura ambiente, em seguida foram analisados macroscopicamente afim de avaliar possíveis instabilidades das amostras. O teste foi realizado em triplicata e de acordo com o Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos (BRASIL, 2008).

4.4.2 Características organolépticas

As amostras foram avaliadas macroscopicamente quanto às características de cor, odor, aspectos gerais e ausência de qualquer matéria sólida, sujidade, entre outras. Todas devem apresentar-se adequadas, mantendo-se dentro do padrão de uma amostra líquida (BRASIL, 2008).

4.4.3 Ensaio de eficácia antimicrobiana

Para a realização dos testes de comprovação da eficácia antimicrobiana, foi utilizado o método de difusão em ágar. Foi avaliada a capacidade de inibir o crescimento da *Candida albicans* e do *Aspergillus niger* pelas formulações comerciais de xampus anticaspa.

O ensaio foi realizado utilizando-se placas de Petri (20 mm x 100 mm) e cilindros de aço inoxidável (8 mm x 6 mm x 10 mm). Esse material, assim como a vidraria não volumétrica, utilizados no ensaio microbiológico estavam estéreis.

4.4.3.1 Preparo do meio de Cultura

Para o ensaio de difusão em ágar, crescimento e manutenção dos fungos foi preparado o meio ASD 2%, através da reconstituição do meio desidratado em água. O meio foi aquecido até total dissolução, em seguida foi feita a esterilização em autoclave a 121 °C, durante 15 minutos.

4.4.3.2 Preparo do Inóculo

O microrganismo escolhido para avaliar a capacidade antiproliferativa dos xampus foi a *Candida albicans*, devido à dificuldade de cultivo da *Malassezia* e da sensibilidade do cetoconazol frente ao microrganismo. Outro microrganismo teste foi o *Aspergillus niger*, escolhido a fim de verificar a capacidade dos xampus comerciais de inibir microrganismos relacionados com outras dermatomicoses além da caspa.

A *Candida albicans* e o *Aspergillus niger* foram repicados previamente ao ensaio, 24 e 72 horas antes, respectivamente, em tubo contendo o ágar sabouraud-dextrose a 2% inclinado, mantido à temperatura de 25°C. Posteriormente, foram preparadas a partir destes microrganismos e solução salina, suspensões a 25% ± 2% de transmitância a 580nm. Com estas, foram preparados os inóculos a 0,5% em ASD a 2%, mantidos em banho maria a 47°C até o momento da distribuição nas placas. O esquema de padronização pode ser visualizado na figura 2.

Figura 1. Esquema demonstrativo da padronização do inóculo.

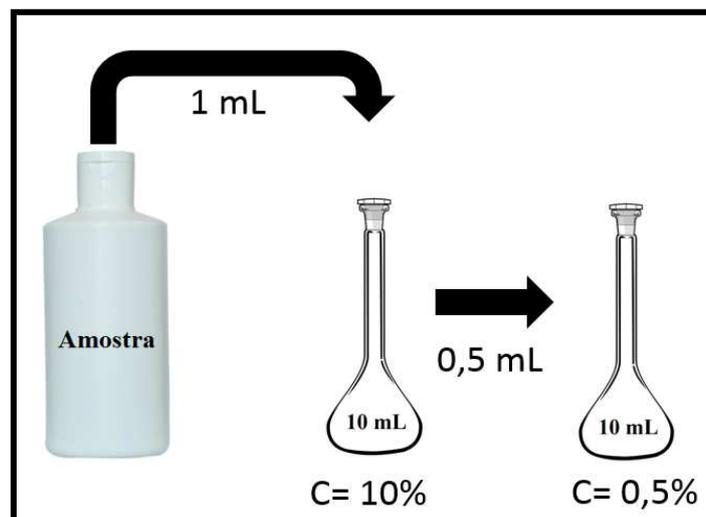


Fonte: BEZERRA, 2013

4.4.3.3 Preparo das soluções padrão e amostras

Foram realizadas diluições para obtenção da concentração teste das amostras e do xampu de cetozonazol utilizado como padrão. Em um balão de 10mL, adicionou-se 1 mL da amostra e foi completado o volume até o menisco e homogeneizou-se, resultando em uma concentração de 10% da amostra. Dessa diluição, retirou-se uma alíquota de 0,5 mL, e da mesma forma foi realizada a diluição em um balão volumétrico de 10mL, resultando em uma concentração de 0,5%. As diluições das amostras foram equivalentes à diluição do padrão, conforme a figura 3.

Figura 2. Esquema representativo da diluição das amostras para o ensaio de eficácia microbiológica.

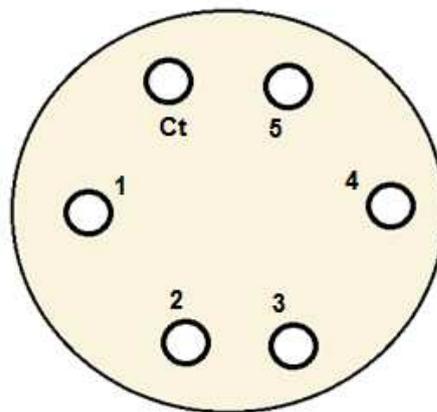


Fonte: Arquivos do autor, 2017.

4.4.3.4 Método de difusão em ágar

Foram adicionados 20 mL do meio de cultura Ágar Sabouraud-Dextrose (ASD) em cada placa de petri. Após a solidificação da camada base, foi vertido 5mL de inóculo (camada semeada com *Candida albicans* e *Aspergillus niger*) e após a solidificação foram distribuídos 6 cilindros estéreis em cada placa, nos quais adicionou-se 200µL de cada diluição das amostras e do padrão, conforme representado na figura 1. Durante o período de análise, as placas foram avaliadas quanto à formação do halo de inibição (BRASIL, 2010).

Figura 3. Representação da disposição dos cilindros para teste de eficácia dos xampus anticaspa.



Fonte: Arquivos do autor, 2017.

4.4.4 Formulação do xampu de cetoconazol

O xampu foi formulado com base no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012). Foram preparados 100 mL do xampu base, com composição descrita no quadro 2.

Foram misturados em um béquer os componentes da Fase A e agitou-se com bastão de vidro até completa solubilização do edetato dissódico. O componente da fase B foi vertido sobre a fase A, com agitação lenta. Em outro béquer, aqueceu-se a fase C, à temperatura de aproximadamente 50°C e após a fusão, foi adicionada à mistura anterior juntamente com a fase D, em agitação lenta. Após a formulação do xampu base, foi incorporado o cetoconazol, resultando em um xampu de cetoconazol a 2%.

Quadro 2. Composição do xampu base

Componentes	Quantidade
Fase A	
Edetato dissódico	0,1g
Solução conservante de parabenos	3,3g
Água purificada qsp	100g
Fase B	
Lauriletersulfato de sódio (Sol. de 28%)	30g
Fase C	
Dietanolamida de ácido graxo de coco	4g
Fase D	
Cocoamidopropilbetaína	4g

Fonte: BRASIL, 2012

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O controle de qualidade de medicamentos e cosméticos deve ser realizado de forma a garantir a eficácia, qualidade e segurança destes produtos, bem como, garantir a aceitabilidade do produto pelos usuários, analisando de forma concisa propriedades organolépticas, físicas e químicas dos mesmos.

5.1 Composição química rotulada

Foram analisadas cinco marcas de xampus, com diferentes ativos anticaspa, os quais apresentam diferentes composições químicas, como se pode observar no quadro 3.

Quadro 3. Principais componentes químicos dos xampus avaliados

Componente	Função	Amostras				
		1	2	3	4	5
Ácido Cítrico	Acidulante	X		X	X	X
Ácido salicílico	Fungicida/Queratolítico				X	
Actirox® (Roxitromicina)	Ativo				X	
Água	Veículo	X	X	X	X	X
Carbomer	Espessante	X		X	X	
Cloreto de Sódio	Doador de viscosidade	X	X		X	X
Coco amido DEA	Tensoativo anfótero		X			X
Coco amido propilbetaína	Tensoativo anfótero	X		X	X	X
Destearato glicol	Emoliente		X		X	
EDTA	Agente quelante					X
Equaderm®	Ativo				X	
Hidróxido de Sódio	Conservante	X		X	X	
Lauril Sulfato de Sódio	Tensoativo aniônico	X	X	X	X	X
Perfume	Fragrância	X	X	X	X	X
Piritionato de Zinco	Ativo	X	X	X		
Piroctone Olamina	Ativo				X	X
Polietileno glicol	Emulsificante				X	
Polissorbato 21	Emulsificante				X	
Propileno Glicol	Umectante/conservante	X			X	
Metilisotiazolinona	Conservante	X	X	X		X

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

O piritionato de zinco é um agente antimicrobiano de amplo espectro. Possui ação fungistática (contra fungos e leveduras) e bactericida, sendo amplamente utilizado como agente anticaspa e contra a dermatite seborreica, bem como também, na dermatite atópica, psoríase, eczema, micose, pele seca e tinea crural (OLIVEIRA et al., 2013; LOURENÇO; LYRA, 2015;).

Indicado nas concentrações de 1 a 2% em xampus, é essencialmente insolúvel em água, portanto sua utilização em xampus é ideal na forma de suspensões (VERMEUEN et., 2004).

O piroctone olamina, é um fármaco da classe das hidroxipiridonas, que atua como antifúngico bloqueador da reprodução celular. Possui atividade contra leveduras e fungos dermatófitos como a *Malassezia* spp. e outros fungos filamentosos. É usado em xampus nas concentrações de 0,5 a 1% (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2002; MAGAGNIN, 2013)

O ácido salicílico é utilizado nas formulações de xampus anticaspa atuando no combate à descamação excessiva do couro cabeludo. Por sua ação queratolítica, quando associado com antifúngicos é utilizado no tratamento de infecções fúngicas superficiais, como a caspa e seborreia (XAVIER; MENDES, 2006; KOROLKOVAS et al., 2006)

Além desses, outros ativos anticaspa são utilizados, como a roxitromicina, um macrolídeo semissintético derivado e com aspecto semelhante da eritromicina (AUTO; CONSTANT; CONSTANT, 2008).

Ademais, alguns componentes naturais foram observados nos rótulos das amostras testadas, os quais estão descritos no quadro 4.

Nas formulações de xampus são utilizadas combinações com extratos vegetais a fim de se conseguir fórmulas alternativas, com perfil eficaz e baixa agressividade que possam ser utilizadas por uma vasta gama de indivíduos (DE OLIVEIRA et al., 2013). Conforme mencionado, o quadro 4 mostra os diferentes tipos de extratos utilizados nos xampus avaliados e suas respectivas funções. Apenas a marca 4 não apresenta extrato vegetal ou algum outro componente natural em sua composição.

A própolis é utilizada como auxiliar no combate a caspa, pois tem seu efeito na atividade extracelular da fosfolipase (inibindo a enzima) e adesão fúngica nas células epiteliais (D´AURIA et al., 2003).

O óleo de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) é um dos componentes naturais ativos mais utilizados nos xampus anticaspa, é obtido das folhas e ramos terminais da planta. Possui ação antifúngica e antisséptica comprovada na prática e *in vitro*, não sendo tóxica ou corrosiva para os tecidos (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2002).

Não foram encontradas na literatura informações sobre o princípio ativo Equaderm (presente na amostra 4), pois trata-se de uma substância patenteada pela fabricante do xampu.

Quadro 4. Componentes naturais presentes nos xampus avaliados.

Componente natural ou extrato	Propriedades	Referência	Amostras				
			1	2	3	4	5
<i>Arctium lappa</i> (Bardana)	Antibacteriana antifúngica, fortificante capilar	Holetz et al. (2002); Messias et al. (2015).					X
<i>Baccharis trimera</i> (Carqueja)	Antibacteriana e antifúngica	Avancini, Wiest, Munstock. (2000); Carreira (2007); Davicino et al. (2007).					X
<i>Citrus reticulata</i> (Tangerina);	Antifúngica	Fernandes et al. (2002); Cavalcanti et al. (2012).			X		
<i>Helianthus annuus</i> (Girassol)	Antioxidante	Herbette et al. (2002);	X				
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Antisséptica e antifúngica	Oliveira, Bloise (1999); Batistuzzo, Itaya, Eto. (2002); Packer et al. (2007).	X	X	X		
<i>Menta piperita</i> (Menta pimentinha)	Antibacteriana e antifúngica	De Matos et al. (2009); Michelin et al. (2005)	X				
<i>Panax ginseng</i>	Hidratante e fortificante capilar	Kim et al. (2009); Ruivo (2012); Park, Shin, Ho. (2011)	X				
Própolis	Antibacteriano e antifúngico	Packer et al. (2007); Molina et al. (2010); Pinto et al. (2004)					X
<i>Prunus amygdalus dulcis</i> (amêndoas)	Condicionante e umectante	Cabrera Macas, Tene, Elizabeth (2013)		X			
<i>Citrus aurantium</i>	Emoliente	Grollier, et al. (1990)					

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

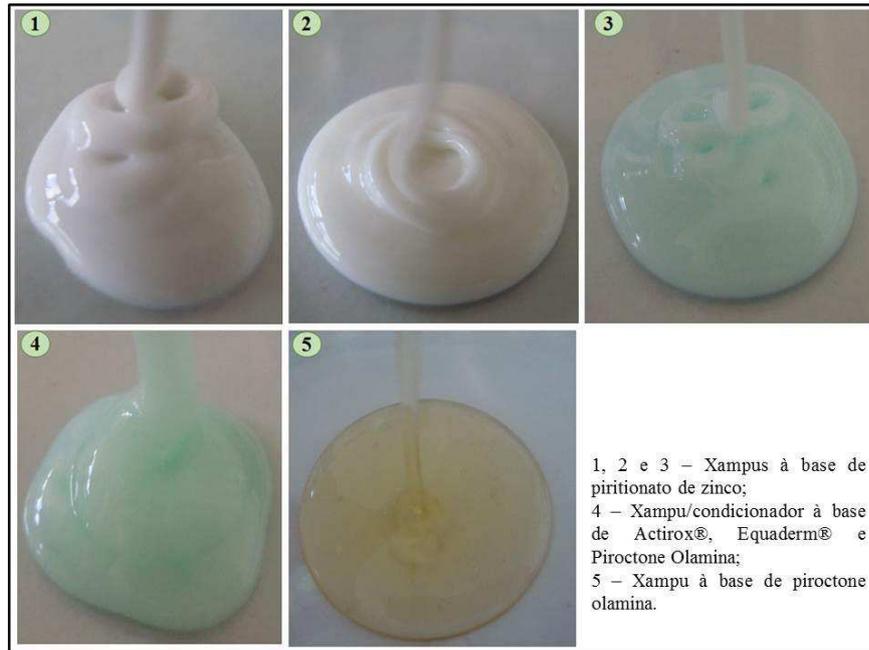
5.2 Características organolépticas

A avaliação organoléptica fornece parâmetros que objetivam avaliar, de imediato, o estado em que se encontra a amostra em estudo por meio de análises comparativas, verificando alterações como: separação de fases, precipitação e turvação, permitindo o reconhecimento primário do produto, determinando assim os parâmetros de aceitação do produto pelo consumidor (BRASIL, 2008).

Utilizando-se da análise macroscópica como sendo uma maneira clara para observar separação de fases ou outro tipo de instabilidade, pode-se observar que todas as marcas avaliadas se mostraram dentro dos padrões, não apresentando nenhum tipo de alteração, conforme o quadro 5.

Por não existir regulamentação que padronize a fabricação dos xampus, cada marca pode atribuir o aspecto (figura 4) que desejar à sua formulação, utilizando-se da estética do produto como uma característica relevante na escolha e aceitação do mesmo, desde que não represente problemas relacionados à segurança e eficácia do produto (BEZERRA et al., 2016).

Figura 4. Aspecto visual das amostras de xampus anticaspa analisados



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2017.

Os resultados obtidos na avaliação da coloração e odor deste estudo foram satisfatórios e perfeitamente aceitáveis, pois todas as preparações apresentaram-se estáveis, sem nenhum sinal de instabilidade.

Quadro 5. Avaliação das características organolépticas dos xampus avaliados.

Amostra	Cor	Odor	Aspecto
1	Branco	Característico	Cremoso/brilhoso
2	Branco	Característico	Cremoso/brilhoso
3	Azulado	Característico	Cremoso/Perolado
4	Esverdeado	Característico	Cremoso/Perolado
5	Amarelado	Característico	Fluido/transparente

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

5.3 Análise físico-química

5.3.1 pH

O pH dos xampus, de modo geral, está próximo da neutralidade, porém é preferível que possua valores de pH compatíveis com o pH da pele, ligeiramente ácidos (entre 5,0 e 7,0). Entretanto, um pH menor que 5,0 não chega a ser um grande problema, tendo em vista que o pH da pele está em torno de 5,5 e do couro cabeludo entre 4,2 e 5,6. No caso da existência de algum distúrbio que altere o pH do couro cabeludo, como na dermatite seborreica, o xampu irá regularizar mantendo sua acidez normal (FERREIRA, 2010; LIMA; COMARELLA, 2013).

Sabe-se que xampus anticaspa levemente ácidos possuem ação antifúngica e antibacteriana mais eficiente, servindo assim como proteção adicional ao couro cabeludo (FREITAS, 2005).

De acordo com a tabela 2, o pH dos xampus avaliados variou de 4,93 a 7,05, dessa forma, compatíveis com o pH fisiológico do couro cabeludo e próximos da faixa ideal para a saúde do fio capilar.

Barbosa e Silva (1995) afirmam que o pH do cabelo, em condições ideais está entre 4 e 5. Alguns xampus podem causar alterações no pH do mesmo e promover alterações na estrutura do cabelo. Dessa forma, recomenda-se que os xampus de uso diário tenham pH entre 5 e 7, caso contrário pode ocorrer a abertura das cutículas em maior profundidade. Um xampu neutro é de fato melhor para os cabelos que um alcalino, mas o ideal é que seja ligeiramente ácido.

Tabela 2. Parâmetros físicos químicos dos xampus avaliados.

Amostra	Viscosidade (cP)	Densidade (g/cm³)	pH
1	9333,33	1,07	6,79
2	9833,33	1,08	7,05
3	10166,66	1,06	6,95
4	11750,00	1,05	4,93
5	2166,66	1,03	7,0

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

É importante ressaltar que o couro cabeludo sofre agressão física com o surgimento da caspa. Assim, caso o pH não seja o ideal, podem ocorrer outros problemas como inflamação, levando desconforto ao usuário, o que muitas vezes desencadeia a interrupção do uso do xampu (DE OLIVEIRA et al., 2013).

5.3.2 Viscosidade

Segundo Oliveira et al. (2013), é recomendado que xampus possuam viscosidade de pelo menos 2000 cP. Grande parte dos xampus comerciais apresenta viscosidade variando de 2000 a 5000 cP.

Nos xampus avaliados, de acordo com a tabela 2, a viscosidade variou de 2166 a 11750 cP, estando assim apenas a marca 5 dentro dos padrões comerciais. Entretanto, essa formulação apresentou viscosidade bem inferior às demais, o que pode ser justificado pelo fato de ser um xampu com base transparente, a qual utiliza uma maior quantidade de coco amido propil betaína.

A viscosidade é dos aspectos principais visados pelo marketing nesse segmento do mercado, pois o consumidor entende que quanto maior for a viscosidade do produto, mais concentrado será, sendo assim maior a economia do produto em consequência do maior rendimento (MISIRLI, 2002).

De acordo com Cunha, Silva e Chorilli (2009) os xampus anticaspa, devem possuir uma boa viscosidade, permitindo uma maior aderência do produto ao couro cabeludo, o que irá facilitar a ação antimicrobiana. Porém, a viscosidade deve permitir o escoamento da embalagem, o que não ocorre em viscosidades altas, como pode-se observar nas demais amostras, que apresentaram viscosidade acima de 5000 cP no entanto, apesar dos altos valores de viscosidade, nenhuma das amostras apresentou problemas de escoamento durante a retirada da embalagem. Dessa forma, é considerado um produto ideal, aquele que não possui uma viscosidade não tão alta, nem tão fluido, de forma a permitir o escoamento de forma agradável para o consumidor.

5.3.3 Teste de centrifuga

A avaliação do aspecto da amostra após a centrifugação permite a observação e constatação de alterações possíveis na estrutura da formulação (BRASIL, 2008). Na avaliação das cinco marcas de xampu, após o teste de centrifuga, não foram observadas nenhum tipo de alteração, como separação de fases, caking ou precipitação. Todas as amostras mantiveram-se estáveis após o teste, não revelando problemas de estabilidade das formulações nas condições empregadas que pudessem comprometer a qualidade do produto.

5.3.4 Densidade

A densidade avaliada das cinco amostras mostrou-se fora dos padrões encontrados na literatura. De acordo com Ferreira (2010), de forma geral considera-se que a densidade dos shampoos e sabonetes líquidos encontram-se entre 1,010 e 1,020g/ cm³.

Em um estudo de estabilidade de xampus anti-caspa a base de piritionato de zinco a 2%, realizado por Lourenço e Lyra (2015), pode-se observar que as densidades relativas das três amostras utilizadas variaram de 1,01 a 1,04 g/cm³.

A densidade das amostras em estudo, de acordo com a tabela 2 variou de 1,03 a 1,08 g/cm³, dessa forma estando fora dos padrões descritos na literatura para xampus líquidos, no entanto, esse parâmetro não representa problema de eficácia para o produto.

5.3.5 Índice de espuma

As análises foram realizadas em triplicada. As colunas formadas pela espuma das soluções a 1% variaram de 3,5cm para amostra 5 a 7,1cm para a amostra 3. Três das amostras (3, 4 e 5) apresentaram decaimento da espuma após o tempo de 5 minutos.

Mesmo não apresentando os maiores níveis de espuma, a espuma formada pelas amostras 1 e 2 mostraram-se mais consistentes que as demais, que se demonstraram menos densas e com decaimento mais rápido ao longo do tempo, de acordo com a tabela 3.

Tabela 3. Índice de espuma dos xampus avaliados

Tempo	Amostras				
	1	2	3	4	5
0'	4,8 cm	5,6 cm	7,1 cm	4,3 cm	4,0 cm
5'	Estável	Estável	6,9 cm	4,0 cm	3,5 cm

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

A capacidade espumante de uma formulação é um parâmetro importante, pois o consumidor compara sua eficácia de limpeza com a quantidade, textura e persistência da espuma formada durante o processo de uso, de modo a julgar a qualidade e eficácia do produto pela sua capacidade geradora de espuma; dessa forma, para o consumidor, se analisada apenas esta variável, a amostra 3 seria julgada como sendo a de melhor qualidade, pois apresentou uma

maior quantidade de espuma com pouco decaimento (ALMEIDA; AZEVEDO; FALCÃO, 2014).

5.4 Ensaio de eficácia antimicrobiana

No ensaio de eficácia antimicrobiana optou-se por utilizar a *Candida albicans* como um dos microrganismos teste, devido à dificuldade no cultivo da *Malassezia*, microrganismo causador da dermatite seborreica e pela atividade comprovada do cetoconazol, sendo este um dos fármacos de escolha no tratamento da dermatite seborreica, utilizado neste estudo como substância padrão (STAUB, 2005).

Um estudo de caso feito por Chokoeva et al. (2016) relata a incidência de dois casos distintos de *Tinea capitis* ocasionado por um fungo filamentosos, o *Aspergillus niger*. O artigo sugere tal fungo como sendo um novo agente etiopatogênico da *Tinea capitis*, além dos fungos dermatófitos. Dessa forma, o *Aspergillus niger*, foi escolhido como um segundo microrganismo teste para o experimento, verificando assim, a capacidade dos xampus comerciais utilizados no tratamento anticaspa, de inibir o crescimento de outros fungos envolvidos com outras dermatomicoses, além das relacionadas ao gênero *Malassezia*.

O antimicrobiano se difunde no ágar em concentrações decrescentes, enquanto que a cepa semeada mantém seu crescimento até encontrar a concentração inibitória mínima. A partir do ponto de aplicação ocorre a formação de um halo de inibição ao redor do cilindro (ESMERINO et al., 2004). Dessa forma, de acordo com a tabela 4, pode-se observar que as amostra 1 e 2 tiveram uma maior atividade contra as cepas de *Aspergillus niger* e *Candida albicans*, respectivamente, e conseqüentemente uma maior atividade antimicrobiana em relação às demais amostras, formando um halo maior, o que pode ser visto na figura 5.

O halo é determinado em milímetros e é diretamente proporcional à potência do antimicrobiano, assim, halos maiores indicam maior atividade e eficácia do antimicrobiano. Porém, o aumento do diâmetro do halo ocorre até que se esgote a capacidade de difusão do antimicrobiano no ágar (ESMERINO et al., 2004).

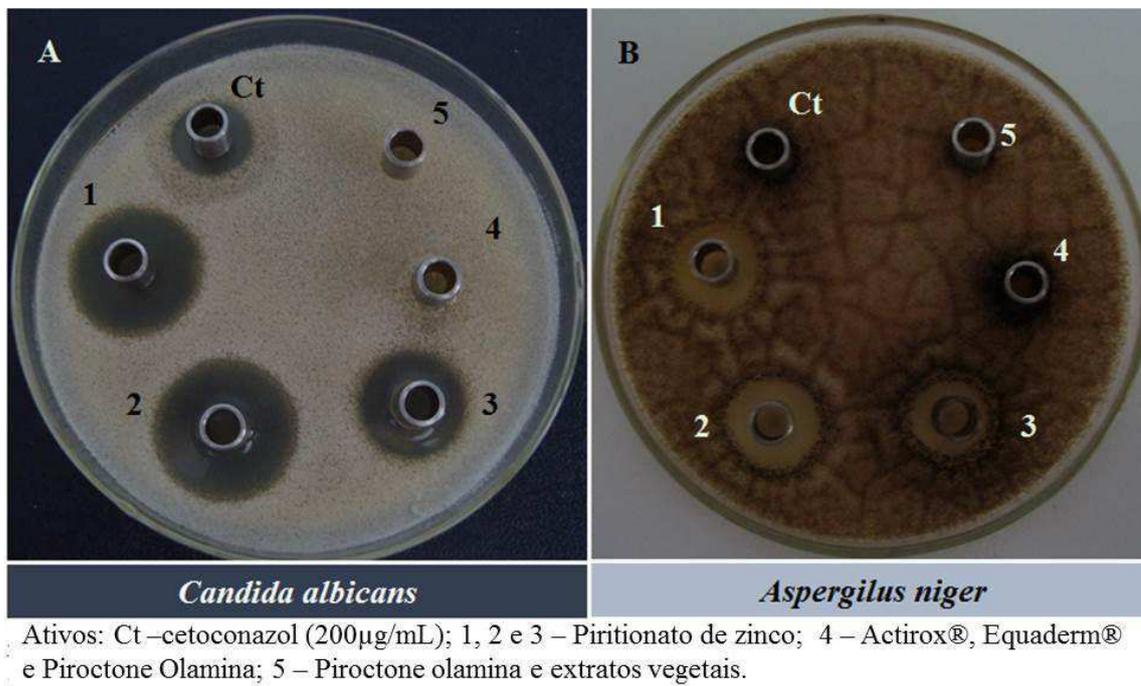
Tabela 4. Halos de inibição em mm das amostras analisadas nas diluições recomendadas de uso sobre os microrganismos testes pelo método de difusão em ágar (n = 5).

Amostra	Microrganismo			
	<i>C. albicans</i>		<i>A. niger</i>	
	Média	CV (%)	Média	CV (%)
Cetoconazol (200 µg/mL)	15,8	6,93	-	-
1	23,60	4,83	15,20	2,94
2	23,80	5,48	14,60	6,13
3	19,00	5,26	11,80	7,09
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-

Legenda: (-): Não houve formação do halo de inibição.

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

Figura 5. Atividade antimicrobiana dos xampus anticaspa sobre os microrganismos teste pelo método de difusão em ágar.



Fonte: Arquivos da pesquisa, 2017.

Após os cálculos do coeficiente de variação, pode-se verificar que os valores variaram de 4,83 a 7,09%, mostrando-se dentro dos limites aceitáveis de confiabilidade dos ensaios realizados, apresentando precisão adequada para o doseamento microbiológico para avaliar a

eficácia antimicrobiana dos xampus anticaspa frente às cepas de *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. De acordo com o guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos (RE 899/03) da ANVISA, o valor máximo aceitável do coeficiente de variação deve ser definido de acordo com a metodologia aplicada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não sendo admitidos valores superiores a 15% para métodos biológicos (BRASIL, 2003).

De acordo com a tabela 4, não ocorreu formação do halo de inibição do crescimento do *Aspergillus niger* com ct, subtendendo-se que o cetoconazol, utilizado como padrão, não foi capaz de inibir o crescimento do microrganismo, tendo-se como justificativa uma possível resistência da cepa utilizada no experimento ao cetoconazol. Por outro lado, houve inibição do crescimento do microrganismo nas amostras à base de piritionato de zinco, as médias dos diâmetros dos halos de inibição das amostras variaram de 11,80 a 15,20 mm, sendo que as amostras 1 e 2 apresentaram diâmetro maior do halo formado, indicando uma maior atividade antifúngica contra o microrganismo. Não ocorreu formação de halos de inibição nas demais amostras, a base de piroctone e demais ativos anticaspa.

As classes de medicamentos mais utilizados em infecções por *Aspergillus* e que demonstram ação *in vitro* contra grande variedade de gêneros dessa espécie são os polienos como anfotericina B e os derivados imidazólicos, como cetoconazol (BRODY et al., 1997; DE OLIVEIRA et al., 2001; HAWKINS, 2010). Entretanto, a resistência de espécies de *Aspergillus* a alguns antifúngicos usados na clínica tem sido a causa de prognóstico clínico preocupante (MOORE et al., 2000; CANUTO; RODERO, 2002; CURTIS et al., 2005). Por vários anos, os antimicrobianos têm sido usados indiscriminadamente para o tratamento de infecções resultando no aparecimento de cepas resistentes (DESSELBERGER, 2000; KONTOYIANNIS; LEWIS, 2002).

O cetoconazol, considerado como um agente antifúngico de amplo espectro possui atividade contra infecções clínicas de *Candida* spp. (KOROLKOVAS, et al., 2004; PONS JUNIOR, 2011). O cetoconazol prejudica a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e conduz ao acúmulo de 14- α -metilesteróis. Esses metilesteróis podem desagregar o arranjo compacto das cadeias acíclicas dos fosfolipídios e prejudicar as funções de determinados sistemas enzimáticos ligados à membrana, como a ATPase e enzimas do sistema do transporte de elétrons, inibindo, conseqüentemente, o crescimento dos fungos (HARDMAN; LIMBIRD, 1996).

O cetoconazol foi capaz de inibir o crescimento da *Candida albicans*, porém resultados melhores foram obtidos nas amostras 1, 2 e 3. As amostras 1 e 2 tiveram resultados semelhantes,

com 23,60 e 23,80 mm respectivamente, indicando uma maior atividade antimicrobiana dessas amostras, apresentando maiores halos de inibição. Enquanto que as amostras 4 e 5, não apresentaram nenhuma atividade antimicrobiana.

Contraditoriamente aos resultados obtidos, estudos comparativos demonstraram que o cetoconazol é bastante ativo contra a *Candida albicans* e mais efetivo que o piritionato de zinco no tratamento e controle da seborreia e da caspa, sendo a melhor opção para o tratamento dessas afecções reduzindo os níveis de descamação no couro cabeludo em quantidade superior ao piritionato de zinco (DONCKER; CAUWEMBERG, 2000; STAUB, 2005).

As amostras 1, 2 e 3, além de conterem o piritionato de zinco como ativo anticaspa em sua composição, possuem em comum o óleo de *Melaleuca alternifolia* que possui atividade antifúngica e antisséptica comprovada, sendo eficaz no tratamento da caspa, justificando assim a melhor atividade destas amostras. As amostras contendo Piroctone Olamina (4 e 5) não impediram o crescimento dos microrganismos, não apresentando formação de halo de inibição, como pode-se observar na figura 5.

Segundo Branen (1993), a atividade antimicrobiana pode ser influenciada pelo tipo e tamanho do disco ou orifício, pH, pela capacidade do composto em se difundir no meio de cultura, pelas propriedades do meio e pelo microrganismo investigado.

6. CONCLUSÃO

- ✓ A avaliação da composição química dos rótulos permitiu observar que os xampus possuem diferentes ativos (Piritionato de zinco, piroctone olamina, Actirox® e Equaderm®), todos com ação anticaspa comprovada relatada na literatura, com exceção do Equaderm®;
- ✓ Todas as marcas de xampus apresentaram características organolépticas adequadas;
- ✓ O pH dos xampus avaliados, mostraram-se neutros ou levemente ácidos, em conformidade com o indicado para xampus líquidos. Apenas a amostra 4 mostrou-se fora dos padrões, apresentando pH 4,93;
- ✓ O teste de viscosidade mostrou grande variação entre os valores, excedendo o limite superior recomendado para xampus líquidos. Apenas a amostra 5 (2166,66 cP) apresentou-se dentro do recomendado;
- ✓ O teste de centrifuga mostrou que nenhuma das amostras apresentou alterações vistas macroscopicamente;
- ✓ A densidade de todas as amostras mostrou-se fora dos padrões descritos na literatura;
- ✓ O índice de espuma demonstrou maior consistência nas amostras 1 e 2, de acordo com o ensaio;
- ✓ Apenas as amostras a base de piritionato de zinco e *Melaleuca alternifolia* (1, 2 e 3) mostraram-se efetivas no combate aos microrganismos testes, apresentando melhor atividade quando comparadas ao padrão de referência.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. A. A.; AZEVEDO, M. G. B.; FALCÃO, J. S. A. **Avaliação da estabilidade preliminar do extrato aquoso de neem (azadirachta indica) em xampu.** Educação, Ciência e Saúde, v. 1, n. 1, p. 14, 2014.
- AMARA, L.; JAIGOBIND, A. G.; JAISINGH, S. **Dossiê técnico detergente doméstico. Instituto de tecnologia do paraná.** Serviço Brasileiro de Respostas Técnicas. 2007. Disponível em: < <http://respostatecnica.org.br/dossie-tecnico/downloadsDT/Mjg2>> Acesso em 20 nov. 2016.
- ANTÔNIO, C.R. **Dermatite Seborreica.** 2001. Disponível em: file://A:\dermatite%20seborreica.htm. Acesso em 15 de janeiro 2017.
- ARAÚJO, A. J. G.; SOUZA, M. A. J.; BASTOS, O.M.P.; OLIVEIRA, J. C. **Ocorrência de onicomiose em pacientes atendidos em consultórios dermatológicos da cidade do Rio de Janeiro, Brasil.** Anais Brasileiros Dermatologia, v. 78, n. 3, p. 299-308, 2003.
- AUTO, H. J. F.; CONSTANT, A. B.L.; CONSTANT, J. M. C. **Antibióticos e quimioterápicos.** UFAL, 2008.
- AVANCINI, C.A.M., WIEST, J.M.; MUNSTOCK, E. C. **Atividade bacteriostática e bactericida do decocto de Baccharis trimera (Less.) DC, Compositae, carqueja, como desinfetante ou anti-séptico.** Arquivo brasileiro de medicina veterinária e zootecnia= Brazilian journal of veterinary and animal sciences. Belo Horizonte. v. 52, n. 3, p. 230-234, 2000.
- AZEVEDO, M. G. B. **Estudo da solubilização do cetoconazol por microemulsão para incorporação em xampu.** 2012. 72 f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia). Universidade Federal de Campina Grande. Cuité, 2012.
- BARBOSA, A.B.; SILVA, R.R. **Xampus.** Química Nova na Escola, v. 2 , p. 3-6, 1995.
- BARONI, A.; DEROSA, R.; DEROSA, A.; **New strategies in dandruff treatment: Growth control of Malassezia ovalis.** Dermatology v. 201, n.4, p. 332–336, 2000.
- BATISTUZZO, J. A.O.; ITAYA, M.; ETO, Y. **Formulario Medico-Farmacêutico.** 4ª edição. Pharmabooks, 2002.
- BERTI, J.; RODRIGUES, J.; LODO, C.; LEONARDI, G. R. **Substâncias ativas utilizadas em produtos anticapa.** Infarma, v. 19, n. 9/10, p. 29-32, 2007.
- BEZERRA, P. X. **Avaliação da qualidade de sabonetes íntimos.** 2013. 57f. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Farmácia). Universidade Federal de Campina Grande. Cuité, 2013.
- BEZERRA, P. X. et al. **Avaliação da Rotulagem e Parâmetros de Qualidade de Sabonetes Íntimos.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 20, n. 1, p. 51-60, 2016.

BOIXAREU, M.J.T. **Dermatitis seborreica y estados escamosos. Su tratamiento.** Actualidad Dermatológica, v.3, n.7, p. 673- 678, 1995.

BRANEN, A. L. **Introduction to use of antimicrobials.** Food science and technology-new york-marcel dekker. p. 1-1, 1993.

BRASIL, **Farmacopéia brasileira – parte 1.** 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira.** 2º ed., 2012. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeiabrasileira/arquivos/2012/FNFB%202_Revisao_2_COFAR_setembro_2012_atual.pdf> Acesso em: 25 outubro de 2016. Acesso em: 17 de Dezembro de 2016.

BRASIL. Ministerio da saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia controle de qualidade de produtos cosméticos,** 2ª ed., revista – Brasília: Anvisa. 120 p. 2008. Disponível em< http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/guia_cosmetico.pdf> Acesso em: 23 de setembro de 2016.

BRASIL. RDC nº 79, de 28 de agosto de 2000. **Definição de Produtos Cosméticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Resolução de Diretoria Colegiada.

BRASIL. RE nº 899, de 29 de maio de 2003. **Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária.** Disponível em< http://redsang.ial.sp.gov.br/site/docs_leis/vm/vm1.pdf> Acesso em: 06 de Dezembro de 2017.

BRASIL.RNP: Rede Nacional de Pesquisa. **Dermatite seborreica,** 2002. Disponível em: http://www.dermatologia.hpg.ig.com.br/cabe_dermatite.htm. Acesso em 15 jan. 2017.

BRODY, T. M. et al. **Farmacologia humana: da molecular a clínica.** 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 457 - 637, 1997.

BROOKS, G. F.; BUTEL, J. S.; MORSE, S. A. **Microbiologia médica.** 21. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CABRERA MACAS, E.G.; TENE, G.; ELIZABETH, L. **Plan de negocio para la creación de una microempresa productora y comercializadora de turrões de miel de abeja y almendras para el cantón loja,** 2013. Disponível em: < <https://dspace.unl.edu.ec/jspui/handle/123456789/9573>>. Acesso em: 20 jan. 2017.

CAMPANHA, A. M.; TASCA, R. S.; SVIDZINSKI, T. I. E. **Dermatomicoses: Frequência, Diagnóstico Laboratorial e Adesão de Pacientes ao Tratamento em um Sistema Público de Saúde, Maringá-PR, Brasil.** Latin American Journal of pharmacy, v. 26, n. 3, p. 442-8, 2007.

CANUTO, M.M.; RODERO, F. G. Antifungal drug resistance to azoles and polyenes. **The Lancet infectious diseases,** v. 2, n. 9, p. 550-563, 2002.

- CARREIRA, R. C. **Baccharis trimera (Less.) DC.(Asteraceae): estudo comparativo dos óleos voláteis, atividade biológica e crescimento de estacas de populações ocorrentes em áreas de Cerrado e Mata Atlântica.** 2007. Tese de Doutorado. Instituto de Botânica.
- CAVALCANTI, Y. W. et al. **Atividade antifúngica de extratos vegetais brasileiros sobre cepas de Candida.** Revista Brasileira de Ciências da Saúde, v. 16, n. 1, p. 43-48, 2012.
- CESAR, J.; PAOLI, M. A.; ANDRADE, J. C. A. **Determinação da densidade de sólidos e líquidos.** CHEMKEY, Liberdade para aprender, v. 4, n. 16, p. 16-22, 2004.
- CHOKOEVA, A. A. et al. **Aspergillus niger—a possible new etiopathogenic agent in Tinea capitis? Presentation of two cases.** The Brazilian Journal of Infectious Diseases, v. 20, n. 3, p. 303-307, 2016.
- CUNHA, A. R.; SILVA, R. S.; CHORILLI, M. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de formulações de xampu anticaspa acrescidas ou não de extratos aquosos de hipérico, funcho e gengibre. **Rev Bras Farm**, v. 90, n. 3, p. 190-195, 2009.
- CURTIS, L. et al. **Aspergillus surveillance project at a large tertiary-care hospital.** Journal of Hospital Infection, v. 59, n. 3, p. 188-196, 2005.
- D'AURIA, F. D. et al. **Effect of propolis on virulence factors of Candida albicans.** Journal of chemotherapy, v. 15, n. 5, p. 454-460, 2003.
- DAVICINO, R. et al. **Actividad antifúngica de extractos de plantas usadas en medicina popular en Argentina.** Revista peruana de biología, v. 14, n. 2, p. 247-252, 2007.
- DE MATOS, B. M. et al. **Atividade antifúngica do extrato alcoólico de Mentha piperita sobre Candida albicans e C. tropicalis.** Rev Odontol UNESP (Araraquara), v. 38, n. 4, p. 244-8, 2009.
- DE OLIVEIRA, M.; ALMEIDA, M.; ANDRADE, W. M.; FERNANDE, C. C. K. **Avaliação da estabilidade e atividade antifúngica de formulações de xampu anticaspa contendo piritionato de zinco e a influência da adição de extratos vegetais.** Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos, v. 6, n. 1, p. 1-21, 2013.
- DE OLIVEIRA, P. R. et al. **Ceratite fúngica.** Arq. Bras. Oftalmol, v. 64, n. 1, p. 75-9, 2001.
- DESSELBERGER, V. **Emerging and re-emerging infectious disease.** Journal of Infectious Diseases, v. 40, n. 1, p. 3 - 15, 2000.
- DO PRADO, M. F; MARAN, E. **Desafio ao uso das preparações alcoólicas para higienização das mãos nos serviços de saúde.** Esc. Anna Nery Rev. Enferm, v. 18, n. 3, p. 544-547, 2014.
- DONCKER, P.; CAUWENBERGH, G. **Ketoconazole 2% shampoo in the treatment of seborrhoeic dermatitis and / or dandruff: a review of the comparative studies.** Clin. Dermatol. London, v. 202, n. 2, p. 22-25, 2000.

ESMERINO, L. A.; PEREIRA, A. V.; ADAMOWICZ, T.; BORGES, D. M.; TALACIMON, E. A.; SCHELESKY, M. E. **Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos**. Publicatio UEPG Ciências Biológicas e da Saúde, v. 10, n. 1, p. 53-60, 2004.

FERNANDES, J. B. et al. **Extrações de óleos de sementes de citros e suas atividades sobre a formiga cortadeira *Atta sexdens* e seu fungo simbiote**. Química nova, v. 25, n. 6/B, p. 1091-1095, 2002.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010.

FORMARIZ, T. P. et al. **Dermatite seborreica: causas, diagnóstico e tratamento**. Infarma, v. 16, n. 13/14, p. 77-80, 2005.

KOROLKOVAS, A. et al. Dicionário terapêutico guanabara. In: **Dicionário terapêutico Guanabara**. Guanabara Koogan, 2006.

FREITAS, Z. M. F. **Avaliação biofarmacotécnica de formulações dermatológicas semi-sólidas de cetoconazol**. 2005. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

FUJIWARA, G. M.; COSTA, C.; ZANIN, S. M.W.; MIGUEL, M. D. **Avaliação de diversas formulações de xampus de cetoconazol quanto ao emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes**. Visão Acadêmica, v. 10, n. 2, p. 43-57, 2009.

GAMA, R. M.; CARVALHO, R. S. H.; LEMOS, K. H.; PALUDETTI, L. A. **Avaliação dos dizeres de rotulagem e das características físico-químicas de xampus infantis**. Infarma ciências farmacêuticas, v. 26, n. 1, p. 45-52, 2014.

GIL, E. S. **Controle físico-químico de qualidade de medicamentos**. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks Editora, 2010.

GRIMALT, R. **A practical guide to scalp disorders**. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings, v. 12, n. 2, p. 10-14, 2007.

GROLLIER, J. F. et al. **Cosmetic compositions for the treatment of the hair and skin contain in the form of a powder particles resulting from the pulverization of at least one plant substance and a cohesion agent**. U.S. Patent n. 4,933,177, 12 jun. 1990.

GUÉHO, E.; MIDGLEY, G.; GUILLOT, J. **The genus *Malassezia* with description of four new species**. Antonie van Leeuwenhoek, v. 69, n.1, p.337-355, 1996.

GUPTA, A. K.; BLUHM, R. **Seborrheic dermatites**. European Academy of Dermatology and Venerology, v. 18, n. 1, p. 13-26, 2004.

HARDMAN, Joel G. et al. Goodman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. In: **Goodman and Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica**. 1996.

HAWKINS, E. C. **Distúrbios do sistema respiratório**. In: NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. 4.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. p.226-228.

HERBETTE, S.P.; FONTANA, A.; FAGOTTI, J.; CAMARDELA, S. **Two GPX-like proteins from *Lycopersicon esculentum* and *Helianthus annuus* are antioxidant enzymes with phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase and thioredoxin peroxidase activities.** European Journal of Biochemistry, v. 269, n. 9, p. 2414-2420, 2002.

HOLETZ, F. B. et al. **Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases.** Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, v. 97, n. 7, 2002, p. 1027-1031.

ISAAC, V.L.B.; CEFALI L.C.; CHIARI, B.G.; OLIVEIRA, C.C.L.G.; SALGADO, H.R.N.; CORRÊA, M.A. **Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos.** Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada. v. 29, n. 1, p. 81-96, 2008.

KIM, W. et al. **Study of the efficacy of Korean red ginseng in the treatment of androgenic alopecia.** Journal of Ginseng Research, v. 33, n. 3, p. 221-216, 2009.

KONTOYIANNIS, D. P.; LEWIS, R. E. **Antifungal drug resistance of pathogenic fungi.** The Lancet, v. 359, n. 9312, p. 1135-1144, 2002.

LACAZ, C. S.; PORTO, E.; MARTINS, J.E.C.; HEINS-VACCARI, E. M.; MELO, N. T. **Tratado de Micologia Médica.** Lacaz. 9 ed. São Paulo: Sarvier; 2002. p. 252-340

LIMA, E. O.; BELÉM, L. F.; FILHO, V.CECHINEL.; CORRÊA, R.; NUNES, R. J.; ANDRICOPULO, A.; SILVA, V. E. S. . **Avaliação da sensibilidade de cepas de *Malassezia furfur* a imidas cíclicas.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. São Paulo, v. 38, n. 4, p. 443-450, 2002.

LIMA, G. C. G.; COMARELLA, L. C. **Sugestão de desenvolvimento de formulações de xampu-sabonete auxiliares no tratamento da dermatite seborreica.** Revista Uniandrade, v. 13, n. 2, p. 160-174, 2013.

LOURENÇO, E. A. D.; LYRA, M. A. M. M. **Desenvolvimento e estudo de estabilidade de Xampu Anticaspa a base de Piritionato de Zinco 2%.** Revista eletrônica Estácio Recife, v. 1, n. 1, 2015.

MAGAGNIN, C. M. **Caracterização fenotípica e genotípica de isolados clínicos de *trichophyton sp.*** do estado do Rio Grande do Sul. 2013. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

MESSIAS, M. C. T. B. et al. **Popular use of medicinal plants and the socioeconomic profile of the users: a study in the urban area of Ouro Preto, Minas Gerais, Brazil.** Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 17, n. 1, p. 76-104, 2015.

MICHELIN, D. C. et al. **Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais.** Rev Bras Farmacogn, v. 15, n. 1, p. 316-20, 2005.

MISIRLI, G. M. **Formulando detergente lava-louça.** Rio de Janeiro, 2002. Disponível em: <<http://www.misirli.eng.br/news/artigos/detergente.pdf>> Acesso em: 15 jan. 2017.

MOLINA, F. P. et al. **Própolis, sálvia, calêndula e mamona–atividade antifúngica de extratos naturais sobre cepas de Candida albicans.** Brazilian Dental Science, v. 11, n. 2, p. 86-93, 2010.

MOORE, C. B. et al. **Antifungal drug resistance in Aspergillus.** Journal of Infection, v. 41, n. 3, p. 203-220, 2000.

NARDIN, M. E.; PELEGRI, D. G.; MANIAS, V. G.; MÉNDEZ, E. L. **Etiological agents of dermatomycoses isolated in a hospital of Santa Fé City, Argentina.** Revista Argentina de Microbiologia, v. 38, n. 1, p. 25-27, 2006.

OLIVEIRA, J. A. A.; CORTEZ, A. C. A. **Micoses superficiais na cidade de Manaus, AM, entre março e novembro/2003.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 81, n. 3, p. 238-243, 2006.

OLIVEIRA, L. C.; BLOISE, M. I. **Óleo de Melalêuca.** Cosmiatria & Estética, São Paulo, v. 8, p. 10-11. jan./fev./mar. 1999.

OLIVEIRA, M. A.; FARIA, M. B.; ANDRADE, W. M.; FERNANDES, C. K. C. **Avaliação da estabilidade e atividade antifúngica de formulações de xampu anticaspa contendo piritionato de zinco e a influência da adição de extratos vegetais.** Revista Faculdade Montes Belos, v. 6, n. 1, p. 1-21, 2013.

PACKER, J. F. et al. **Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural.** Rev Bras Farmacogn, v. 17, n. 1, p. 102-7, 2007.

PARK, S.; SHIN, W.; HO, J. **Fructus Panax Ginseng extract promotes hair regeneration in C57BL/6 mice.** Journal of Ethnopharmacology. v. 138, n. 2, p. 340-344, 2011.

PINTO, A. C. V. A. et al. **Atividade antimicrobiana “in vitro” de extrato alcoólico de própolis.** Ciência Rural, v. 34, n. 1, p. 159-163, 2004.

PINTO, T. J. A.; KANEKO, T. M.; PINTO, A. P. **Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos.** 3. ed. São Paulo: Atheneu Editora, 2010.

PONS JÚNIOR, F. R. **Suspensões e formulações tópicas contendo nanocápsulas e micropartículas de cetoconazol: avaliação da estabilidade e atividade antimicrobiana.** 100p. Dissertação (Mestrado em Nanociências). Centro Universitário Franciscano. Santa Maria, 2011.

PRISTA, L.N.; BAHIA, M.F.G.; VILAR, E. **Dermatofarmácia e cosmética.** Edição da associação nacional de farmácias. Lisboa, 1995.

QUIMIS. **Apresenta documentação técnica do instrumento.** < <http://www.quimis.com.br/produtos.php?cat=8&sub=31&prod=156> > Acesso em: 22 jan. 2017.

RABELLO, T. **Guia de Produtos Cosméticos.** 6 ed. São Paulo, 2005.

RABITO, M. F.; TRUITI, M. C. T. **Antifúngicos de uso tópico no tratamento de micoses cutâneas e caspa.** Acta Scientiarum. Health Sciences, v. 31, n. 2, p. 107-111, 2009.

ROSSI, C.F.N. **Dermatite seborréica.** 2001. Disponível em: http://www.dermatologia.hpg.ig.com.br/cabe_dermatite.htm . Acesso em 15 janeiro 2017.

RUIVO, J. S.P. **Fitocosmética: aplicação de extratos vegetais em Cosmética e Dermatologia.** 2012. Tese de Doutorado. Universidade Fernando Pessoa - Faculdade de Ciências da Saúde.

SALVADOR, A.; MARTI, M.C.P.; ARAGÓ, E.; CHISVERT, A.; MARCH, J.G. **Determination of selenium, zinc and cadmium in antidandruff shampoos by atomic spectrometry after microwave assisted sample digestion.** Talanta, v. 51, n. 6, p. 1171-1177, 2000.

SAMPAIO, A. C. **Curso Avançado de Cosmetologia.** Módulo 3: Shampoos e Condicionadores. Promoção Consulcom – Consultoria de Cosméticos. 65 p. 1997.

SANABRIA, R.; FARIÑA, N.; LASPINA, F.; BALMACEDA, M. A.; SAMUDIO M. **Dermatofitos y hongos leveduriformes productores de micosis superficiales.** Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, v. 1, n. 1, p. 63-68, 2002.

SCHLOTTFELDT, F. S.; TRAMONTIN, S. W.; NAPPI, B. P.; SANTO, J. I. **Reclassificação taxonômica de espécies do gênero *Malassezia*: revisão da literatura sobre as implicações clinicolaboratoriais.** Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, v. 38, n. 3, p. 199-204, 2002.

SHAPIRO, J., MADDIN, S. **Medicated shampoos.** Clinics in Dermatology, v. 14, n. 1, p. 123-128, 1996.

SILVA, M. F.; SILVA, L. L. **Análise microbiológica de três formulações magistrais.** Caderno da Escola de Saúde, v. 2, n. 6, p. 117-130, 2014.

SINKO, P.J. **Martin: físico- farmácia e ciências farmacêuticas.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

SOMENZI, C. C.; RIBEIRO, T. S.; MENEZES, A. **Características Particulares da Micologia Clínica e o Diagnóstico Laboratorial de Micoses Superficiais.** NewsLab, v. 77, p. 106-18, 2006.

SOUZA, E. A.F.; ALMEIDA, L. M. M.; GUILHERMETTI, E.; MOTA, V. A.; ROSSI, R. M.; SVIDZINSKI T. I. E. **Frequência de onicomicoses por leveduras em Maringá, Paraná, Brasil.** Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 82, n. 2, p. 151-15, 2007.

STAUB, I. et al. **Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: Teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade *in vitro*.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 2, p. 301-307, 2007.

STAUB, I; **Avaliação da fotoestabilidade do cetoconazol e determinação da atividade antifúngica e da segurança biológica in vivo e in vitro do xampu de cetoconazol.** 2005.

224f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de farmácia programa de pós-graduação em ciências farmacêuticas, Porto Alegre.

STEINER, D. **Dermatite seborreica**. *Cosmetics & Toiletries*, v. 10, n.1, p. 26, 1998.

TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2008.

USP 31. THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 31.ed. Rockville: The United States Pharmacopeial Convention, 2008.

VERMEUEN, J. et al. **Tendências no tratamento capilar étnico com piritionato de zinco**. *Arch Personal Care Products*. p.1-9, maio 2004.

VIEIRA, T. C.; MACHADO, C. M.; MOSER, D. K. **Disfunções do couro cabeludo: Uma abordagem sobre caspa e dermatite seborreica**. Disponível em: <<http://siaibib01.univali.br/pdf/Threicy%20Vieira%20e%20Camila%20Machado.pdf>>. Acesso em: 02 setembro 2016.

WEBSTER, R.M. **Does gluten (found in wheat, oats, rye and barley) contribute to the development of dermatitis seborrheic?** *Consultant*, v. 41, n. 9, p. 1222, 2001.

WILLE, M. P.; ARANTES, T. D.; SILVA, J. L. M. **Epidemiologia das dermatomicoses em população da periferia de Araraquara – SP**. *Revista Brasileira de Clínica Médica*, v. 7, n. 5, p. 295-298, 2009.

XAVIER, Z. I. N.; MENDES, P. H. O. **Cosmiatria: manual dermatológico farmacêutico**. Paraná: Grafel, 2006.

YAMAMOTO, C. H. et al. **Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fitoterápicos produzidos na Zona da Mata, MG**. *Anais do Congresso Brasileiro de Extensão Universitária*, v. 2, p. 12-15, 2004