



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

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS  
DE XAMPU DE CETOCONAZOL**

**CUITÉ-PB**

**2015**

RENATHA SOUSA DA NÓBREGA

**AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS  
DE XAMPU DE CETOCONAZOL**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Coordenação do Curso de Bacharelado em Farmácia do Centro de Educação e Saúde da Universidade Federal de Campina Grande – Campus Cuité, como requisito obrigatório para a obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

**CUITÉ-PB**

**2015**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA NA FONTE  
Responsabilidade Jesiel Ferreira Gomes – CRB 15 – 256

N754a Nóbrega, Renatha Sousa da.

Avaliação da qualidade de formulações comerciais de xampu de cetoconazol. / Renatha Sousa da Nóbrega. – Cuité: CES, 2015.

56 fl.

Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / UFCG, 2015.

Orientadora: Dr<sup>a</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza.

1. Xampu. 2. Xampu - cetoconazol. 3. Xampu - controle de qualidade. I. Título.

Biblioteca do CES - UFCG

CDU 615

RENATHA SOUSA DA NÓBREGA

**AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DE XAMPUS DE CETOCONAZOL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à  
Coordenação do Curso de Bacharelado em  
Farmácia da Universidade Federal de Campina  
Grande – UFCG/CES como requisito obrigatório  
para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**APROVADO EM: 21/10/2015**

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Júlia Beatriz Pereira de Souza

Orientadora

(UAS/CES/UFCG)

---

Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Igara Oliveira Lima

(UAS/CES/UFCG)

---

Prof. Dr. Toshiyuki Nagashima Júnior

(UAS/CES/UFCG)

Dedico este trabalho a Deus, que nunca me deixou fraquejar na fé. A minha mãe por sempre estar ao meu lado, e a toda minha família que sempre acreditou e confiou no meu potencial. Dedico esta vitória a vocês.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar a Deus pelo dom da vida, pela minha saúde e determinação para enfrentar todos os obstáculos da vida, me permitindo a conclusão de um grande sonho.

Agradeço aos meus pais Fátima e Edmundo que em todos os momentos me deram apoio, compreensão e carinho.

À minha querida e amada mãe que me ensinou a ser uma mulher de força e um ser humano íntegro, com caráter, coragem e dignidade para enfrentar a vida. Uma mãe que me deixou livre para seguir minhas escolhas, porém sempre indicando o caminho correto. Agradeço ainda por todo amor, companheirismo, e momentos felizes vividos juntas. Que eu consiga sempre lher do orgulho.

À minha família, pelo amor e educação sempre dedicados a mim em todos os momentos, pelo esforço em sempre me proporcionar o melhor estudo e bem estar, pela fiel, sincera e eterna amizade e pelo apoio e ajuda em todos os momentos. A eles, devo minha eterna gratidão.

Às minhas tias-mãe Sula e Adailta por todo o amor, dedicação e companheirismo, pois vocês são peças fundamentais em minha vida.

Aos meus avós Herly e Maria (in memoria) por a criação, educação que vocês me deram, pois eu e minha mãe devemos o que somos hoje a vocês. Saudade imensa sinto do senhor e da senhora.

À Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup> Júlia Beatriz Pereira de Sousa, pelos ensinamentos em todas as disciplinas que me foram ministradas, pela orientação e disposição para que os objetivos deste trabalho fossem alcançados.

Ao meu querido professor Justino, por todos os momentos de amizade e ajuda que me destes nesses cinco anos.

A todos os docentes do curso de farmácia de Cuité, muito obrigada pelos ensinamentos acadêmicos e pessoais. Levarei vocês pra sempre em minha vida.

À minha amiga, irmã Luara que Deus me presenteou para toda a vida.

À minha amiga de infância, Jéssica, de vida acadêmica e de moradia, muito obrigada pela paciência e amizade por todos esses anos.

Aos meus amigos e companheiros de curso Michel, Nathália, Rafaela O., Rafaela R., por esses cinco anos tão bem vividos ao lado de vocês.

A todos que eu não citei, mas que direta ou indiretamente contribuíram para a realização desse sonho, meus sinceros agradecimentos.

*“Posso, tudo posso Naquele que me fortalece nada e ninguém no mundo vai me fazer desistir. Quero, tudo quero, sem medo entregar meus projetos deixar-me guiar nos caminhos que Deus desejou pra mim e ali estar”.*

(Celina Borges)

## RESUMO

As micoses são doenças produzidas por fungos, podendo ser superficiais e profundas. Nas superficiais, a pele, unhas e cabelos são acometidos, dando origem a algumas enfermidades, como a pitíriase versicolor, candidíase e dermatite seborreica. Não se sabe bem os fatores desencadeantes da dermatite seborreica, mas uma hipótese bastante aceita é a proliferação do fungo *Malassezia furfur*. Para o tratamento, o cetoconazol está entre os fármacos de maior escolha, sendo um derivado imidazólico de amplo espectro. Atua bloqueando a conversão de lanosterol em ergosterol, necessário para manter a integridade da membrana dos organismos celulares. Os xampus de cetoconazol estão entre às formas farmacêuticas mais utilizadas para tratar tais infecções. No presente trabalho utilizou a *Candida albicans* como marcador biológico, uma vez que o cetoconazol tem ação sobre a mesma. O presente trabalho teve por objetivo avaliar os parâmetros de qualidade de xampus de cetoconazol, levando em consideração as exigências para produtos com essa finalidade. Foram realizadas análises da rotulagem, organolépticas, físico-químicas (pH, viscosidade, teste de centrífuga, índice de espuma) e ensaios de potência microbiológica. Após a realização dos ensaios, verificou-se que os cinco produtos avaliados foram aprovados quanto as especificações de rotulagem, análise organoléptica, pH e teste de centrífuga. Para o teste de viscosidade, os produtos das marcas A, B e C estão em conformidade, já os produtos das marcas D e E não estão dentro dos padrões de acordo com a literatura. No índice de espuma os produtos das marcas D e E apresentam uma maior consistência em relação aos outros produtos. O ensaio de potência, eficácia dos produtos C e D foram bem menores em relação ao padrão (genérico). Portanto, todos os produtos foram capazes de inibir o crescimento microbiológico de *Candida albicans*.

**Palavra - chaves:** Cetoconazol, xampu, controle de qualidade.



## ABSTRACT

Ringworms are illnesses produced by fungi that can be deep or superficial. On superficial ones, the skin, nails and hair are affected, causing some diseases like tinea versicolor, candidiasis, seborrheic dermatitis. The factors that cause seborrheic dermatitis are not well known, but there is one commonly accepted theory that lies on the proliferation of *Malassezia furfur* fungus. For the treatment, ketoconazole is one of the most common used drugs, being a broad spectrum imidazole derivative. It acts blocking the conversion of lanosterol in ergosterol, needed to keep the membrane integrity of the cellular organisms. Ketoconazole shampoos is the most used pharmaceutical solution to treat these infections. On this work, *Candida albicans* is utilized as biological marker, since ketoconazole acts on it. This work aims to evaluate ketoconazole shampoos quality parameters, considering the requirements for this type of product. A set of different types of analysis were conducted: labeling analysis, organoleptics, physicochemical (pH, viscosity, centrifugal test, foam index) and microbiological potency assay. After that, it was concluded that the five evaluated products were approved in the labeling, organoleptics, pH and centrifugal tests. On the viscosity test, products from A, B and C labels are in accordance, but products from D and E are not following the literature parameters. About the foam index, products from labels D and E are more consistent, comparing to the other ones. On the potency assays, C and D presented a performance below the expected (generic). Concluding, all products were capable to inhibit the microbiological development of *Candida abilcans*.

**Keywords:** Ketoconazole, shampoo, quality control.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1.</b> Formação da caspa.....	19
<b>Figura 2.</b> Estrutura característica dos imidazólicos (A) e triazólicos(B).....	20
<b>Figura 3.</b> Estrutura Química do cetoconazol .....	21
<b>Figura 4.</b> Representação esquemática da metodologia para preparação das amostras de xampu de cetoconazol de formulações comerciais para o ensaio de potência antimicrobiana.....	33
<b>Figura 5.</b> Representação esquemática do procedimento de padronização do inóculo- <i>C. albicans</i> à 25% T.....	34
<b>Figura 6.</b> Representação esquemática do ensaio de potência por delineamento 2 x 2.....	34
<b>Figura 7.</b> Características organolépticas.....	38
<b>Figura 8.</b> Gráfico representativo das medidas do Índice de Espuma (cm) em relação ao tempo.....	43
<b>Figura 9.</b> Ensaio de potência microbiológica dos xampus de cetoconazol por difusão em ágar em delineamento 2 x 2, utilizando <i>C. albicans</i> como micro-organismo revelador.....	44
<b>Figura 10.</b> Representação dos resultados de potência obtidos nos ensaios.....	47

## LISTA DE QUADROS E TABELAS

<b>Quadro 1.</b> Itens Obrigatórios na rotulagem de produtos cosméticos em geral RDC 211/05 ANVISA.....	30
<b>Quadro 2.</b> Principais componentes químicos dos xampus de cetoconazol avaliados.....	37
<b>Quadro 3.</b> Avaliação das características organolépticas das marcas de xampus de cetoconazol.....	39
<b>Tabela 1.</b> Variação do pH das marcas de xampus de cetoconazol avaliados.....	40
<b>Tabela 2.</b> Viscosidade dos xampus avaliados em cps.....	41
<b>Tabela 3.</b> Índice de espuma em cm.....	42
<b>Tabela 4.</b> Diâmetros dos halos para o ensaio de potência relativa dos xampus comerciais de cetoconazol (delineamento 2 x 2) diluídos à concentrações de 100 e 200 µg/mL.....	45

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ASD - Ágar Sabouraud Dextrose

CNPJ - Cadastro Nacional da pessoa Jurídica

cps - Centipoise

CTZ - Cetoconazol

DS - Dermatite seborréica

DP - Desvio Padrão

DPR - Desvio padrão relativo log

P - Coeficiente de partição

mL - Mililitros

nm - Nanômetros

PC - Pityriasis capitis

pH - Potencial de hidrogeniônico

pKa - Constante de acidez

X - Concentração em  $\mu\text{g/mL}$

$\mu\text{g}$  - Microgramas

$\mu\text{l}$  - Microlitros

## LISTA DE SÍMBOLOS

- % - Porcentagem
- °C - Graus Celsius
- ® - Marca registrada

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>15</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1 Objetivo geral.....	17
2.2. Objetivos específicos.....	17
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>18</b>
3.1 Doenças fúngicas.....	18
3.2 Cetoconazol.....	19
3.3 Xampus.....	22
3.4 Controle de qualidade.....	24
3.4.1 Análise Organoléptica.....	24
3.4.2 Análise físico-química.....	25
3.4.2.1 pH.....	25
3.4.2.2 Viscosidade.....	25
3.4.2.3 Teste de centrífuga.....	26
3.4.2.4 Índice de espuma.....	26
3.4.3 Rotulagem de produtos cosméticos.....	26
3.4.4 Ensaio de potência microbiológica.....	27
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>29</b>
4.1 Amostras.....	29
4.2 Equipamentos e acessórios.....	29
4.3 Meios e reagentes.....	29
4.4 Avaliação da rotulagem.....	30
4.5 Análise Organoléptica.....	30
4.6 Análise físico-química.....	31
4.6.1 pH.....	31
4.6.2 Viscosidade.....	31
4.6.3 Teste de centrífuga.....	31
4.6.4 Índice de espuma.....	31
4.7 Ensaio de potência microbiológica.....	32
4.7.1 Preparo das soluções padrões e amostras.....	32
4.7.2 Preparo do meio de cultura.....	33

4.7.3 Preparo do inóculo.....	33
4.7.4 Ensaio.....	34
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>36</b>
5.1 Rotulagem.....	36
5.1.1 Composição química rotulada.....	36
5.2 Características Organolépticas.....	38
5.3 Análise físico-química.....	39
5.3.1 pH.....	39
5.3.2 Viscosidade.....	40
5.3.3 Teste de centrífuga.....	41
5.3.4 Índice de espuma.....	42
5.4 Ensaio de potência microbiológica.....	43
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>55</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As micoses são doenças produzidas por fungos, podendo ser superficiais ou profundas. Nas superficiais, a pele, unhas e cabelos são agredidos, dando origem a enfermidades conhecidas como dermatofitose, pitiríase versicolor, candidíase cutânea entre outras. Nas micoses profundas são os órgãos internos que são atingidos primordialmente. Os fungos causadores de micoses são organismos encontrados no ambiente em que vivemos (SOMENZI; RIBEIRO; MENEZES, 2006). Apesar de raramente apresentarem risco de vida para os pacientes, podem acarretar efeitos debilitantes, afetando a sua qualidade de vida por tempo limitado (GARBER, 2001; BORGERS et al., 2005; CHARLES, 2009).

A dermatite seborreica (DS) ou eczema seborreico é uma alteração crônica, não contagiosa e recorrente, em que ocorre inflamação nas áreas da pele onde existe um maior número de glândulas sebáceas. A pele afetada apresenta-se eritematosa, edematosa e coberta por escamas e crostas amareladas ou marrons. Variando de leve a grave. A Pityriasis capitis (PC) é a denominação para os casos leves, sem eritema e com descamação reduzida e seca no couro cabeludo, no qual é a forma conhecida popularmente como caspa (BERK, 2010). A DS e a PC têm como características hiperproliferação epidérmica, aumento de lipídios intercelulares e intracelulares, interdigitação do envelope córneo e paraceratose (WARNER, 2001).

Na maioria dos casos, o tratamento é realizado com antifúngicos modernos, que possuem amplo espectro de ação e altos poderes fungicidas, como os imidazólicos (BARNETT et al., 1977). O antifúngico tópico cetoconazol, consta da lista de indicações terapêuticas da vigilância sanitária segundo a ANVISA, RDC nº 84, 2002, (BRASIL, 2002). Topicamente o cetoconazol tem sido usado em formulações a 2%, sendo aplicado no tratamento de infecções superficiais de pele e mucosas. Apresentando-se eficaz contra várias infecções cutâneas superficiais como candidíase, pitiríase versicolor e dermatófitos (REYNOLDS, 1989). Em grande partes das terapias medicamentosas são empregadas formulações como: xampus, loções capilares ou cremes de uso tópico (BARONI et al., 2000).

O xampu de cetoconazol é uma forma farmacêutica muito utilizada devido às características do ativo como a ação de agente antimicótico e antifúngico de amplo espectro, ativo contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Mallassezia*, *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*, entre outros. A concentração utilizada em xampus varia de 1 a 2 % (BATISTUZZO; ITAYA; ETO, 2006). O tratamento exige aplicação regular deste produto sobre o cabelo e couro cabeludo, evitando assim, as recidivas da doença (PONS



JUNIOR, 2011).

O controle da qualidade é definido como conjunto de procedimentos que asseguram que ensaios necessários e relevantes sejam executados no produto acabado e que os mesmos não sejam liberados para uso, até que a qualidade dos mesmos seja garantida. Os testes da qualidade avaliam às características microbiológicas e físico-químicas de matérias-primas e produtos acabados. Os resultados encontrados devem estar de acordo com especificações farmacopeicas, legislações vigentes e artigos científicos (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos ANVISA, 2008).

A qualidade do produto é uma preocupação da indústria, pois afeta diretamente a decisão de compra do consumidor e a imagem da empresa. De fato, há custos ao implementar um sistema de controle de qualidade, porém tal sistema oferece vantagens como eliminação de desperdícios, redução de interrupções para retrabalhos e reparos na linha de produção, e a melhoria e padronização dos produtos. Diante disso, muitas empresas aplicam um sistema de gestão da qualidade visando aumentar a sua vantagem competitiva no mercado (CAVALLI; SOUSA, 2013).

Atualmente a cosmetologia direcionada para tratamento capilar está cada vez mais ampla e desenvolvida tecnologicamente. A inovação é constante, pois tem como objetivo satisfazer os desejos do consumidor, oferecendo novos produtos e tratamentos, para que o mesmo possa cuidar da sua aparência. Portanto, a qualidade de um cosmético pode ser influenciada por diversos fatores que vão desde a matéria- prima até o produto final. Portanto esse trabalho objetivou analisar os parâmetros de qualidade de formulações comerciais de xampu de cetoconazol, de forma a avaliar a segurança e eficácia na sua atividade contra o crescimento de microrganismos causadores de caspa e dermatite seborréica.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar os parâmetros de qualidade de xampus de cetoconazol.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Avaliar a rotulagem dos produtos;
- Avaliar as propriedades organolépticas;
- Analisar os parâmetros físico-químicos dos Xampus de Cetoconazol;
- Verificar a potência antimicrobiana dos Xampus de Cetoconazol.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

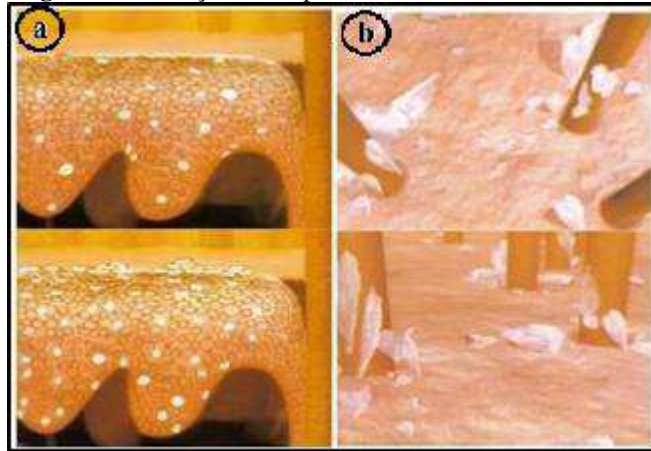
#### 3.1 Doenças fúngicas

As infecções causadas pelos fungos que afetam os seres humanos incidem de diversas maneiras, entre elas estão às micoses superficiais e sistêmicas. Entre os fungos leveduriformes causadores de infecções superficiais cutâneas encontramos a *Candida* spp., levedura componente da microbiota normal humana (AUGUSTO, 2003). A *Malassezia* spp., agente de micose superficial estrita é levedura lipofílica que faz parte da microbiota normal da pele e do couro cabeludo (SANABRIA et al, 2003). As micoses sistêmicas são infecções que têm origem nos pulmões e que se podem disseminar para todos os órgãos ou tecidos. Os principais agentes etiológicos desta infecção são fungos dimórficos (MURRAY; ROSENTHAL; PFEALLERF, 2006).

A dermatite seborréica ou eczema seborréico é uma alteração crônica, não contagiosa e recorrente, em que ocorre inflamação nas áreas da pele onde existe um maior número de glândulas sebáceas. Caracteriza-se por placas eritemato-descamativas arredondadas, ovaladas, localizadas em áreas mais oleosas como couro cabeludo, face, colo e dorso (STEINER, 1998). Contudo, outras áreas como virilha, axilas, região mamária e nádegas também podem ser acometidas (ROSSI, 2001). As doenças que estão associadas à dermatite são: diabetes, obesidade, doença de Parkinson, doenças psiquiátricas e AIDS. (TAVEIRA, 2001).

Ainda não há certeza sobre o fator desencadeante da DS, mas sabe-se que a junção de vários fatores como: transpiração, oleosidade excessiva, falta de higiene, dieta inadequada e estresse são aliados na proliferação dos microrganismos causadores da doença (JOHNSON; NUNLEY, 2000). É aceito como uma das hipóteses para o surgimento da dermatite seborreica, a proliferação do fungo *Malassezia furfur*, que se encontra na pele. Este microrganismo encontra-se especialmente em regiões ricas em glândulas sebáceas, devido dispor de características lipofílicas, e ocasionar prurido e eritema (FUJIWARA et al., 2009). Cuidados inadequados com os cabelos, como uso excessivo de condicionadores próximo ao couro cabeludo, enxágue inadequado, uso de água muito quente (que resseca e leva ao efeito rebote de mais produção de óleo), excesso de exposição ao sol, situações de fadiga ou estresse emocional e ingestão de alimentos gordurosos, bebidas alcoólicas e fumo, podem agravar o problema (FORMARIZ, 2005; SCHULMAN, 2013). A caspa provém da modificação intensa, qualitativa e quantitativa, da população microbiana que vive no couro cabeludo (figura01).

**Figura 1.** Formação da caspa.



**a.** Modificação da população microbiana do couro cabeludo; **b.** aceleração da renovação e da descamação epidérmica. **Fonte:** Atlas do Cabelo. Disponível em <http://pt.slideshare.net/aikita/atlas-do-cabelo>

O mecanismo de formação da caspa ocorre quando o fungo decompõe os lipídios da pele, formando ácidos graxos livres e lipoperóxido provocando irritação do couro cabeludo, assim levando à uma aceleração da mitose, proporcionando um aumento na formação de queratinócitos, causando o aparecimento da caspa (CARMINI, 1999).

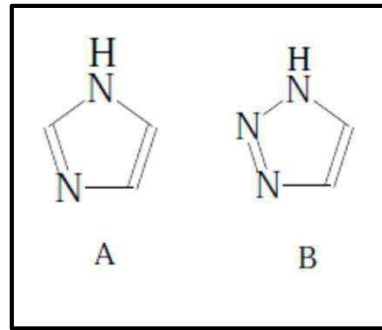
A dermatite seborreica, em muitos casos, é tida como uma forma mais severa da caspa, pela qual requer cuidados médicos, todavia, o mais provável é que seja uma circunstância diferente, que ocasiona rubor, prurido e inflamação do couro cabeludo, além da descamação (LAMORE et. al., 2010).

Na maioria dos casos, o tratamento é realizado com antifúngicos modernos, que possuem amplo espectro de ação e altos poderes fungicidas, como os Imidazólicos (BARNETT et al., 1977). Em grande parte das terapias medicamentosas são empregadas formulações como: xampus, loções capilares ou cremes de uso tópico (BARONI et al., 2000).

### 3.2 Cetoconazol

Os azóis são agentes antifúngicos totalmente sintéticos, divididos em dois grupos, caracterizados pela presença de um anel pentagonal na sua estrutura molecular. Esse anel pode conter três átomos de carbono e dois de nitrogênio (imidazólicos), ou dois de carbono e três de nitrogênio (triazólicos), (Figura 2) (AZEVEDO, 2012).

**Figura 2.** Estrutura característica dos imidazólicos (A) e triazólicos (B).

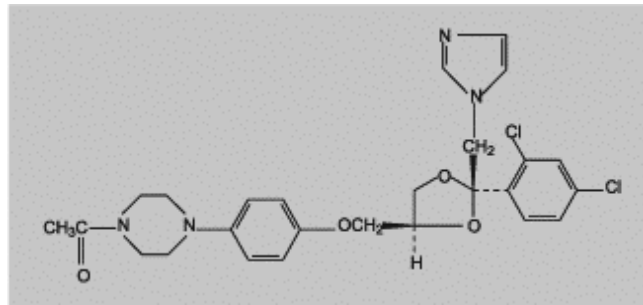


Fonte: AZEVEDO, 2012

Em 1969, houve um grande avanço no tratamento de micoses, com a introdução dos derivados imidazólicos: o clotrimazol, o miconazol, o econazol e em seguida o isoconazol (FREITAS, 2005). Esta nova classe de agentes antifúngicos foi introduzida na terapêutica, por sua versatilidade de administração, baixa toxicidade e abrangente espectro de atividade, sendo pouco frequentes, os fungos desenvolveram resistência a estes agentes (KEDOR-HACKMANN; NERY; SANTORO, 1994; FITZPATRICK et al., 1997).

O cetoconazol (CTZ) foi sintetizado em 1978 e introduzido na terapêutica por Heeres et al (1979), proporcionando um significativo avanço na quimioterapia antifúngica. O CTZ é um antifúngico imidazólico de amplo espectro, constituindo tratamento seguro e eficaz para as dermatofitoses crônicas e recalcitrantes, bem como para outras micoses cutâneas e sistêmicas (DIEHL, 1996).

Sua estrutura apresenta dois grupos básicos a piperazina e o imidazol. A designação comum do cetoconazol é *cis*-1-acetil-4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-imidazol-1ilmetil)-1,3-dioxolan-4-il] metoxi] fenil] piperazina (DE ANTONIO, 2007), ( figura 3). Com peso molecular de 531,4 e ponto de fusão de 148 a 152°C (BRION, 1999). Sua solubilidade é praticamente insolúvel em água, solúvel em clorofórmio (1:2), metanol (1:9); levemente solúvel em etanol (1:54) e muito pouco solúvel em éter (THE INDEX MERCK, 2001), no entanto, apresenta uma solubilidade intrínseca em água acidificada.

**Figura 3.** Estrutura Química do cetoconazol.

Fonte: STAUB, 2007.

O principal efeito dos imidazóis sobre os fungos é a inibição da esterol 14- $\alpha$ -desmetilase, um sistema enzimático microssomal dependente do citocromo P450. Portanto, o cetoconazol prejudica a biossíntese do ergosterol na membrana citoplasmática e conduz ao acúmulo de 14- $\alpha$ -metilesteróis. Esses metilesteróis podem desagregar o arranjo, compacto das cadeias acíclicas dos fosfolípídeos 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).

Os principais efeitos adversos das drogas azólicas estão relacionados com intolerância gastrintestinal, hepatotoxicidade, hipersensibilidade e, para o cetoconazol em doses elevadas, ginecomastia e irregularidades menstruais. São drogas teratogênicas, por isso, não devem ser administradas a gestantes. Com relação às interações medicamentosas temos que várias classes de drogas interagem com os azólicos, umas reduzindo os níveis séricos do antifúngico como a rifampicina, isoniazida, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, outras como a ciclosporina, digoxina, terfenadina, warfarina, benzodiazepínicos e inibidores de protease do vírus da imunodeficiência humana tem seus níveis elevados quando usados com esses antifúngicos (MARTINEZ, 2006).

Os vários imidazóis e rotas de administração, no entanto tem diferentes indicações e toxicidades, dependendo da severidade e do tipo de dermatófito. A maioria das micoses superficiais mucocutâneas pode ser tratada com medicamentos tópicos, sendo necessários produtos sistêmicos, somente em algumas situações (PERSHING; CORLETT; JORGENSEN, 1993).

No mercado brasileiro, o CTZ é encontrado sob a forma de comprimidos, contendo 200 mg do fármaco, creme dermatológico e xampu, ambos produtos tópicos contendo 20 mg/g descritas no Dicionário de Especialidades Farmacêuticas (DEF, 2002/2003).

### 3.3 Xampus

Os cabelos são uma preocupação constante para todos atualmente. Os cabelos podem indicar características importantes sobre o estilo de uma pessoa, o estado de saúde, o nível de cuidados pessoais, a autoestima entre outros detalhes pessoais (GOMES, 1999). O cabelo é como a roupa que se veste todos os dias. É o cartão de visitas e revela a personalidade, o estilo de vida e até o jeito de encarar o mundo de uma pessoa (ARCANGELI, 2002).

O xampu, como produto de limpeza e higiene do cabelo, surgiu nos anos 20 nas mais diversas formas de apresentação. Decorridos vários anos do seu surgimento, 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 et al., 1995).

Os xampus são preparações, que tem como função limpar os cabelos, deixando-os suaves, flexíveis, brilhantes e fáceis de pentear. As sujidades que devem ser eliminadas por um xampu são constituídas por corpos oleosos, restos queratínicos, derivados minerais ou orgânicos, poeiras depositadas, restos de produtos cosméticos, entre outros. Hoje estes produtos podem conter substâncias ativas, com funções distintas, destinados à normalização das funções fisiológicas do bulbo capilar, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia (BARATA, 2003). Os produtos transparentes transmitem a sensação de pureza e limpeza, sendo indicado para cabelos oleosos, enquanto as fórmulas opacas e peroladas transmitem a ideia de tratamento, sendo também indicadas para cabelos secos. Os aspectos que geralmente são avaliados em xampus são viscosidade, espuma, eliminação com o enxágue, estabilidade, inocuidade, brilho, cor, odor, funcionalidade e economia. Devem ser estáveis frente às alterações de temperatura ambiental e exposição à luz solar durante seu tempo de vida (FUJIWARA et al, 2009).

Os xampus apresentam, de modo geral, os seguintes componentes básicos: tensoativos, estabilizadores de espuma, espessantes, reguladores de pH, fragrâncias,

conservantes e aditivos especiais (DRAELOS, 1999). A presença de tensoativos na formulação do xampu lhe confere a propriedade de remover o excesso de sebo e demais sujidades aderidas no cabelo e couro cabeludo. Este fato é possível devido à estrutura do tensoativo, que possui uma parte hidrofóbica (apolar) com afinidade pela gordura e uma parte hidrofílica (polar) que tem afinidade com a água. Quando lavamos o cabelo adicionando xampu e água, formam-se as micelas. A parte interna da micela contém a extremidade apolar, hidrofóbica, conseqüentemente, nela só se dissolvem materiais oleosos e, a parte externa da micela, que contém a extremidade polar, hidrofílica, interage fortemente com as moléculas de água, e por isso é facilmente dissolvida pela água, tornando possível, portanto, a remoção de sujeiras e gorduras aprisionadas nas micelas (BITTENCOURT; COSTA; BIZZO, 1999).

O pH destas formulações deverá ficar próximo ao do bulbo capilar, ou seja, ligeiramente ácido entre 5,0 e 7,0 para evitar irritação ocular e cutânea, pois durante o processo de lavagem dos cabelos é comum o contato da formulação na região ocular. Com relação à viscosidade, deve ser no mínimo 2000cps para que o xampu não fique aquoso a ponto de escorrer das mãos na hora da lavagem dos cabelos e do couro cabeludo. Portanto, o produto deve apresentar baixa irritabilidade, permitindo o uso diário e ainda garantindo a segurança aos indivíduos com sensibilidade dérmica e/ou ocular (FERREIRA, 2008; CUNHA; SILVA; CHORILLI, 2009).

Xampus medicamentosos são aqueles que contêm em sua composição ingredientes farmacologicamente ativos, são frequentemente usados na prática médica, principalmente na área dermatológica. São utilizados em problemas que afetam o couro cabeludo, como psoríase, caspa, dermatite seborreica, parasitoses e foliculite. A eficácia terapêutica dos xampus medicamentosos sofre influência direta da viscosidade e do tempo de permanência da espuma no couro cabeludo. A viscosidade das formulações deve permitir uma boa aderência ao couro cabeludo a fim de que haja a ação antimicrobiana; o tempo de permanência deve ser igual ou superior a cinco minutos antes do enxágue para que o produto apresente a eficácia esperada (OLIVEIRA, 2014).



### 3.4 Controle de qualidade

O Controle de Qualidade é o conjunto de atividades destinadas a verificar e assegurar 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 de Qualidade não deve se limitar as operações laboratoriais, mas abranger todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. Para isso, devem disponibilizar recursos para garantir que todas as atividades a ele relacionadas sejam realizadas adequadamente e por pessoas devidamente treinadas. O pessoal que realiza as tarefas específicas deve ser qualificado com base na sua formação, experiência profissional, habilidades pessoais e treinamento (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – ANVISA, 2008).

Os ensaios de Controle de Qualidade têm por objetivo avaliar às características físicas, químicas e microbiológicas das matérias-primas, embalagens, 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. Este Guia aborda o controle físico-químico de produtos acabados (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – ANVISA, 2008).

#### 3.4.1 Análise Organoléptica

São procedimentos utilizados para avaliar as características de um produto, detectáveis pelos órgãos dos sentidos: aspecto, cor, odor. Fornecem parâmetros que permite avaliar de imediato, o estado da amostra em estudo. Com o objetivo de verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação, possibilitando o reconhecimento primário do produto. (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos ANVISA, 2008).

No desenvolvimento de produtos ou no controle da qualidade, a compreensão, determinação e avaliação das características sensoriais dos produtos torna-se importante em muitas situações. Apresentamos de seguida algumas das situações apresentadas por Lyon et al (1992).

- Estudos de tempo de vida: Data de validade "data até à qual será razoável esperar que o cosmético retenha as suas propriedades específicas se sujeito a um armazenamento adequado";

- "Product Matching": Comparar um produto com um dado "produto alvo" e modificar as suas características sensoriais de modo a aproximar as suas características sensoriais do "produto alvo";
- Product Mapping: Identificar a posição de um produto em relação aos seus concorrentes Identificar "falhas" em gamas de produtos;
  - Especificações e Controlo da Qualidade;
  - Reformulação do produto;
  - Detecção de Cheiros e Sabores estranhos ao produto;
  - Aceitabilidade do produto pelo consumidor.

### 3.4.2 Análise físico-química

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. Para a amostra utilizada faz-se necessário ensaios de pH, viscosidade, teste de centrifuga, índice de espuma (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos ANVISA, 2008).

#### 3.4.2.1 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 (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos ANVISA, 2008).

#### 3.4.2.2 Viscosidade

A viscosidade pode ser entendida como a resistência de um fluido frente a um fluxo, resultante da aplicação de uma força, que causa deformação temporária ou permanente da matéria. Portanto, quanto maior à viscosidade, maior a resistência ao fluxo (SINKO, 2008). Para o consumidor, normalmente à viscosidade está relacionada com a qualidade do produto, muito embora essa relação nem sempre seja verdadeira. Por este motivo, é um dos principais parâmetros analisados, pois o comportamento reológico da formulação não deve permitir que o produto esorra das mãos durante a aplicação, mas espalhe-se com

facilidade no couro cabeludo (CASTELI et al, 2008; FERREIRA, 2008).

Nos xampus de tratamento, especialmente os anticaspa, a viscosidade das formulações deve permitir uma aderência ao couro cabeludo a fim de que haja a ação antimicrobiana (CUNHA; SILVA & CHORILLI, 2009).

#### 3.4.2.3 Teste de centrífuga

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 antecipando possíveis instabilidades. Estas poderão ser observadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto (caking), entre outras (Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos ANVISA, 2008).

#### 3.4.2.4 Índice de espuma

A espuma como a viscosidade não tem influência no poder de limpeza, porém, comercialmente é importante e dependendo da aplicação do detergente pode tornar-se fator decisivo. O índice de espuma pode ser medido através de métodos que façam o meio contendo uma determinada quantidade de detergente ser submetido a uma determinada e controlada agitação num determinado tempo, sendo medido na seqüência, o volume de espuma formada (AMARAL et al., 2007).

#### 3.4.3 Rotulagem de produtos cosméticos

Na resolução RDC nº 79 de agosto de 2000, a ANVISA define rótulo como sendo “identificação impressa ou litografada, bem como dizeres pintados ou gravados, decalco sob pressão, aplicados diretamente sobre recipientes, vasilhames, invólucros, envoltórios ou qualquer outro protetor das embalagens”. Tem como objetivo “Dispor da informação que deve figurar nos rótulos dos produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes, para que contenham as instruções indispensáveis concernentes a sua utilização, assim como toda a indicação ou informação adequada”.

A ANVISA define como cosmético os “Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes, são preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado” (Resolução 211/05).

Então de acordo com essa definição o xampu de cetozonazol, utilizado como xampu anticaspa classifica-se como um produto cosmético, devendo atender a todos os pré-requisitos de qualidade e à finalidade que o mesmo se destina. O xampu anticaspa classifica-se como um produto de grau II, no qual são produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes cuja formulação cumpre com a definição adotada no item I do Anexo I de acordo com a RDC 211/2005 da ANVISA e que possuem indicações específicas, cujas características exigem comprovação de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo e restrições de uso.

A Resolução 211/2005 da ANVISA informa que o Anexo IV define embalagem primária como: envoltório ou recipiente que se encontra em contato direto com os produtos. Enquanto embalagem secundária; é a embalagem destinada a conter a embalagem primária ou as embalagens primárias.

Assim é obrigatório que a rotulagem desses produtos contenha 1- nome do produto composição por grupo a que pertence e marca; 2- número de registro; 3- lote ou partida; 4- prazo de validade (mês/ano ou equivalente); 5- conteúdo. Na embalagem primária devem conter as seguintes informações: modo de uso se for o caso; advertências e restrições de uso. E na embalagem secundária, devem vir país de origem; identificação do fabricante/importador/titular: nome, endereço, CNPJ; modo de uso, rotulagem específica, composição e ingredientes. Caso não exista embalagem secundária, todas as informações deverão vir na embalagem primária (BEZERRA, 2013).

#### 3.4.4 Ensaio de potência microbiológica

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

Geralmente são empregados dois métodos, o do cilindro em placa ou de “placa” e o turbidimétrico ou de “tubo”. O primeiro se baseia na difusão do antibiótico contido em um cilindro vertical, através de uma camada de ágar solidificado em uma placa de Petri, em uma extensão tal, que o crescimento do microrganismo agregado se detenha em uma área circular ou “zona” ao redor do cilindro que contém a solução do antibiótico. O método turbidimétrico se baseia na inibição do crescimento de um cultivo microbiano em uma solução uniforme do antibiótico, em um caldo que favorece o seu rápido crescimento na ausência desse fármaco (ESMERINO et al., 2004).

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Amostras

Foram analisadas cinco amostras de Xampu de cetoconazol de formulações comerciais, sendo, uma genérica e quatro similares.

### 4.2 Equipamentos e Acessórios

- Alça de níquel-cromo;
- Autoclave Vertical, Phoenix<sup>®</sup>;
- Balança analítica Marte, mod AY220;
- Banho-maria Termostático, Hydrasan<sup>®</sup>;
- Bico de Bunsen;
- Centrífuga
- Espectrofotômetro Visível Digital Microprocessado, Quimis<sup>®</sup>;
- Estufa Bacteriológica, Qualxtron<sup>®</sup>;
- Estufa de secagem e esterilização, Biopar<sup>®</sup>;
- Paquímetro;
- Peagmetro;
- Pipetas automáticas, Digipet<sup>®</sup>;
- Pissetas;
- Ponteiras;
- Vidrarias diversas (placas de Petri, erlenmeyers, béqueres, bastões de vidro, tubos de ensaio, pipeta graduada);
- Viscosímetro Rotativo Analógico, Quimis<sup>®</sup>

### 4.3 Meios e reagentes

- Solução salina;
- Ágar sabouraud-dextrose;
- Álcool 70 %;
- Água destilada.

#### 4.4 Avaliação de rotulagem

Resolução da ANVISA de nº 211/05;

Avaliação dos rótulos de acordo com o Parecer Técnico nº 2, de 9 de junho de 2005 (ANVISA) onde se determina que, na rotulagem destes produtos constem obrigatoriamente:

- a) Produtos para pele oleosa e/ou cabelos oleosos;
- b) Produtos para “limpeza e remoção da oleosidade” ou “controle da oleosidade”.

O quadro abaixo mostra todos os itens obrigatórios na rotulagem de um produto cosmético de forma geral.

**Quadro 1.** Itens Obrigatórios na rotulagem de produtos cosméticos em geral RDC 211/05 ANVISA.

<b>REF.</b>	<b>ÍTEM</b>	<b>EMBALAGEM</b>
<b>1</b>	Nome do produto e grupo/tipo a que pertence no caso de não estar implícito no nome.	Primária e Secundária
<b>2</b>	Marca	Primária e Secundária
<b>3</b>	Número de registro do produto	Secundária
<b>4</b>	Lote ou Partida	Primária
<b>5</b>	Prazo de Validade	Secundária
<b>6</b>	Conteúdo	Secundária
<b>7</b>	País de origem	Secundária
<b>8</b>	Fabricante/Importador/Titular	Secundária
<b>9</b>	Domicílio do Fabricante/Importador/Titular	Secundária
<b>10</b>	Modo de Uso (se for o caso)	Primária ou Secundária
<b>11</b>	Advertências e Restrições de uso (se for o caso)	Primária e Secundária
<b>12</b>	Rotulagem Específica (Conforme Anexo V desta Resolução)	Primária e Secundária
<b>13</b>	Ingredientes/Composição	Secundária

#### 4.5 Análise Organoléptica

As cinco amostras foram visualizadas e observadas de acordo com os aspectos gerais e ausência de qualquer matéria sólida, sujidade, entre outras. Todas as amostras devem apresentar-se adequadas, se mantendo dentro do padrão de uma amostra líquida.

## 4.6 Análise físico-química

### 4.6.1 pH

O pH foi determinado por potenciometria, pela determinação da diferença de potencial entre dois eletrodos o de referência e o de medida imersos diretamente na amostra analisada. Após serem devidamente calibrados. Todo o procedimento foi feito em triplicata e foi obtido uma média final dos resultados das cinco amostras, conforme metodologia descrita no Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos (ANVISA, 2008).

### 4.6.2 Viscosidade

Foi utilizado o viscosímetro de Brookfield, medindo a resistência ao movimento de rotação de eixos metálicos quando imersos no líquido. O procedimento foi realizado da seguinte forma: Adicionou-se 20 ml da amostra analisada no recipiente, até a marca desejada. Conforme metodologia descrita no Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos (ANVISA, 2008).

- ✓ programa-se o aparelho, escolhendo um número de spindle e uma rotação a serem testados, de acordo com a metodologia específica;
- ✓ imerge-se o spindle na amostra analisada;
- ✓ aciona o aparelho e, após estabilização do valor que aparece no display, anota-se o valor que é expresso em centipoise (cP).

### 4.6.3 Teste de centrifuga

Em tubos de ensaios específicos para centrífuga foram adicionados 5 ml da amostra e submetidos a centrífuga a 2.500 rpm durante 15 minutos, em seguida foram analisadas macroscopicamente se houve separação de fases, coalescência e precipitados. Conforme metodologia descrita no Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos (ANVISA, 2008).

### 4.6.4 Índice de espuma

O índice de espuma foi obtido por metodologia adaptada de Ross-Miles, com o objetivo de verificar a altura e estabilidade de espuma produzida. Foram utilizadas provetas de 100 mL, preenchidas com 5 mL cada uma, com uma amostra de xampu, em seguida



adicionada água destilada até a marca dos 50 mL. Em seguida foram agitadas durante 10 segundos, observada a formação de espuma, e medida, com auxílio de régua, nos tempos 0', 5', 15', e 30'. Conforme metodologia descrita no Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos (ANVISA, 2008).

#### 4.7 Ensaio de potência microbiológica

A avaliação microbiológica ocorreu no sentido de verificar o poder de inibição do crescimento da *Candida albicans*, pelas formulações comerciais de xampu de cetoconazol. Utilizou-se como meio de cultura Ágar Sabouraud Dextrose (ASD). A *Candida albicans* foi utilizada como marcador biológico, tendo como princípio que o cetoconazol tem ação sobre a mesma, e sendo como o microorganismo de escolha pelo difícil cultivo da *Malassezia*.

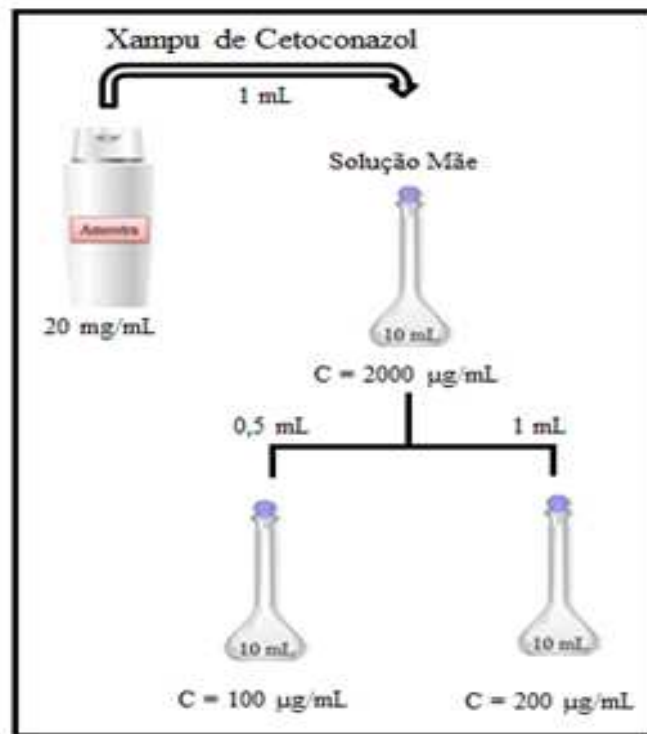
O ensaio foi realizado utilizando-se placas de Petri (20 mm x 100 mm) e cilindros de aço inoxidável (8 mm x 6 mm x 10 mm). Esse material, assim como vidraria não volumétrica, utilizados no ensaio microbiológico foi esterilizado em estufa à temperatura de 180° C, durante duas horas.

No presente estudo, baseando-se na literatura existente (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 2010; PINTO, T.J.A., 2010), testou-se o método microbiológico de cilindro em placas para a determinação da potência dos xampus de cetoconazol.

##### 4.7.1 Preparo das soluções padrão e amostras

A partir de cada amostra foram realizadas diluições para a obtenção das concentrações teste de 100 e 200 µg/mL, conforme o esquema da (figura 4). O xampu genérico foi utilizado como padrão e os demais como amostras.

**Figura 4.** Representação esquemática da metodologia para preparação das amostras de xampu de cetoconazol de formulações comerciais para o ensaio de potência antimicrobiana.



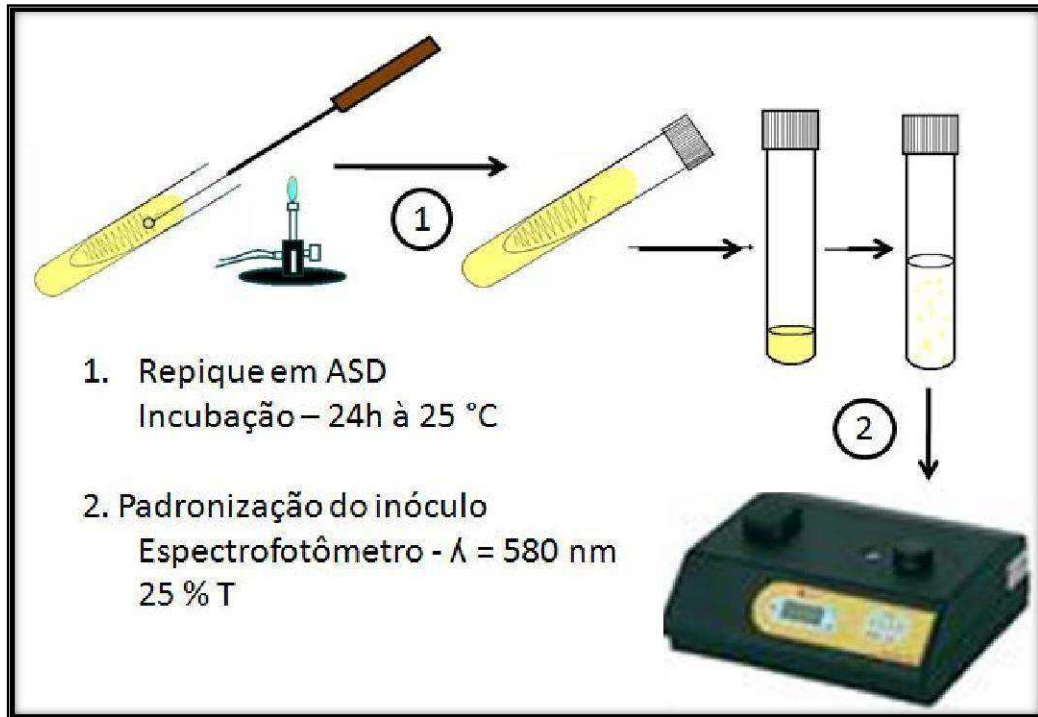
#### 4.7.2 Preparo do meio de cultura

Para doseamento microbiológico (Avaliação da eficácia) foi utilizado ágar Sabouraud- dextrose 2 %, para manutenção e repique do microrganismo, assim como para o preparo da camada base e inóculo. O meio de cultura, Sabouraud-dextrose 2 %, foi preparado através de reconstituição do meio dessecado em água. Foi feito o aquecimento do meio até total dissolução e após foi estereilizado em autoclave a 121 °C, durante 15 minutos.

#### 4.7.3 Preparo do inóculo

O microrganismo foi mantido em refrigerador, em tubo contendo ágar Sabouraud-dextrose 2 % inclinado, e repicado para outro tubo, 48 horas antes do ensaio, permanecendo à temperatura de 25 °C. No momento do ensaio, o microrganismo foi transferido para solução salina, até obter-se uma suspensão a 25 % ± 2 % de transmitância, a 580 nm. A partir desta suspensão, prepara-se o inóculo a 2 %, em ágar Sabouraud-dextrose, mantendo em banho-maria a 47 °C ± 1 °C até ser distribuído nas placas, conforme a (figura5).

**Figura 5.** Representação esquemática do procedimento de padronização do inóculo- *C. albicans* à 25%T.

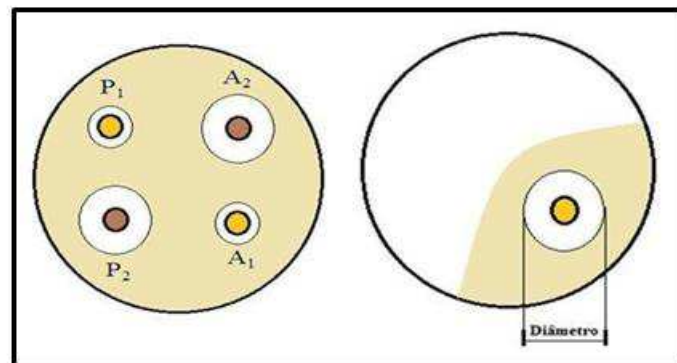


Fonte: BEZERRA, 2013

#### 4.7.4 Ensaio

O teor de cetoconazol presente nos xampus foi determinado através do método de difusão em ágar- cilindros em placas, com delineamento 2 x 2. (PINTO, 2010).

**Figura 6.** Representação esquemática do ensaio de potência por delineamento 2 x 2.



Foram adicionados 20 ml do meio de cultura (ágar Sabouraud-dextrose 2 %) em cada placa, permanecendo as placas semiabertas até a solidificação do meio. Após a solidificação completa da camada base foram adicionados 2% de inóculo (camada semeada) Após a solidificação do inóculo, procedeu-se à distribuição de quatro cilindros estéreis por placa, nos quais foram adicionados, em cada cilindro, 200  $\mu\text{l}$  da solução padrão, e das

soluções amostra, resultando na análise de duas concentrações (Figura 6). Durante o período de análises foram confeccionadas e avaliadas placas, das quais foi analisada se houve o crescimento do halo de inibição.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentro do conceito amplo de qualidade de produtos farmacêuticos, à eficácia terapêutica, funcional ou cosmética e a segurança são características essenciais, ao lado de características menos fundamentais, porém de suma importância, como a estética do produto e propriedades organolépticas, que em conjunto conduzem à aceitabilidade do produto.

Para que sejam assegurados os aspectos da qualidade os parâmetros de um produto devem ser avaliados quanto ao enquadramento nos limites pré-estabelecidos. (PINTO, 2010). Entre os ensaios de qualidade realizados no presente estudo destacam-se aqueles relacionados às informações rotuladas de composição, aspectos visuais, aspectos reológicos, medida de pH e eficácia terapêutica.

### 5.1 Rotulagem

Conforme descrito por Giordano-Labadie, (2012), as informações contidas nos rótulos são de extrema importância, já que neste local, por exemplo, estão contidos os nomes dos insumos farmacêuticos que compõem o produto, informação extremamente útil, pois possibilita a identificação pelo consumidor de possíveis substâncias que lhes causem alergias.

Os riscos inerentes ao uso de produtos cosméticos estão principalmente nas fragrâncias contidas nestes produtos, pois estas são a causa mais frequente de alergia de contato a produtos cosméticos, seguidas dos conservantes (HUF et al., 2013). Por conseguinte, é de extrema importância que no rótulo estejam descritos todos os insumos presentes na formulação, como exige a legislação vigente. Em artigo publicado por Ikarashi et al (2012) foi demonstrado que, entre 21 amostras de produtos cosméticos analisadas, duas possuíam informações equivocadas em sua lista de componentes, já que não foi observada na análise, a substância conservante descrita no rótulo. No estudo presente todas as **marcas A, B, C, D, e E** se mantiveram em conformidade com a legislação, apresentando todas as informações obrigatórias.

#### 5.1.1 Composição química rotulada

O quadro 2 apresenta alguns dos principais componentes químicos presentes nos xampus avaliados.

**Quadro 2** – Principais componentes químicos dos xampus de cetoconazol avaliados.

Composição	Função	Marca				
		A	B	C	D	E
Cetoconazol	Princípio ativo	X	X	X	X	X
Lauril éter sulfato de Sódio	Tensoativo Aniônico	X	X	X	X	X
Lauril sulfato de Sódio	Tensoativo Aniônico		X			
Coco amido Propilbetaina	Tensoativo Anfótero				X	X
Propilenoglicol	Umectante					X
Metilparabeno	Conservante				X	X
Cloreto de sódio	Viscosificante	X	X			
Água purificada	Veículo	X	X	X	X	X
Perfume	Fragância	X	X	X	X	X
Ácido Clorídrico	Agente solubilizante	X		X	X	X
Dietanolamida de ácido graxo de coco	Espessante	X		X	X	X
Vermelho	Corante	X		X	X	

O lauril éter sulfato de sódio é considerado um tensoativo aniônico (detergente), onde possui carga negativa quando em solução aquosa e é da classe dos alquil éter sulfatos. Ele apresenta grande capacidade de solubilidade e menor poder irritante quando comparado aos alquilsulfatos devido à etoxilação sofrida pelo álcool graxo, que antecede à sulfatação. Ele é mais suave, mais solúvel em água e possui uma produção média de espuma devido ao grau de etoxilação. (CORRÊA, 2012). Ele atua no abaixamento da tensão superficial, promove a umectação da superfície e o emulsionamento da sujeira. A cocoamidopropil betaína tem basicamente duas funções nessa formulação: age como espumante e espessante. De fato, é usada como um tensoativo secundário devido à sua baixa toxicidade. Este composto possui sinergia com o tensoativo primário (lauril éter sulfato de sódio) reduzindo a irritabilidade à pele e às mucosas, além de conferir um aspecto sensorial muito agradável (SOUSA et al., 2007).

A dietanolamida de ácido graxos de coco é um tensoativo não iônico e ajuda a solubilizar o lauril éter sulfato de sódio, reduzindo o ponto de turvação do detergente, ajudando na estabilidade do produto. Além disso, ela ajuda na viscosidade dos produtos e no condicionamento dos cabelos. (CORRÊA, 2012). O metilparabeno age como conservantes que protegem o produto cosmético tanto de contaminações microbianas como de oxidações indesejáveis, assegurando, dessa forma, seu prazo de validade e segurança de uso (REBELLO, 2005). O propilenoglicol é considerado um umectante no qual são substâncias higroscópicas que atraem vapor d'água por formarem ligações de hidrogênio com a mesma. Dessa forma, promove sua retenção, aumentando a sua absorção percutânea, o que confere maior hidratação a pele, reduzindo o aspecto seco e frágil (LEONARDI, 2008).

## 5.2 Características Organolépticas

Uma das evidências de instabilidade físico-química de formulações é a alteração nas características organolépticas do produto relacionado à coloração e odor (CUNHA et al., 2009).

Utilizou-se de análise macroscópica para visualizar as formulações, tendo como princípio que a avaliação visual é uma maneira clara para se observar separação de fases ou instabilidade, capaz de fornecer informações significativas (Figura 7).

**Figura 7** Características organolépticas



Fonte: Arquivo da autora, 2015.

Neste quesito, todas as marcas avaliadas A, B, C, D e E, se mostraram dentro dos padrões. Por não haver uma regulamentação que padronize a fabricação desses produtos, cada fabricante possui o direito de atribuir o aspecto que desejar a sua formulação,

fazendo com que cada marca possua seu aspecto próprio. Conforme apresentado no (quadro 3). O fator relacionado à estética da formulação é extremamente relevante para aceitação e adesão do paciente ao tratamento.

**Quadro 3** Avaliação das características organolépticas das marcas de xampus de cetoconazol.

<b>MARCA</b>	<b>COR</b>	<b>ODOR</b>	<b>ASPECTOS GERAIS</b>
Marca A	Alaranjado	Característico	Creoso/ Perolado
Marca B	Avermelhado	Característico	Creoso/ Opaco
Marca C	Rosa	Característico	Creoso/ Opaco
Marca D	Rosa	Característico	Creoso/ Opaco
Marca E	Rosa	Característico	Fluído/ Opaco

Os resultados foram satisfatórios e perfeitamente aceitáveis os resultados obtidos na avaliação da coloração e odor deste estudo, pois todas as preparações apresentaram-se estáveis, sem nenhum sinal de instabilidade acerca da cor, odor, aparência e homogeneidade (OLIVEIRA, 2014).

### 5.3 Análise físico-química

#### 5.3.1 pH

Neste trabalho, todas as formulações apresentaram valor de pH na faixa de 5,78 e 6,87, demonstrando que são compatíveis com as matérias-primas que foram usadas nas formulações e biocompatíveis com o pH fisiológico do couro cabeludo.

De acordo com Gindri et al (2012), não existe referência para o pH de xampus de cetoconazol, mas sabe-se que se for levemente ácido a ação antifúngica e antibacteriana é mais eficiente, servindo ainda como proteção ao couro cabeludo. Na (tabela 1) encontram-se os resultados obtidos e pode-se observar que todas as formulações analisadas estão dentro dos padrões estabelecidos. Com as considerações citadas acima, os valores de pH encontrados nas formulações estudadas não poderiam influenciar na velocidade de liberação e penetração do cetoconazol (FREITAS, 2005).



**Tabela 1.** Variação do pH das marcas de xampus de cetoconazol avaliados.

MARCA	Ph
A	6,87
B	6,00
C	5,90
D	5,90
E	5,78

Fonte: Dados da pesquisa

Segundo Staub et al (2002), o cetoconazol apresenta baixa solubilidade em soluções diluídas de ácido cítrico pela formação de precipitado no fundo do frasco. Com o ácido clorídrico (HCL), o fármaco permaneceu solúvel, isto é, não se observou precipitado no fundo do frasco. Entretanto todas as formulações avaliadas em HCl e ácido cítrico, desenvolveram coloração avermelhada. As amostras A, C, D e E, apresentam coloração avermelhada e, de acordo com as informações rotuladas, ácido clorídrico, possibilitando melhor solubilidade ao cetoconazol.

De acordo com Barbosa, Silva, (1995) em condições ideais, o pH do cabelo está entre 4 e 5. O uso de determinados tipos de xampus pode levar a mudanças no pH do mesmo e promover alterações na estrutura capilar. Recomenda-se que os xampus de uso diário tenham o pH a faixa de 5 a 7, se o pH for maior abrirá as cutículas em maior profundidade, como é o caso dos xampus antiresíduos. Um xampu neutro é de fato melhor para os cabelos que um alcalino, mas o ideal é que ele seja levemente ácido.

### 5.3.2 Viscosidade

A viscosidade é um parâmetro importante, que constantemente é relacionada com a qualidade do produto, muito embora tal relação nem sempre seja válida. Por essa razão, o comportamento reológico deve ser adequado a formulação, de modo a garantir uma fácil espalhabilidade no couro cabeludo, sem escorrer das mãos durante a aplicação (CASTELI et al., 2008; FERREIRA, 2008).

Tabela 2. Viscosidade dos xampus avaliados em cps.

MARCA	Nº do Rotor	RPM	Coeficiente (k)	Leitura no disco ( $\alpha$ )	Viscosidade (n)
A	3	30	40	85,5	3.420
B	2	30	10	90	900
C	3	30	40	77	3.080
D	4	60	100	53	5.300
E	2	60	5	89,5	447,5

Fonte: Dados da pesquisa

O cálculo da viscosidade se deu, conforme o eixo metálico escolhido, e a velocidade de rotação (RPM) é realizada a leitura, no disco. Calcula-se a viscosidade a partir da seguinte equação:  $n = k \cdot \alpha$ , onde: **n é a viscosidade; k é o coeficiente** (estabelecido pelo fabricante do equipamento) e,  **$\alpha$  a leitura no disco**. Onde para cada rotor e velocidade, existe um coeficiente próprio. Assim, como exemplo a Marca A  $n = k \cdot \alpha$  logo:  $n = 40 \times 85,5 = 3.420$  cps. O mesmo procedimento de cálculo foi aplicado a todos os demais produtos, obtendo assim as viscosidades de cada um deles.

A viscosidade em xampus pode ser determinada por viscosímetro rotativo como, por Brookfield ou pelo copo de Ford. A maioria dos xampus comerciais apresenta viscosidade entre 2000 e 5000 cps (OLIVEIRA, et al, 2013). Portanto, pode-se observar na (tabela 2) que a amostra E apresentou uma viscosidade muito inferior a 2000 cps, assim mostrando uma formulação bastante fluída, o que influencia na escolha do produto para o consumidor. Já de acordo com Cunha, Silva e Chorilli (2009) os xampus de tratamento, em especial os anticaspa, devem apresentar uma viscosidade que permita uma boa aderência ao couro cabeludo facilitando a ação antimicrobiana, todavia deve permitir um fácil escoamento da embalagem, o que não ocorre quando a viscosidade é exageradamente alta, o que pode-se observar na amostra D analisada, no qual ela apresentou uma viscosidade superior a 5000 cps. Portanto é considerado o produto ideal aquele que não possui uma viscosidade não tão alta e nem tão fluída, assim permitindo que o produto possa escoar de forma agradável para o consumidor.

### 5.3.3 Teste de centrífuga

O teste de centrífuga revelou que nenhum dos produtos avaliados, apresentou qualquer alteração, como caking, separação de fases, ou precipitação. Todos se mantiveram estáveis durante o teste. Não revelando problemas com a estabilidade das formulações nas

condições experimentais empregadas.

#### 5.3.4 Índice de espuma

Outro parâmetro físico-químico importante no que diz respeito a xampu é o índice de espuma que o produto é capaz de gerar e manter, isto, sobretudo do ponto de vista comercial em relação ao xampu pelo consumidor que muitas vezes associa à quantidade de espuma à eficácia do produto (COUTO; GRAMIGNA; SANTOS, 2007).

As análises foram realizadas em triplicata. As colunas de espuma formadas pelas soluções das amostras a 10 % em água apresentaram medidas variando entre 7,8 para a amostra C e 12,8 para a amostra E, no tempo 0'. Com decaimento (Figura 8 ) variando de 1 cm para a amostra D à 2 cm para as amostra A e B ao final do tempo 30', demonstrando diferentes consistências das espumas formadas, conforme a Tabela 3.

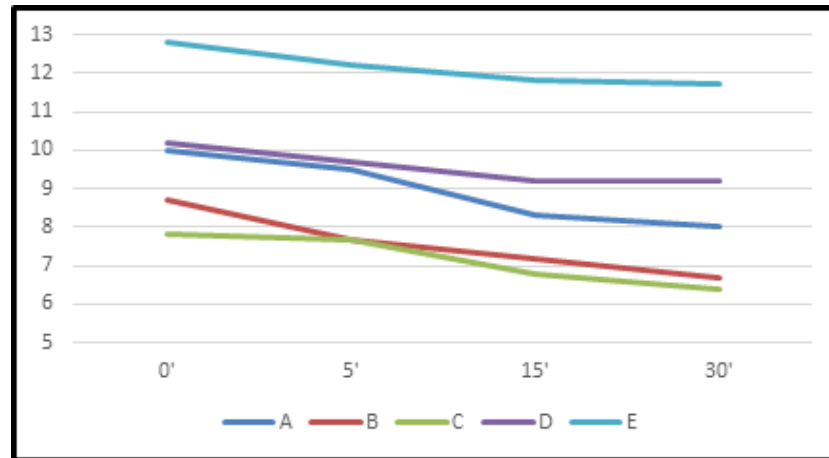
**Tabela 3.** Índice de espuma em cm.

T (min)	MARCA				
	A	B	C	D	E
0'	10	8,7	7,8	10,2	12,8
5'	9,6	7,7	7,7	9,7	12,2
15'	8,3	7,2	6,8	9,2	11,8
30'	8	6,7	6,4	9,2	11,7
<b>Diferença</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>1,4</b>	<b>1</b>	<b>1,1</b>

Fonte: Dados da pesquisa

As análises quanto ao índice de espuma efetuada nas cinco formulações, (tabela 3) pode-se observar que as amostras D e E tem uma maior consistência, demorando mais a desformar às espumas em relação às outras amostras, de acordo com Fernandes- Júnior (2011) isto pode ser justificado pelo fato de que as duas amostras apresentam em sua composição química, agentes espumantes em comum, como no caso dos tensoativos Lauril éter sulfato de sódio e o coco amido propilbetaína em associação, assim lhe conferindo uma maior consistência, enquanto que as demais amostras apresentam apenas um dos dois agentes citados.

**Figura 8.** Gráfico representativo das medidas do Índice de Espuma (cm) em relação ao tempo.



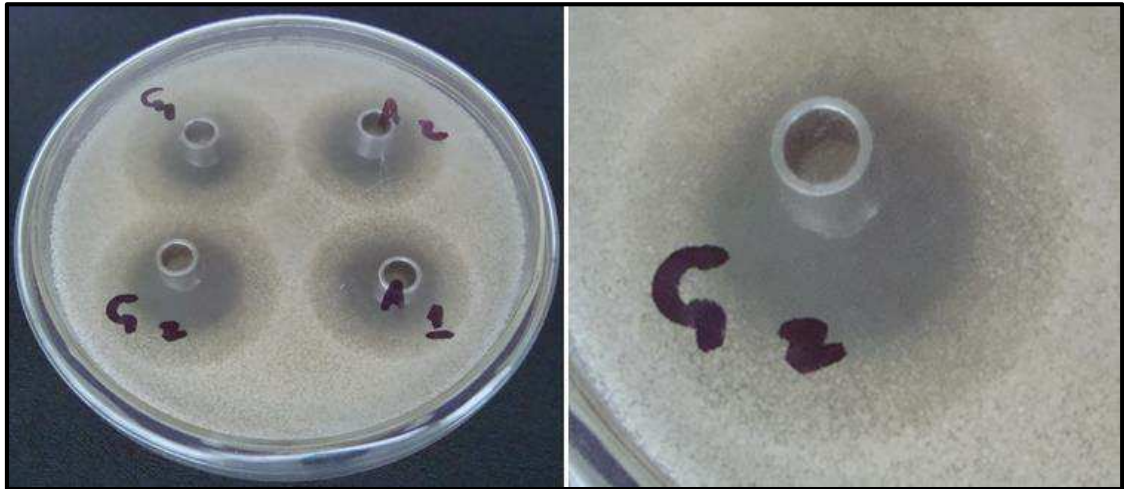
Fonte: Dados da pesquisa

#### 5.4 Ensaio de potência microbiológica

No presente trabalho utilizou-se o método microbiológico para a determinação da potência de antimicrobianos. Esse ensaio é semelhante aos testes de difusão em ágar com discos de papel de filtro (KONEMAN, et al, 2001). O ensaio microbiológico de difusão em ágar tem por finalidade a avaliação da potência de antimicrobianos por meio das dimensões dos halos de inibição formados pela difusão da solução do fármaco no meio adequado inoculado com o microrganismo revelador (ESCARRONE, et al, 2007). O antimicrobiano se difunde no ágar, em concentrações decrescentes, e a cepa antifúngica semeada cresce até encontrar a concentração inibitória mínima, e a partir do ponto de aplicação se forma um halo e inibição ao redor do cilindro. Esse halo é determinado em milímetros e é diretamente proporcional à concentração do antimicrobiano. Assim, à medida que se aumenta a concentração do antimicrobiano, são obtidos halos maiores, até que se esgote a capacidade de difusão do antimicrobiano no ágar. Nesse ponto, o aumento na concentração do antimicrobiano não mais aumenta o halo de inibição (ESMERINO et al, 2004).

Para se obter concentrações terapêuticas com a capacidade de matar ou inibir o crescimento fúngico é necessário que a potência do antimicrobiano esteja adequada nas preparações farmacêuticas que serão administradas ao paciente, cuja infecção se deseja combater. Assim a determinação da potência dos antimicrobianos é importante no controle e na garantia da qualidade dessas preparações farmacêuticas (ESMERINO et al 2004).

**Figura 9** – Ensaio de potência microbiológica dos xampus de cetozonazol por difusão em ágar em delineamento 2 x 2, utilizando *C. albicans* como microrganismo revelador.



Fonte: Arquivos da autora

A potência do cetozonazol presente no xampu foi determinada através do método de difusão em ágar cilindros em placas, com delineamento 2 x 2, isto é, em cada placa de Petri foram distribuídas duas concentrações do padrão e duas concentrações da amostra, (figura 9), no qual a diferença dos halos de inibição obtidos entre padrão e amostra é menor, pois encontram-se nas mesmas condições experimentais, uma vez que o crescimento do microrganismo é o homogêneo em toda placa. Logo, as variações que podem vir a ocorrer entre padrão e amostra são minimizadas, facilitando a execução e validação do método.

Neste trabalho optou-se trabalhar com a *Candida albicans* como microrganismo revelador, pois o cetozonazol é bastante ativo contra esse microrganismo e devido ao difícil cultivo da *Malassezia*, microrganismo causador da dermatite seborreica sendo um dos fármacos de escolha no tratamento da candidíase. Além disso, o crescimento do microrganismo foi homogêneo e os halos de inibição formados apresentaram-se bem definidos (STAUB, 2005). O microrganismo revelador foi submetido a concentrações de 100 e 200 µg/mL do xampu A (Genérico) considerado como padrão, e dos quatro xampus B, C, D e E considerados como às amostras, e incubação das placas por 24 horas, 37 °C.

Conforme (tabela 4) os resultados do ensaio de potência foi obtido pela quantificação do tamanho dos halos de inibição em milímetros. Em seguida, calculou-se o diâmetro médio, desvio-padrão e coeficiente de variação (%) para cada concentração do padrão e amostra de xampu.

**Tabela 4** Diâmetros dos halos para o ensaio de potência relativa dos xampus comerciais decetoconazol (delineamento 2 x 2) diluídos à concentrações de 100 e 200µg/mL.

Amostra	A		B		C		D		E	
	A <sub>1</sub>	A <sub>2</sub>	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	C <sub>1</sub>	C <sub>2</sub>	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	E <sub>1</sub>	E <sub>2</sub>
<b>Média</b>	17,2	20,5	19,7	16,7	19,8	15,3	21,8	18,8	19,9	17,4
<b>DP</b>	1,5	1,0	2,1	1,1	2,3	0,7	2,1	0,8	0,9	0,8
<b>CV (%)</b>	8,8	4,8	10,9	6,4	11,7	4,9	9,5	4,3	4,7	4,8

Fonte: Dados da pesquisa

Os dados revelam coeficientes de variação entre 4,3 e 11,7%, apresentando-se dentro dos limites aceitáveis para a confiabilidade dos ensaios realizados. De acordo com a RE 899/03, o valor máximo aceitável deve ser definido de acordo com a metodologia empregada, a concentração do analito na amostra, o tipo de matriz e a finalidade do método, não se admitindo valores superiores a 15% quando se tratar de métodos biológicos. Portanto, o ensaio utilizado apresenta precisão adequada ao doseamento microbiológico para avaliar potência antimicrobiana dos xampus de cetozonazol frente ao crescimento de *C. albicans*.

$$DPR = \frac{DP \times 100}{CMD}$$

A potência é determinada comparando-se a dose que inibe o crescimento de microrganismo adequado e susceptível com a dose da preparação do padrão nas mesmas condições de trabalho. Desta forma à potência foi calculada a partir dos valores obtidos pela leitura dos halos de inibição do crescimento do microrganismo sensível a este produto em meio de cultura e condições de incubação adequada. A potência do cetozonazol na amostra foi calculada pela equação de Hewitt (1977), pela estimativa da diferença na resposta devido à diferença entre doses alta e baixa e é obtida pela média dessas para padrão e amostra como exemplificado a seguir.

Diferença em doses alta e baixa (E):

$$E = \frac{1}{2} [(P_2 + A_2) - (P_1 + A_1)]$$

$$E = \frac{1}{2} [(19,7 + 19,1) - (16,7 + 16,4)]$$

$$E = 2,853$$

Diferença em doses amostra e padrão(F):

$$F = \frac{1}{2} [(A_2 + A_1) - (P_2 + P_1)]$$

$$F = \frac{1}{2} [(19,1 + 16,4) - (19,7 + 16,7)]$$

$$F = -0,417$$

Log das doses X resposta (M):

$$M = \frac{F}{E} \log (R)$$

$$\text{Razão das doses (R)} = 2$$

$$M = -\frac{0,417}{2,853} \log (2)$$

$$M = -0,1470 \times 0,301$$

$$M = -0,044$$

A potência da amostra é dada pelo antilogaritmo de  $2 + M (10^x)$ :

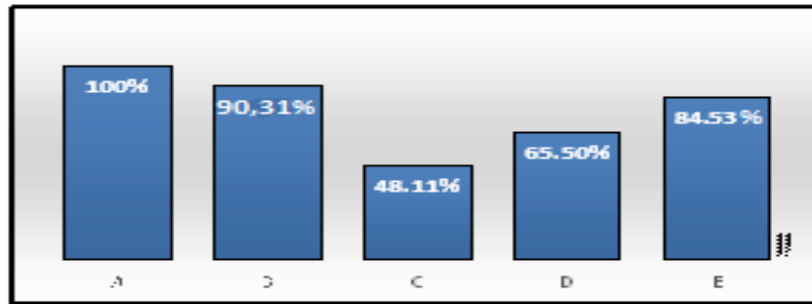
$$\text{Potência} = \text{antilog } 2 + (-0,044)$$

$$\text{Potência} = \text{antilog } 1,932 = 10^{1,932}$$

$$\text{Potência} = 90,31 \%$$

No presente estudo, o produto genérico foi utilizado como padrão e todas as outras amostras tiveram suas potências comparadas com atividade do mesmo. A (figura 10) revela que às amostras tiveram uma potência variando de 48,11 a 90,31%. De acordo com à Farmacopéia brasileira(2010) o doseamento da potência é de 90 a 110%, termo de quantificação de cetoconazol por UV. Se considerarmos, hipoteticamente que o padrão (xampu genérico) está dentro dos limites farmacopéicos, então pode-se perceber que as amostras E (84,53 %), D (65,50 %) e C (48,11%) apresentaram potência inferiores ao esperado em termos de eficácia antimicrobiana, apenas a amostra B está dentro da faixa permitida. Neste trabalho a análise da potência mostrou que a amostra C foi a que teve uma menor ação do cetoconazol em sua formulação contra a *Candida albicans*.

**Figura 10-** Representação dos resultados de potência obtidos nos ensaios.



De acordo com Oliveira (2014), o cetoconazol é praticamente insolúvel em água, o que dificulta sua incorporação em formas farmacêuticas que utilizam o meio aquoso como veículo. Para tanto, é necessário sua prévia solubilização em meio ácido, o que pode precipitar o processo de degradação do ativo. Ainda, segundo Azevedo (2012) percebe-se a pouca solubilidade do cetoconazol na maioria dos solventes empregados. Então formas farmacêuticas em que o solubilizante adequado não é utilizado o cetoconazol pode precipitar, sendo necessária a agitação antes do uso, o que pode ocasionar falha no tratamento, pois nem sempre o paciente se lembrará de agitar a formulação.

Todas às amostras analisadas apresentam a água como veículo, apesar de serem levemente ácidas e apresentarem tensoativos na composição, o que não nos permite avaliar questões de solubilidade a partir dos dados obtidos neste estudo. No entanto, em nenhuma embalagem há orientação sobre a necessidade de agitar antes do uso.

No presente estudo foi visto que à amostra E apresentou uma viscosidade de 447,5 cps, sendo uma amostra fluída. No entanto, conforme o doseamento de potência pode-se observar que a amostra E apresentou um valor de 84,53% de atividade contra a *Candida albicans* em relação ao padrão, enquanto as amostras C e D, as quais demonstraram melhores valores de viscosidade, apresentaram os piores resultados de potência, evidenciando que não há correlação entre eficácia e viscosidade, apesar desta exercer uma importante influência na aceitabilidade do produto.

Diante das análises feitas e os resultados obtidos, observou-se que o método microbiológico de difusão em ágar, utilizando cilindros em placas, é válido para o doseamento do cetoconazol nas formulações de xampus convencionais, observando diferentes valores significantes de potências dos produtos comercializados pelas indústrias.



## 6 CONCLUSÃO

- A avaliação da rotulagem permitiu observar que todas as cinco amostras estavam dentro dos padrões estabelecidos pela RDC/211 da ANVISA;
- As cinco amostras avaliadas apresentaram características organolépticas adequadas;
- Dos parâmetros físico-químicos do xampu de cetoconazol, observou-se, uma pequena variação entre os valores de pH (5,78- 6,87), mas todos apresentaram-se levemente ácidos, em conformidade com o indicado para xampu de cetoconazol;
- O teste de viscosidade demonstrou uma variação maior entre os valores, estando a viscosidade da amostra E (447,5) fora dos limites preconizado. E o valor da amostra D um pouco acima;
- O Índice de espuma demonstrou que as amostra D e E possuem uma maior consistência de acordo com o ensaio;
- O teste de centrífuga revelou que nenhum dos produtos apresentou alteração;
- Todas as amostras apresentaram uma potência frente a *Candida albicans* menor em relação ao padrão ( produto genérico).

## REFERÊNCIAS

AMARAL, L.; JAIGOBIND, A. G. A.; JAISINGH, S. **Dossiê técnico**. Detergente doméstico. Instituto de tecnologia do Paraná. Paraná, 2007.

ARACANGELI, C. **Beleza para vida inteira**. 3ed. São Paulo, 2002.

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**. 1995; 2:36.

BARATA, E. A. **A cosmetologia princípios básicos**. 1ª ed. São Paulo: Tecnopress Editorae Publicidade, 2003. 175p.

BARNETT, B. L.; KRETSCHMAR, H. C.; HARTMAN, F. A. Structural characterization of bis (N-oxopyridine-2- thionato) zinc (II). **Inorganic Chemistry**, v.16, p.1834 – 1838, 1977.

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.; ITAYA, M.; ETO, Y. **FORMULÁRIO MÉDICO FARMACÊUTICO**. 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks. 2006 p, 484, 584, 525.

BERK, T.; SCHEINFELD, N. Seborrheic dermatitis. *P T*, v. 35, p. 348 – 352, 2010.

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.

BITTENCOURT, A. M. B.; COSTA V. G.; BIZZO H. R. Avaliação da qualidade de detergentes a partir do volume de espuma formado. **Química Nova na Escola**, n. 9, p.43-45, 1999.

BORGERS, M.; DEGREEF, H.; CAUWENBERGH, G. Fungal infections of the skin: infection process and antimycotic therapy. **Curr Drug Targets**, v.6, p.849-62, 2005.

BRASIL. Resolução RDC nº 84, de 19 de março de 2002. **Aprova o Regulamento Técnico para Medicamentos**. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, de 20 de março de 2002. Disponível em: < <http://legis.bvs.br/leisref/public/showAct.php?id=25960&word>>. Acesso em: 10 mar. 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – Uma abordagem sobre os ensaios Físicos e Químicos**. 2.Ed., Revista – Brasília: Anvisa. p. 20 a 26, 2008.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2. ed. Brasília, 2008. 121 p.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE RDC N° 211, de 14 de Julho de 2005. **Definição de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes**. Anexo I. Brasília, 2005.

BRASIL. RDC n° 79, de 28 de agosto de 2000. **Definição de Produtos Cosméticos**. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada.

BRION, J.D. Conazoles. In Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique. **Traité de chimie thérapeutique: principaux antifongiques et antiparasitaires**. Paris: Technique et Documentation, 1999. Cap6, p. 115-169.

CARMINI, M.A . Xampus anticaspa. **Revista Racine**, v. 48, p. 61-65, 1999.

CASTELI, V.C. et al. Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. **Acta Sci. Health Sci.**, v. 30, p. 121-128, 2008.

CAVALLI, E. ; SOUSA, E. **A redução de problemas de Qualidade através da utilização de dados de reclamação do consumidor: Estudos descritivos em Indústria Cosmética**. 2013. 48 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Curitiba, 2013.

CHARLES, A. J. **Superficial cutaneous fungal infections in tropical countries**. **Dermatologic Therapy**, v. 22, p.550-9, 2009.

CORRÊA, M. A. (2012). **Cosmetologia Ciência e Técnica**. São Paulo, Medfarma, 2012. 492p.

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. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 90, p. 190-185, 2009.

DE ANTONIO, M. E. C. O. **PERMEAÇÃO CUTÂNEA IN VITRO COMO FERRAMENTA AUXILIAR PARA O ESTUDO DE FORMULAÇÕES SEMI-SÓLIDAS DE CETOCONAZOL PARA APLICAÇÕES TÓPICAS**. 2007. 147f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêutica)- Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná. 2007.

DEF: **dicionário de especialidades farmacêuticas 2002/2003**, 31.ed. Rio de Janeiro: publicações médicas, 2003. p. 95.

DIAS, T. et al. Tinha do couro cabeludo em crianças de Goiânia, Brasil Tinea capitis in children from Goiânia, Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 36, p.653-655, 2003.

DIEHL, K.B. Topical antifungal agents: an update. **Am. Fam. Phys.**, v.54, p,1687-1692, 1996.

DRAELOS, Z. D. **Cosméticos em Dermatologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 1999.

ESMERINO, L. A. et al. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. **Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 10, p. 53-60, 2004.

ESCARRONE, V. et al. Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica por Difusão em Ágar para Determinação de Ciclopirox olamina em Solução Tópica Ana L. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 26, p. 755-759, 2007.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA – parte 1. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010.

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

FERREIRA, A. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3º ed. São Paulo: Pharmabooks, 2008, v.1.

FITZPATRICK, T. B. et al. **Dermatología en Medicina General**. 4º ed., Buenos Aires: Editorial Medica Panamericana, p. 2519 –2545, 1997.

FORMARIZ, T. P. et al. Dermatite seborréica: causas, diagnóstico e tratamento. **Infarma**, v. 16, p. 77-80, 2005.

FREITAS, Z. M. F. **Avaliação biofarmacotécnica de formulações dermatológicas semi-sólidas de cetoconazol**. 2005. 153f. Tese (Doutorado em programa de pós- graduação em Fármaco e Medicamento)-Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, São Paulo, 2005.

FUJIWARA, G. M. et al. Avaliação De Diversas Formulações De Xampus De Cetoconazol Quanto Ao Emprego De Diferentes Antioxidantes E Solubilizantes. **Visão Acadêmica**, v.10, p. 1-16, 2009.

FUJIWARA, G. M. et al. Avaliação de diversas formulações de xampus de cetoconazol quanto ao emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. **Visão Acadêmica**, v.10, p. 43-57, 2009.

GARBER, G. An overview of fungal infections. **Drugs**, v. 61, p.1-12, 2001.

GOMES, A. L. O uso da tecnologia cosmética no trabalho do profissional cabeleireiro, São Paulo, 1999.

GIORDANO-LABADIE, F. Cosmetic products: learning to read labels. **Eur J Dermatol.**, v. 22, p. 591-595, 2012.

GINDRI, A. L. Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazolxampu a 2%. **Saúde (Santa Maria)**, v.38, p. 139-149, 2012.

HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. As bases farmacológicas da terapêutica. 9 ed. Riode Janeiro: MacGraw-Hill Interamericana, 1996. p. 1269.

HEERES, J.; BACKX, L. J.J; MOSTMANS, J.H; VANCUTSEM, J. Antimycotic: imidazoles. Pt.4. Synthesis and antifungal activity of ketoconazole, a new potent orallyactive broad-spectrum antifungal agent. **J. Med. Chem.**, v.22, p. 1003-1005, 1979.

HUF, G. et al. Reações adversas aos produtos cosméticos e o Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária: um inquérito. **Rev Bras Epidemiol.**, v. 16, p. 1017-1020, 2013.

JOHNSON, B. A.; NUNLEY, J. R. Treatment of Seborrheic Dermatitis. **Am Fam Physician**, v. 61, p. 2703-2713, 2000.

KEDOR-HACKMANN, E. R. M.; NERY, M. F.; SANTORO, M. I. R. M. Determination of ketoconazole in pharmaceutical preparations by ultraviolet spectrophotometry and high-performance liquid chromatography. **Analytical Letters**, v. 27, p. 363-376, 1994.

KONEMAN, E. W. et al. **Diagnóstico Microbiológico: texto e atlas colorido**. 5 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2001. 1465 p.

LAMORE S.D.; CABELLO, C. M.; WONDRAK, G. T. The topical antimicrobial zinc pyrithione is a heat shock response inducer that causes DNA damage and PARP-dependent energy crisis in human skin cells. **Cell Stress Chaperones**, v.15, p.309–22, 2010.

LEONARDI, G. R. **Cosmetologia Aplicada**, São Paulo, 2ª edição, 2008, p. 6-9 14, 23,35, 36, 48, 49, 51-55, 66-72, 79, 87-90, 120-138, 163-165, 200-203, 212- 216, 222, 223.

LOCH, C. R. et al. Avaliação físico-química e determinação do comportamento reológico de emulsões de cetoconazol 2% comercializados em farmácias magistrais no município de Erechim/RS. **Revista Brasileira Farmacêutica**, v. 92, p. 299-305, 2011.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.5, n. 32. p. 449-460, 2006.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (BR). Resolução N° 211, de 14 de julho de 2005. Dispõe sobre a definição e classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Brasília (DF), 2005.

MURRAY, P.; ROSENTAHAL, K.; PFEALLER, M. **Microbiologia Médica**, 5ªEd, Elsevier, Rio de Janeiro, 2006.

OLIVEIRA, J. A. A. et al. Micose superficiais na cidade de Manaus, AM, entre março e novembro/2003. **An Bras Dermatol**, v. 81, p. 238-243, 2006.

OLIVEIRA, M. A. et al. Avaliação da estabilidade e atividade antifúngica de formulações de xampu anticapa contendo piritionato de zinco e a influência da adição de extratos vegetais. **Revista Faculdade Montes Belos**, v. 6, p. 1-21, 2013.

PEREIRO, M. et al. Incidencia de los dermatofitos em España desde 1926 a 1994. **Actas DermoSifiliogr**, v. 87, p. 77-84, 1996.

PERES, N. T. A. et al. Dermatofitos: interação patógeno-hospedeiro e resistência antifúngica. **An Bras Dermatol**, v.85, p. 657-667, 2010.

PERSHING, L.K.; CORLETT, J.; JORGENSEN, C. *In vivo* Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Topical Ketoconazole and Miconazole in Human Stratum Corneum. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, p.90-95, 1993.

PEYREFITTE, G. CHIVOT, M. MARTINI, M. **Estética –Cosmética:cosmetologia, biologia geral, biologia da pele**. São Paulo: Andrei, 2000. p. 508.

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.

PINTO, P. C.; MARTINHO, H.; RODRIGUES, L. M. Estudo *in vivo* sobre a influência do fototipo na resposta da pele humana ao contato com Lauril Sulfato de Sódio. **Revista Lusófona de Ciências e Tecnologia da Saúde**, v. 4, p. 47-55, 2007.

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, Rio Grande do Sul, 2011.

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

REBELLO, T. **Guia de produtos cosméticos**. 6 ed. São Paulo: Senac, 2005.

REYNOLDS, J. E. F. **Martindale: The Extra Pharmacopoeia**. London:Pharmaceutical Press, 29 ed., 1989. p. 426-429.

RIPPON, J. W. **Medical mycology: the pathogenic fungi and the pathogenic actinomycetes**. Saunders, 3 edição. 1988. p. 797.

ROSSI, C. F. N. Dermatite seborréica, 2001. Disponível em: <[http://www.dermatologia.hpg.ig.com.br/cabe\\_dermatite.htm](http://www.dermatologia.hpg.ig.com.br/cabe_dermatite.htm)> . Acesso em 30 jan 2015.

RUBIO, M. C. et al. Perspectiva micológica de los dermatofitos en el ser humano. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 16, p. 16-22, 1999.

SANABRIA, R. Samudio M. Dermatofitos y hongos leveduriformes productores demicosis superficiales. Disponível em: <<http://www.una.py/iics/TEMA12.pdf>>. Acesso em 25 jan 2015.

SCHULMAN, M. Caspa e seborréia: inconvenientes que se manifestam principalmente no inverno. **Estetic derm.** Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <[http://www.clinicahoribe.com.br/pdf/cn\\_clip03,021.pdf](http://www.clinicahoribe.com.br/pdf/cn_clip03,021.pdf)>. Acesso em 03 fev 2015.

SEEBACHER, C.; BOUCHARA, J. P.; MINGNON, B. Updates on the epidemiology of dermatophyte infections. **Mycopathologia**, v. 166, p. 335-52, 2008.

SOMENZI, C. C.; RIBEIRO, T. S.; MENEZES, A. Características Particulares da Micologia Clínica e o Diagnóstico Laboratorial de Micoses Superficiais. 77. Ed. São Paulo.

SOUSA, H. M. et al. **Elaboração de Um Sabonete Líquido Para as Mãos no Contexto de Um Projeto de Extensão: da Formulação à Caracterização Físico-Química.** Centro Universitário UNIEURO, 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, p. 301-307, 2007.

STAUB, I.; ADAMS, A. I. H.; BERGOLD, A. M.; FRÖEHLICH, P. Avaliação da integridade da fórmula do xampu de cetoconazol. **Infarma**, v. 14, p.74-76, 2002

STEINER, D. Dermatite seborréica. **Cosmetics & Toiletries**, v. 10, p.26, 1998.

TAVEIRA, M. Eczema seborréico, 2001. Disponível em <http://www.guiamedico.com.br>. Acesso em 03 fev 2015.

THE MERCK INDEX. 30.ed. **Whitehouse Station:** Merck Research Laboratories, Merck & CO., INC. p. 948, 2001.

WARNER, R. R. et al. Dandruff has an altered stratum corneum ultrastructure that is improved with zinc pyrithione shampoo. **J Am Acad Dermatol**, v. 45, p. 897 – 903, 2001.

## ANEXOS

Tabela 01 - Medidas dos halos de inibição (mm) do ensaio de potência relativa entre os xampus A x B, diluídos concentrações de 100 e 200 µg/mL de cetoconazol.

Placa	A1	A2	B1	B2
1	17,0	20,0	17,0	19,0
2	18,5	24,0	20,0	23,0
3	17,0	19,0	16,5	20,0
4	16,0	19,0	15,0	17,0
5	16,5	19,0	16,0	19,0
6	15,0	17,0	14,0	16,5
<b>Média</b>	16,7	19,7	16,4	19,1
<b>DP</b>	1,1	2,1	1,9	2,1
<b>CV (%)</b>	6,4	10,9	11,5	11,2

Tabela 02 - Medidas dos halos de inibição (mm) do ensaio de potência relativa entre os xampus A x C, diluídos à concentrações de 100 e 200 µg/mL de cetoconazol.

Placa	A1	A2	C1	C2
1	16,0	20,0	14,0	16,0
2	15,0	24,0	14,5	16,0
3	15,0	20,0	12,5	14,0
4	14,0	16,5	12,5	14,0
5	16,0	18,0	13,0	15,0
6	16,0	20,0	15,0	16,0
<b>Média</b>	15,3	19,8	13,6	15,2
<b>DP</b>	0,7	2,3	1,0	0,9
<b>CV (%)</b>	4,9	11,7	7,2	5,9

Tabela 03 - Medidas dos halos de inibição (mm) do ensaio de potência relativa entre os xampus A x D, diluídos à concentrações de 100 e 200 µg/mL de cetoconazol.

Placa	A1	A2	D1	D2
1	20,0	26,0	17,0	20,0
2	19,0	21,0	16,0	19,0
3	19,0	22,5	17,5	21,0
4	17,5	20,0	16,0	20,0
5	18,0	21,0	18,0	21,0
6	19,0	20,0	15,0	19,0
<b>Média</b>	18,8	21,8	16,6	20,0
<b>DP</b>	0,8	2,1	1,0	0,8
<b>CV (%)</b>	4,3	9,5	6,1	4,1



Tabela 04 - Medidas dos halos de inibição (mm) do ensaio de potência relativa entre os xampus A x E, diluídos à concentrações de 100 e 200 µg/mL decetoconazol.

<b>Placa</b>	<b>A1</b>	<b>A2</b>	<b>E1</b>	<b>E2</b>
<b>1</b>	17,0	20,0	18,0	20,0
<b>2</b>	18,0	21,0	16,0	18,5
<b>3</b>	17,0	20,0	18,5	21,0
<b>4</b>	18,0	21,0	17,0	19,0
<b>5</b>	20,0	23,0	18,0	21,0
<b>6</b>	17,0	20,0	17,0	20,0
<b>Média</b>	17,8	20,8	19,9	17,4
<b>DP</b>	1,1	1,1	0,9	0,8
<b>CV (%)</b>	6,0	5,1	4,7	4,8