

ANÁLISES FÍSICO-QUÍMICOS E PARÂMETROS DE QUALIDADE DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE XAMPUS DE CETOCONAZOL

PHYSICOCHEMICAL ANALYSIS AND QUALITY PARAMETERS OF COMMERCIAL FORMULATIONS OF KETOCONAZOLE SHAMPOO

Christopher Fiorucci Moraes¹, Larissa Milena dos Santos Vargas Martins², Ângela de Goes Lara Cardozo Costa³

1 Graduando do Curso de Farmácia

2 Graduanda do Curso de Farmácia

3 Professora Mestre do Curso de Farmácia

Resumo

Cetoconazol é um fármaco antifúngico que têm como finalidade a inibição do crescimento de fungos em determinadas regiões do corpo que podem causar inflamações ou infecções na pele, como dermatite seborreica, relacionada a fatores como estresse, clima e susceptibilidade de cada indivíduo, como produção sebácea e proliferação do fungo *Malassezia furfur*. Dentre esses fatores contaminantes, os xampus de cetoconazol estão entre as formas farmacêuticas mais utilizadas para tratamento dessa etiologia, abrangendo em massa o mercado nacional de tal fármaco. Foram analisadas amostras de cinco fabricantes nacionais, visando o objetivo de avaliar os parâmetros de qualidade de xampus de cetoconazol, dando importância as exigências para este tipo de produto conforme as normas avaliativas da ANVISA. Foram realizadas análises de rotulagem, organolépticas (cor, odor e aparência), teste de pH, teste de viscosidade, teste de centrifuga, índice de espuma e avaliação microbiológica. No presente estudo, utilizou-se a *Candida albicans* como marcador biológico, uma vez que o cetoconazol tem ação contra o fungo em específico. As cinco amostras avaliadas apresentaram-se eficaz quanto a especificações de rotulagem, análise organoléptica e teste de centrifuga. As amostras B e E não apresentaram conformidade quanto ao teste de viscosidade. O índice de espuma da amostra A se mostrou ineficaz. O teste de pH da amostra E apresentou-se fora do padrão comum e a avaliação microbiológica de todas as amostras mostraram-se eficaz.

Palavras-chave: Controle de Qualidade; Formulações; Formas Farmacêuticas.

Abstract

Ketoconazole is an antifungal drug whose purpose is to inhibit the growth of fungi in certain regions of the body that can cause inflammation or infections in the skin, such as seborrheic dermatitis, related to factors such as stress, climate and the susceptibility of each individual, such as sebaceous production and proliferation of the fungus *Malassezia furfur*. Among these contaminating factors, ketoconazole shampoos are among the most widely used pharmaceutical forms for the treatment of this etiology, covering the national market for this drug en masse. Samples from five national manufacturers were analyzed, with the objective of evaluating the quality parameters of ketoconazole shampoos, giving importance to the requirements for this type of product, according to the evaluation norms of ANVISA. Labeling, organoleptic (color, odor and appearance), pH test, viscosity test, centrifuge test, foam index and microbiological evaluation were carried out. In the present study, *Candida albicans* was used as a biological marker, since ketoconazole has action against the fungus in particular. The five evaluated samples were effective in terms of labeling specifications, organoleptic analysis and centrifuge test. Samples B and E did not conform to the viscosity test. The foam index of sample A proved to be ineffective. The pH test of sample E was outside the common standard and the microbiological evaluation of all samples proved to be effective.

Keywords: Quality Control; Formulations; Pharmaceutical Forms.

Contato: qualitytm.conkerone@gmail.com; lari_vmartins@hotmail.com; angela.costa@cescage.edu.br.

Introdução

Os dermatófitos são um grupo de fungos intimamente relacionados, capazes de invadir tecidos queratinizados, como pele, cabelos e unhas, causando uma infecção chamada dermatofitose. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que essas doenças estão entre as mais prevalentes no mundo e é considerada a segunda doença de pele mais comum em adultos. Estima-se que 10% a 15% da população pode ser afetada por esses microrganismos durante sua vida. Mais de 30 espécies de dermatófitos são conhecidas, mas a maioria é classificada taxonomicamente em três gêneros metamórficos: *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*, dos quais a espécie causadora de infecção humana mais comum é o vermelho. A distribuição

geográfica de *Trichophyton*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, *Trichophyton guilhotina* e *Epidermophyton floccosum* variam muito de acordo com as condições socioeconômicas, sanitárias e ambientais da população. Os fatores de risco associados à dermatofitose incluem: aumento da idade, imunossupressão, histórico familiar de diabetes, doença vascular periférica, distúrbios relacionados à pele (por exemplo, hiperidrose e psoríase), uso de sapatos apertados e trauma nas unhas. (MAGAGNIN et al., 2010).

As infecções fúngicas superficiais podem ser divididas em dermatomicose e candidíase. A dermatomicose é uma infecção da pele, cabelos e unhas causada por dermatófitos. A mais comum é produzida por microrganismos da micose, dentre

os quais *Tinea capitis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis* e *Tinea corporis* são os mais proeminentes. *Malassezia*, formas clínicas de infecções por *Malassezia* como pitíriase versicolor, foliculite por *Malassezia*, caspa e dermatite seborreica também são comuns; as duas últimas estão associadas ao fungo *Malassezia furfur* (STAUB et al., 2007).

A dermatite seborreica ou eczema seborreico é uma doença crônica, não infecciosa e recidivante na qual ocorre inflamação em áreas da pele com elevado número de glândulas sebáceas. É caracterizada por manchas escamosas eritematosas redondas e ovais nas áreas oleosas do couro cabeludo, rosto, pescoço e costas (STEINER, 1998). Sua etiologia não é totalmente esclarecida, e a fisiopatologia por trás de sua patogênese permanece controversa. Os mecanismos patogênicos atualmente conhecidos incluem fungos do gênero *Malassezia*, que induzem a inflamação pela atividade metabólica das lipases fúngicas (liberação local de ácidos graxos livres pró-inflamatórios na presença de sebo) ou pela ativação do complemento. A desregulação imune com atividade reduzida de células T auxiliares também parece estar envolvida no desenvolvimento da doença. Em alguns casos, o estado imunológico de um paciente é até mesmo um importante determinante do desenvolvimento da doença, pois pacientes imunocomprometidos, especialmente pacientes infectados pelo HIV, são mais suscetíveis à doença (MENDES, 2016).

A micose estritamente superficial é uma infecção fúngica das camadas superficiais da pele e seus anexos. Geralmente são caracterizadas pela transmissão por contato direto, causando inflamação local comum e ausência de anticorpos séricos. Os patógenos dessas doenças fúngicas são representados por fungos leveduriformes (*Malassezia spp.*, *Trichosporon sp.*) e fungos filamentosos não dermatófitos (*Piedraia hortae* e *Phaeoannelomyces werneckii*) (OLIVEIRA et al., 2006).

A micose superficial é comum em países tropicais como o Brasil e geralmente é causada por dermatófitos e limita-se ao estrato córneo da pele. A resposta imune do hospedeiro à infecção por dermatófitos depende de fatores como as defesas do hospedeiro contra metabólitos fúngicos, a virulência da cepa ou espécie infectante, a localização anatômica da infecção e as características ambientais locais (WEITZMAN, 1995).

No caso do couro cabeludo, a dermatite seborreica e a caspa são as principais manifestações dos fungos, principalmente os do gênero *Malassezia*, sendo o *Malassezia furfur* o mais infectante. Esses microrganismos são lipofílicos e se aglomeram principalmente em áreas ricas em glândulas sebáceas, causando eritema, coceira e descamação. Embora a dermatite seborreica e a caspa não representem

um risco significativo como todas as micoses superficiais, sua ocorrência pode levar à baixa autoestima e impactar negativamente na qualidade de vida do indivíduo. Xampus têm sido projetados para controlar essas condições da pele e produtos de cuidado capilar frequentemente são prescritos (FERREIRA, 2008).

A caspa é a descamação branca do tecido do couro cabeludo. Sua exacerbação, conhecida como dermatite seborreica, consiste em lesões inflamatórias e avermelhadas que acometem não apenas o couro cabeludo, mas também outras áreas. Sabe-se que é suscetível a mudanças bruscas ou constantes de temperatura; estresse, alterações hormonais e, no caso dos homens, excesso de testosterona que aumenta a atividade das glândulas sebáceas, superexposição ao calor, excesso de produtos químicos, uso indevido de produtos e processos alérgicos são um dos principais gatilhos desta doença (VIEIRA et al., 2014).

Malassezia furfur faz parte do microbioma normal da pele humana. Cresce na presença de concentrações variadas de ácidos graxos de cadeia longa, incluindo ácido ricinoleico e seus derivados. A temperatura ideal de crescimento é de 32°C, embora também possa crescer em temperaturas tão altas quanto 41°C. As colônias desta espécie apresentam textura cremosa, friável, convexa e branca fosca. Na microscopia, podem ser observadas células de vários tamanhos e formas: ovais, esféricas ou cilíndricas. O *M. furfur* se manifesta como três formas de infecção superficial: tinea versicolor, foliculite e dermatite seborreica. Nos últimos anos, no entanto, esse microrganismo também foi identificado como o agente causador de infecções sistêmicas graves em recém-nascidos prematuros e menos comumente em adultos imunocomprometidos. (GUÉHO, 1989).

Os casos mais frequentes de fungemia ocorreram em crianças menores de 12 meses. Nesta população, esta infecção por *M. furfur* raramente permanece assintomática. Pneumonia intersticial e trombocitopenia foram manifestações clínicas comuns neste grupo de pacientes, e o sintoma mais comum em crianças com infecção sistêmica foi febre com disfunção respiratória com ou sem apnéia. (BARBER, 1993).

Por se tratar de doenças do couro cabeludo, o xampu é a forma medicinal de escolha para o tratamento eficaz dessas doenças, na qual podem ser incorporadas diversas substâncias antifúngicas como: cetoconazol, piritionato de zinco, óleo de melaleuca, ácido salicílico, enxofre, alcatrão de carvão, clorfenazol, piroctona olamina e sulfeto de selênio, que são os principais tratamentos comerciais no mercado para essas doenças (BERTI, 2007).

Por definição, um xampu é um produto cosmético ou medicinal que pode estar na forma de líquido, gel, loção ou aerossol para o cuidado

do cabelo e do couro cabeludo. É composto por produtos com tensoativos que, por meio de propriedades purificantes, hidratantes, emulsificantes e formadoras de espuma, promovem a limpeza dos cabelos, removem secreções, resíduos celulares e impurezas ambientais do couro cabeludo e da superfície capilar, ou seja, garantem cabelos limpos. Cabelo, tornando-o macio, brilhante e gerenciável, enquanto restaura ou acentua seus aspectos naturais, como maciez, volume, maleabilidade e muito mais. Também tem a finalidade de tratar o couro cabeludo, melhorando sua aparência e promovendo sua função (FERREIRA et al., 2010).

Os xampus podem ser classificados de acordo com sua adequação: cosmético ou medicinal; Aparência: transparente, opaco ou perolado; Tipo de cabelo e/ou couro cabeludo: seco, oleoso ou normal; Quanto à finalidade de uso: como preventivo contra quedas, caspa, excesso de seborreia etc. meios auxiliares. Os produtos transparentes transmitem uma sensação de pureza e limpeza e são indicados para cabelos oleosos, enquanto as fórmulas opacas e peroladas transmitem um conceito terapêutico e também são indicadas para cabelos secos. Os aspectos comumente avaliados em xampus são viscosidade, espuma, descoloração, estabilidade, inocuidade, brilho, cor, cheiro, funcionalidade e economia. Eles devem permanecer estáveis às mudanças na temperatura ambiente e à exposição à luz solar durante sua vida útil (FUJIWARA et al., 2009).

Os xampus medicamentosos são aqueles que contêm ingredientes farmacologicamente ativos em sua composição e são frequentemente utilizados na prática médica, principalmente na área da dermatologia. Eles são usados para problemas que afetam o couro cabeludo, como psoríase, caspa, dermatite seborreica, doenças parasitárias e foliculite. O efeito terapêutico dos xampus medicinais é afetado diretamente pela viscosidade da espuma e pelo tempo que ela permanece no couro cabeludo. A viscosidade da fórmula deve aderir bem ao couro cabeludo para ação antibacteriana; a duração antes do enxágue deve ser igual ou superior a cinco minutos para que o produto tenha o desempenho pretendido (FERREIRA, 2010).

O cetoconazol é um fármaco antifúngico azólico, derivado do imidazol, amplamente utilizado no tratamento de infecções fúngicas da pele. O cetoconazol pode ter efeitos bactericidas, ou seja, causar a morte de microrganismos ou efeitos bacteriostáticos, e apenas inibir o crescimento, dependendo da concentração do fármaco utilizado. O efeito antifúngico do cetoconazol se deve à sua inibição do sistema citocromo que resulta na 14-desmetilação do precursor do ergosterol lanosterol, impedindo sua biossíntese; este efeito altera a permeabilidade da membrana celular do fungo, levando à parada do

crescimento ou morte. Além disso, inibe a biossíntese fúngica de triglicerídeos e fosfolipídios; inibe a oxidação e a atividade da peroxidase, resultando na formação de concentrações tóxicas de peróxido de hidrogênio nas células. Assim o peróxido de hidrogênio formado contribui para a deterioração das organelas subcelulares e necrose celular (RASTINE, 2007).

Ao desenvolver xampus para o tratamento da caspa, é importante atentar para diversos fatores, incluindo a segurança dermatológica. O xampu não deve representar risco para a pele e os olhos. É comum que as formulações entrem em contato com o rosto e os olhos durante a higienização dos cabelos. Se o produto for desenvolvido adequadamente, essa exposição geralmente não é um risco, mas se ocorrer contato ocasional com formulações concentradas (devido ao tipo de surfactante e sua concentração), podem surgir sérios riscos, como irritação nos olhos ou na pele. Como resultado, a formulação do xampu é não irritante ou pouco irritante, facilitando o uso frequente, além de manter a segurança para pacientes com pele e olhos sensíveis. (BARONI et al., 2000).

Qualquer produto, seja industrial ou produto pertinente à manipulação, requer testes preliminares de estabilidade e avaliação da qualidade do produto antes que o controle de qualidade seja liberado ao consumidor final. Esses testes são realizados basicamente para garantir sua estabilidade até o final de seu prazo de validade, ou seja, para garantir que o produto desempenhe efetivamente a função para a qual foi criado. (ANVISA, 2012).

Vários fatores podem afetar a estabilidade, resultando em alterações físico-químicas como coloração ou descoloração do produto; além disso, a luz inadequada pode levar a produtos de fotodegradação tóxicos. Por outro lado, a temperatura afeta a estabilidade ao aumentar a velocidade de reação, resultando em mudanças na atividade dos componentes do produto, viscosidade, aparência, cor e odor; por outro lado, a baixa temperatura acelera possíveis mudanças físicas, como turvação, precipitação e cristalização. A escolha correta do método de armazenamento pode reduzir o efeito da temperatura, seja temperatura ambiente, refrigeração ou congelamento (STAUB et al., 2007).

O controle de qualidade é necessário para formulações de xampu adequadas para uso. Os testes de controle de qualidade são exigidos pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essas avaliações das propriedades físico-químicas e microbiológicas de matérias-primas, embalagens, produtos em processo e produtos acabados não devem limitar as operações do laboratório, mas abranger todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. Os resultados devem estar de acordo com as

especificações farmacopéicas, regulamentos atuais e pesquisas científicas (BRASIL, 2008).

A qualidade microbiológica de um produto é um dos atributos essenciais para seu desempenho adequado, principalmente relacionado à segurança, eficácia e aceitabilidade. Portanto, o controle de qualidade microbiológico é muito importante para avaliar os pontos críticos de contaminação e estabelecer padrões para obter produtos de boa qualidade, estabilidade e confiabilidade. O controle de qualidade é definido por um conjunto de procedimentos que garantem que os testes sejam realizados e liberados para uso somente após a garantia da qualidade (BRASIL, 2008). Avaliar os desvios de qualidade por meio de um sistema de garantia de qualidade pode facilitar a ação para investigar a causa e tomar as medidas corretivas necessárias (CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA, 2003).

Os desvios na qualidade podem causar contaminação dos produtos manipulados, resultando em alterações das características sensoriais, degradação de componentes da formulação, inativação dos princípios ativos e excipientes, alterações físicas e da aparência do produto e comprometimento do desempenho em razão da quebra da estabilidade. Ressalta-se, ainda, que existe a necessidade de investigar o sistema conservante, posto que muitos fabricantes o utilizam na tentativa de manter a carga microbiana dentro do limite estipulado, desconsiderando a toxicidade decorrente do uso do sistema (YAMAMOTO et al., 2004).

A avaliação da eficácia de medicamentos, sejam sistêmicas ou locais, é uma área de preocupação porque, em alguns casos, a faixa entre doses ineficazes e tóxicas é muito próxima. Portanto, pesquisar ou avaliar a eficácia desses medicamentos é um meio importante para avaliar o sucesso do tratamento e, portanto, a resposta do paciente ao esquema terapêutico utilizado. O monitoramento deste parâmetro no laboratório de controle de qualidade permite a fabricação e comercialização de medicamentos cada vez mais eficazes. Os estudos de eficácia são parte integrante da garantia de qualidade para avaliar a eficácia de um medicamento ou medicamento em desenvolvimento. Portanto, reconhece-se a importância de demonstrar os parâmetros de qualidade dos xampus de microemulsão de cetoconazol (OLIVEIRA, 2014).

Materiais e Métodos

Foram utilizados três amostras de xampus de cetoconazol 2% de formulações comerciais de abrangência nacional, classificado como referências mercantil e duas amostras de xampus de cetoconazol 2% de formulações magistrais de abrangência nacional, totalizando cinco amostras, sendo elas denominadas A, B, C, D e E. As avaliações foram realizadas no laboratório do curso de Farmácia do Centro de Ensino Superior

dos Campos Gerais – CESCAGE, exceto a avaliação microbiológica, que foi realizada em um laboratório particular no município de Ponta Grossa – PR.

Avaliação de Rotulagem

Considerando que as informações sobre medicamentos devem orientar pacientes e profissionais de saúde, favorecendo o uso racional, os rótulos de medicamentos devem conter informações que permitam identificá-lo, armazená-lo e rastreá-lo adequadamente, além de informar sobre riscos sanitários para algumas populações especiais e dispor que outras informações para o uso seguro do medicamento estarão dispostas na sua bula (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009).

Avaliados rótulos para atendimento à Resolução ANVISA 07/15. Estabelecer 13 itens de rotulagem obrigatórios referentes à correta identificação dos produtos como: nome do produto e grupo/tipo pertencente, marca, lote, prazo de validade, conteúdo, país de origem; fabricante/importador; domicílio do fabricante; modo de uso; Advertências e Restrições de Uso; Rotulagem Específica; Ingredientes/Ingredientes.

Avaliação Organoléptica

A avaliação sensorial de odor e aparência dispensa o uso de equipamentos. A inspeção visual pode ser avaliada por inspeção visual, odor por odor, que geralmente é feita por comparação, ou pode ser neutra sem fragrância. A cor pode ser avaliada visualmente ou com o auxílio de um instrumento colorimétrico.

Foram analisados, como características organolépticas, cor, odor e aparência.

Avaliação Físico-Químico

O teste de pH foi realizado conforme a Farmacopéia Brasileira. O pH foi determinado com fitas específicas para a medição do mesmo, estabelecendo a regra contínua do pHmetro.

A viscosidade é determinada medindo a resistência de um eixo de metal ao movimento rotacional quando imerso em um líquido em um viscosímetro rotacional analógico Copo Ford. A análise é realizada em temperatura ambiente utilizando 20 mL de cada amostra no recipiente do equipamento e selecionando o rotor e a velocidade (RPM) apropriados de acordo com a tabela de faixa indicada fornecida no manual do equipamento.

O teste de centrifuga foi realizado seguindo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA. As amostras foram regularizadas de acordo com as condições corretas de tempo e velocidade padronizados a uma rotação de 2.500 rpm durante 18', e visualizada a formação ou não de sedimento,

formação de caking e separação de fases das amostras.

Em relação ao índice de espuma, foi obtido 2ml de cada amostra e adicionado 1ml de água em um tubo de amostra, agitado uniformemente por 5 minutos e calculado em centímetros, utilizando uma régua simples, o índice de espuma obtido em cada amostra.

Avaliação Microbiológica

A avaliação da eficácia foi realizada para verificar a capacidade de inibir o crescimento de *Candida albicans* por meio da análise de amostras de xampu de cetozonazol. Foi utilizado Ágar Sabouraud Dextrose (ASD) como meio de cultura.

Neste trabalho, optamos por utilizar *Candida albicans* como microrganismo apontador, pois o cetozonazol é muito eficaz contra esse microrganismo, e, uma das drogas de escolha para o tratamento da candidíase, e devido à dificuldade de cultivo do *Malassezia furfur* é o microrganismo causador da dermatite seborreica. Além disso, os microrganismos crescem uniformemente e o halo de inibição formado é claro.

No controle de qualidade de produtos contendo substâncias que já demonstraram ser ativas, os requisitos básicos para a seleção de organismos de teste incluem sensibilidade ao analito e capacidade de crescimento rápido e, se possível, não patogenicidade.

Foram utilizados 5 meios de cultura específicos (ASD). Em especificidade, utilizamos a *Candida albicans* ATCC 10231 como marcador microbiológico.

Resultados

Avaliação de Rotulagem

As formulações de produtos classificados especificamente, são formuladas para indicações específicas, propriedades que requerem demonstração de segurança e/ou eficácia, bem como informações e cuidados, modo de uso e limitações. Os requisitos obrigatórios para rotulagem de cosméticos são amplos e podem ser divididos em duas categorias: gerais e específicos. Para grupos gerais, os dados obrigatórios no rótulo são: nome do produto e grupo/tipo a que pertence - se não estiver implícito no nome - marca, número de registro do produto, lote, data de validade, conteúdo, país de origem, fabricante/importador, domicílio do fabricante ou importador, modo de uso, advertências e restrições de uso (se for o caso), ingredientes do produto, número de autorização de funcionamento da empresa e número de processo do produto, gerados no sistema ANVISA, corresponderão ao número de registro, país de origem, número do lote, data de validade.

A informação contida no rótulo é muito importante porque neste local constam os nomes dos componentes farmacêuticos que compõem o produto, informação muito útil pois permite ao consumidor identificar as substâncias que podem causar alergias. Os riscos inerentes ao uso de cosméticos são principalmente as fragrâncias contidas nesses produtos, pois são as causas mais comuns de alergias de contato aos cosméticos, seguidas dos conservantes. Portanto, é importante descrever todos os ingredientes presentes na formulação no rótulo, conforme exigido pelas normas vigentes.

Conforme a figura 1 e na presente avaliação, todas as amostras A, B, C, D e E se mostraram em conformidade, apresentando, satisfatoriamente, todas as informações exigidas pela legislação vigente. A tabela 1 nos mostra os elementos químicos das amostras selecionadas.

Figura 1 . Rótulos dos produtos avaliados.



Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Tabela 1 . Elementos químicos das amostras.

COMPOSIÇÃO	FUNÇÃO	AMOSTRA				
		A	B	C	D	E
Cetoconazol	Princípio Ativo	X	X	X	X	X
Lauril éter sulfato de Sódio	Tensoativo Aniônico		X	X	X	X
Lauril sulfato de Sódio	Tensoativo Aniônico	X		X	X	X
Coco amido Propilbetaina	Tensoativo Anfótero		X	X	X	X
Propilenoglicol	Umectante	X	X	X		
Metilparabeno	Conservante			X		
Cloreto de Sódio	Viscosificante			X	X	X
Água Purificada	Veículo	X	X	X	X	X
Perfume	Fragrância	X	X	X		X
Ácido Clorídrico	Agente Solubilizante	X	X	X	X	X
Cloreto de Magnésio	Espessante	X	X	X		X
Vermelho/Rosa	Corante	X	X	X		X

Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

O lauril éter sulfato de sódio (Sulfact Less) é um tensoativo aniônico líquido de alta espuma que reduz a tensão superficial, promovendo umectação da superfície e emulsificação de impurezas (SOARES, 2017).

A molécula do lauril éter sulfato de sódio possui, por definição, uma parte hidrofóbica, que é composta por cadeias graxas de álcool laurílico derivados de plantas, e uma parte hidrofílica, que é composta por grupos éter sulfato, sendo um tensoativo iônico. Reduz a tensão superficial, espuma, promove umectação superficial e emulsificação da sujeira (SOARES, 2017).

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. O caráter hidrófilo da molécula é proveniente do grupo betaínico e o lipófilo é resultante da cadeia carbônica do ácido graxo de coco. Esse tensoativo tem um caráter anfótero, já que o átomo quaternário de amônio confere uma carga positiva enquanto o grupo carboxilato confere uma carga negativa interna. Além disso, esse tensoativo confere bom espessamento e diminui, assim, a quantidade de eletrólito necessária para controle da viscosidade da solução (SOUSA, 2007).

O metilparabeno age como conservante protegendo 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. Substância higroscópica que atrai vapor d'água por formar ligações de hidrogênio com a mesma, promovendo sua retenção e aumentando a sua absorção percutânea, o que confere maior hidratação à pele, reduzindo o aspecto seco e frágil (LEONARDI, 2008).

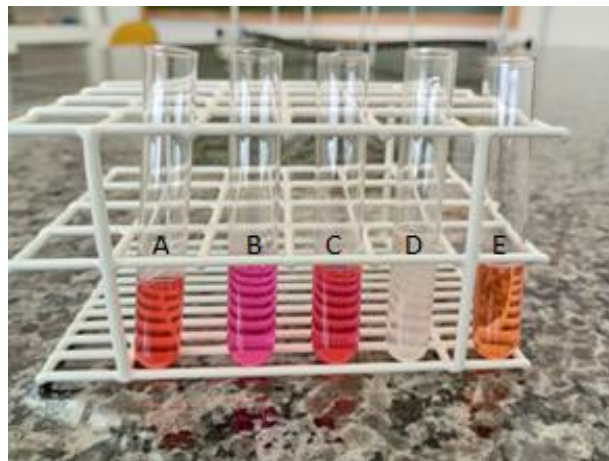
Avaliação Organoléptica

Um dos principais conceitos que pode acarretar em instabilidade físico-química é a mudança nas características organolépticas da amostra em relação à sua coloração, odor e aparência.

Nesse contexto, utilizou-se de análise macroscópica para obtenção de visualização das formulações, tendo como base a análise visual, onde é a forma mais eficaz de analisar se houve separação das fases ou instabilidade das amostras, que fornece informações excepcionais e significativas.

Conforme a figura 2 e tabela 2, todas as amostras avaliadas mostraram-se dentro do padrão, pois cada fabricante tem o direito de atribuir seu próprio aspecto que desejar à sua formulação. Apenas a amostra D se mostrou sem cor, o que, em aspectos mercatários, desvalorize quanto ao seu montante.

Figura 2 . Características visuais dos produtos avaliados.



Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Tabela 2 . Avaliação das características organolépticas das amostras.

AMOSTRA	COR	ODOR	APARÊNCIA
A	Avermelhado	Característico	Cremoso/ Opaco
B	Rosa	Característico	Fluido/ Opaco
C	Avermelhado	Característico	Cremoso/ Opaco
D	Incolor	Característico	Cremoso/ Opaco
E	Alaranjado	Característico	Cremoso/ Opaco

Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Os resultados obtidos na avaliação organoléptica deste estudo foi satisfatória e totalmente admissível, uma vez que as amostras apresentaram-se sem sinal de instabilidade de homogeneidade, cor, odor e aparência.

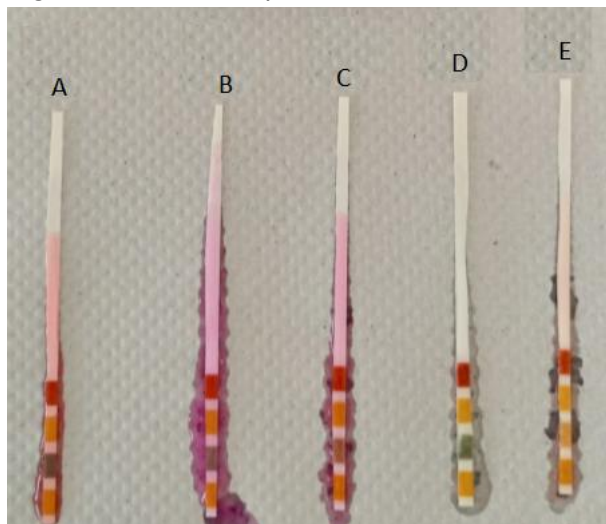
Avaliação Físico-Químico

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. 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 (GINDRI, 2012).

Nesse trabalho foi utilizado, com finalidade de verificação de pH das amostras, fitas medidoras de pH para comparação de cores segundo seu rótulo.

As amostras A, B, C e D apresentaram pH dentro dos padrões da literatura. A amostra E apresentou pH abaixo dos padrões da literatura, segundo a figura 3 e, mais especificadamente, de acordo com a tabela 3.

Figura 3 . Análise de pH das amostras.



Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Tabela 3 . Resultados de pH das amostras.

AMOSTRA	pH
A	7
B	7
C	6
D	7
E	4

Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

A viscosidade é um parâmetro importante, constantemente 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, 2008).

A viscosidade foi determinada medindo a resistência de um eixo de metal ao movimento rotacional quando imerso em um líquido em um viscosímetro rotacional analógico do tipo Copo Ford. A análise é realizada em temperatura ambiente utilizando 20 mL de cada amostra no recipiente do equipamento e selecionando o rotor e a velocidade (RPM) apropriados de acordo com a tabela de faixa indicada fornecida no manual do equipamento.

Podemos observar na tabela 4 que a amostra B apresentou viscosidade muito baixa (472,9 cps), fazendo com que a formulação fique bastante fluida, o que influencia negativamente na escolha do produto ao consumidor final, uma vez que os xampus comerciais devem apresentar viscosidade entre 2000 e 5000 cps com finalidade de boa aderência ao tratamento do paciente.

Tabela 4 . Resultados de viscosidade das amostras.

AMOSTRA	VISCOSIDADE (cps)
A	3987
B	472,9
C	3789
D	4212
E	6890

Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Já 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 (CUNHA et al., 2009).

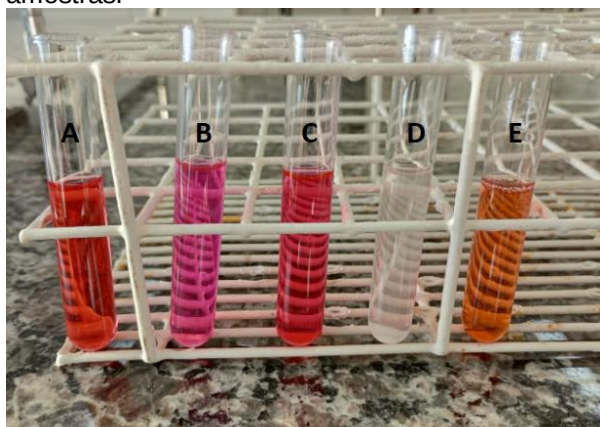
O que pode ser observado na amostra E analisada que apresentou viscosidade de 6890 cps, fazendo com que o produto apresente

dificuldade no escoamento até o local desejado para tratamento.

O teste de centrifuga foi realizado seguindo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA. As amostras foram regularizadas de acordo com as condições corretas de tempo e velocidade padronizados a uma rotação de 2.500 rpm durante 18', e visualizada a formação ou não de sedimento, formação de caking e separação de fases das amostras.

O teste de centrifuga revelou que nenhuma das amostras (figura 4) apresentou instabilidade quanto *caking*, separação de fases ou precipitação. Todas as amostras mantiveram-se estáveis durante o teste.

Figura 4 . Resultado do teste de centrifuga das amostras.



Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

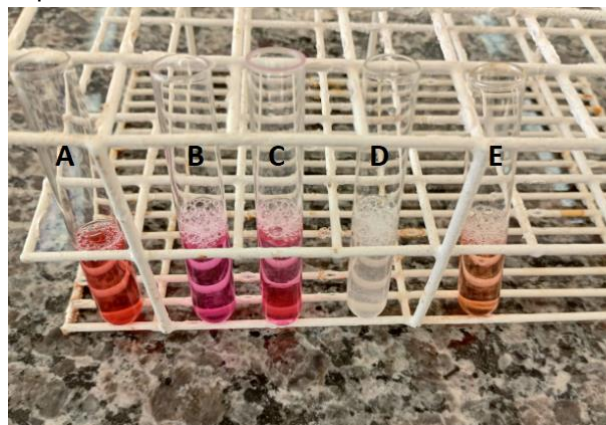
Outro parâmetro físico-químico importante no que diz respeito a xampu é o índice de espuma que o produto é capaz de gerar e manter, sobretudo do ponto de vista comercial em relação ao consumidor que muitas vezes associa à quantidade de espuma à eficácia do produto (COUTO et al., 2007).

As amostras B, C, D e E apresentam um índice de espuma significativo quanto a amostra A, que não apresentou consistência em relação as outras amostras. Isso pode ser justificado pelo fato de que as demais amostras apresentam em sua composição química, agentes espumantes em comum, como os tensoativos Lauril éter sulfato de sódio e o coco amido propilbetaína em associação, assim lhe conferindo uma maior consistência.

Esta variação está relacionada à composição das formulações quanto ao tipo e quantidade de tensoativos secundários. Enquanto que a presença de tensoativos secundários conferem maior durabilidade a espuma formada, pois formam bolhas de tamanho pequeno e médio, conferindo maior estabilidade à espuma (DE GUERTECHIN, 2009).

A figura 5 nos mostra o resultado do índice de espuma, como imagem, e, a tabela 5, nos mostra, em números significativos, o resultado do índice de espuma.

Figura 5 . Resultado do teste de índice de espuma.



Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Tabela 5 . Resultado do índice de espuma das amostras.

AMOSTRA	ÍNDICE DE ESPUMA (cm)
A	0,2
B	2,3
C	1,9
D	3,1
E	2,3

Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Avaliação Microbiológica

A avaliação da eficácia antifúngica foi realizada para verificar a capacidade de inibir o crescimento de *Candida albicans* por meio da análise de amostras de xampu de cetoconazol. Foi utilizado Ágar Sabouraud Dextrose (ASD) como meio de cultura.

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).

Neste trabalho, optamos por utilizar *Candida albicans* como microrganismo que tem demonstrado sua eficácia, pois o cetoconazol é muito eficaz contra esse microrganismo, uma das drogas de escolha para o tratamento da candidíase, e devido à dificuldade de cultivo do *Malassezia furfur* é o microrganismo causador da dermatite seborreica. Além disso, os microrganismos crescem uniformemente e o halo de inibição formado é claro.

Diante dos resultados (figura 6 e tabela 6) obtidos na avaliação microbiológica, observa-se que o método de cultura em placas Sabouraud Dextrose Agar (ASD) é válido para o doseamento do cetoconazol nas formulações de xampus, observando minusciosamente que todas as amostras obtiveram resultados eficazes no combate a *Candida albicans* como microrganismo padrão.

Figura 6 . Crescimento da levedura *Candida albicans* ATCC 10231



Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Tabela 6 . Diâmetro dos halos formados pelas amostras.

AMOSTRA	HALO (mm)
A	2,8
B	2,4
C	2,6
D	2,9
E	3,4

Fonte: (MORAES, MARTINS, COSTA, 2022).

Discussão

O presente estudo é válido quando há uma presença de fármaco comercial que permite, a um paciente, tratar de algum tipo de patologia. O controle de qualidade é essencial em todas as etapas da produção. Todas as propriedades organolépticas e físico-químicas dos xampus podem ser identificadas a partir de diferentes amostras, realizando testes, registros e análises apropriados.

Essas análises de controle de qualidade são realizadas rotineiramente na indústria, o que garante que o produto fabricado tenha qualidade suficiente dentro dos parâmetros exigidos para sua utilização. Na escala da produção cosmética, o controle de qualidade é um passo importante em toda padronização.

O profissional farmacêutico desempenha um papel muito importante no controle de qualidade geral da indústria cosmética, pois através de seu conhecimento técnico está apto a cumprir todas as exigências da ANVISA.

A avaliação da qualidade dos medicamentos disponíveis no mercado é uma iniciativa importante, principalmente para as ações de vigilância sanitária quando suspeitam ou condenam medicamentos adulterados, falsificados ou defeituosos, tanto quanto o tratamento e alterações na aparência e propriedades físico-químicas. Para os pacientes, considerando que o mesmp precisa de medicação para melhorar ou

curar processos patológicos que garantem sua saúde física, social e mental que melhoram a qualidade de vida.

Em um contexto geral, todas as amostras se identificaram eficazes ao combate à *Candida albicans*.

Conclusão

- Neste estudo, a avaliação de rotulagem de todas as amostras A, B, C, D e E mostraram-se em conformidade, fornecendo satisfatoriamente todas as informações exigidas pela legislação vigente.
- A avaliação organoléptica obtido na neste estudo foi satisfatória e totalmente admissível, uma vez que as amostras apresentaram-se sem sinal de instabilidade de homogeneidade, cor, odor e aparência.
- O teste de pH das amostras A, B, C e D apresentaram-se estáveis em relação ao padrão instituído pela literatura. A amostra E apresentou instável e com pH abaixo do padrão instituído pela literatura.
- O teste de viscosidade das amostras A, C e D apresentaram-se em especificidade normal de um fármaco cosmético. A amostra B e E apresentaram-se fora do padrão normal de um fármaco cosmético, fazendo com que esse resultado influencie negativamente na escolha do produto ao consumidor final.
- O teste de centrifuga demonstrou que todas as amostras estão em conformidade segundo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA.
- O índice de espuma das amostras B, C, D e E apresentam-se em conformidade significativa em relação a amostra A, que não apresentou índice de espuma, no teste específico, conformidade específica.
- A avaliação microbiológica de todas as amostras se mostrou eficaz à levedura *Candida albicans* utilizado nesse trabalho, onde o princípio ativo das amostras combate com sucesso o meio utilizado.

Agradecimentos

Agradecemos primeiramente a Deus, que de forma amável, nos guiou até aqui.

Agradecemos ao Centro de Ensino Superior dos Campos Gerais – CESCAGE, por todo o conteúdo oferecido para essa formação acadêmica.

Agradecemos nossa professora e orientadora MsC. Ângela de Goes Lara Cardozo Costa, por todo o tempo e carinho em suas orientações.

Agradecemos as pessoas que mantiveram-se em contato e que nos ajudaram na obtenção de dados para essa pesquisa, amigos, técnico de laboratório e todas as pessoas que, nesse processo, conhecemos de alguma forma.

Referência Bibliográfica

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 71 de 22 de Dezembro de 2009.**

ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos.** Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2012.

Disponível em Análise de cremes com hidroquinona. <http://www.anvisa.gov.br> . Acesso em 11 de Outubro de 2022.

BARBER, G. R. Catheter-related **Malassezia furfur** fungemia in immunocompromised patients. Am J Med. 1993; 95(4):365-370.

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.

BERTI, J. **Substâncias ativas utilizadas em produtos anticaspa.** Infarma, 2007;19(9/10):29-32.

BRASIL. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos.** 2. ed. Brasília:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2008.

CASTELI VC, Mendonça CC, da Silva ICL, Rodrigues KA, de Campos MAL, Machado SRP. **Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%.** Acta Sci. Health Sci. 2008; (30):121-8.

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA. Resolução nº 406, de 15 de dezembro de 2003. **Regula as Atividades do Farmacêutico na Indústria Cosmética, Respeitadas as Atividades afins com outras Profissões.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 dez. 2003.

COUTO WV, GRAMIGNA LL, FERREIRA MJ, SANTOS ODH. **Avaliação de parâmetros físico-químicos em formulações de sabonetes líquidos com diferentes concentrações salinas.** Revista eletrônica de farmácia. 2007; 4 (2):144-7. Disponível em:

<https://www.mysciencework.com/publication/show/89d9773bceb6565329bbff22ad95b28c>

Acesso em 13 de Novembro de 2022.

CUNHA AR, SILVA, RS, 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. 2009; (90):190-5. Disponível em:

http://www.rbfarma.org.br/files/pag_190a195_estabilidade_formulacoes_232.pdf . Acesso em 13 de Novembro de 2022.

DE GUERTECHIN LO. Surfactants: Classification. In: Barel AO, Paye M, Maibach HI. **Handbook of cosmetic science and technology.** 3. Ed. New York: Informa Healthcare, 2009.

FERREIRA, N. P.; SIQUEIRA, A.P. C.; SILVA, M. A.; MESQUITA, M. J.; VILELA, A.; DAMBRÓS, M. **Determinação quantitativa da dipirona sódica pelo método de volumetria e espectroscopia de absorção na região uv-vis,** Revista Eletrônica da Univar, v. 1, n. 9, p. 69 – 76, 2010.

ESMERINO, A. L.; PEREIRA, V. A.; ADAMOWICZ, T.; BORGES, M. D.; TALACIMON, E. A.; SCHELESKY, M. E. **Método Microbiológico para Determinação da Potência de Antimicrobianos.** Health Sciences, Publ. UEPG Ci. Biol. Saúde, Ponta Grossa, vol. 10, n.1, p. 53-60, mar. 2004.

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

FUJIWARA, G. M.; COSTA, C. K.; 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, Curitiba, Jul./Dez. 2009.

GINDRI AL. **Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetoconazolxampu a 2%.** Saúde (Santa Maria). 2012; (38):139-49.

GUÉHO E., & Meyer SA. **A reevaluation of the genus Malasseziaby means genome comparison.** Clin Microbiol Rev 1989; 55:245-251.

LEONARDI GR. **Cosmetologia Aplicada**, São Paulo, 2ª edição, 2008.

MAGAGNIN, C. M.; STOPIGLIA, C. D. O.; VIEIRA, F. J.; HEIDRICH, D.; MACHADO, M.; VETORATTO, G.; LAMB, F. M.; SCROFERNEKER, M. L. **Perfil de suscetibilidade a antifúngicos de dermatófitos isolados de pacientes com insuficiência renal crônica**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 86, n. 4, p. 694-701, 2010.

MENDES, J. **Dermatite seborréica FMUC**. v. 01, p. 02, 2016. Disponível em <https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/36961/1/Dermatite%20Seborreica,%20FMUC%20do%20ano%202016,%20autor-%20Jo%C3%A3o%20Filipe%20Nunes%20Vieira%20Mendes.pdf> . Acesso em 11 de Outubro de 2022.

OLIVEIRA, J. S. R. L. et al. **Micoses superficiais na cidade de Manaus, AM, entre março e novembro/2003**. v. 01, p. 239, 2006. Disponível em <https://www.scielo.br/j/abd/a/qNCPbgvtnkQwV6ZZHBcg4nc/?format=pdf&lang=pt> . Acesso em 11 de Outubro de 2022.

OLIVEIRA, JOSÉ NETO. **Controle de Qualidade de Xampu de Cetoconazol: Avaliação e Eficácia**. Universidade Federal de Campina Grande. v. 01. p. 19, 2014.

RASTINE, R. C. P. B. **A caspa e a dermatite seborreica do couro cabeludo e seu tratamento tópico**. 2007. 51f. Monografia (Conclusão de curso)- Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas, Faculdade de Farmácia, São Paulo.

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

STAUB, I.; CRUZ, Á. S.; PINTO, T. J. A.; SCHAPOVAL, E. E. S.; BERGOLD, A. M. **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, abr./jun., 2007.

STAUB 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. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. vol. 43, n. 2, abr./jun., 2007.

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

SOARES, ANDERSON SHIMENES LACERDA. **Estudo dos Parâmetros e Controle de Qualidade no Processo Produtivo de Detergente Líquido Domissanitário**. Universidade Federal da Paraíba. p. 25, 2017.

SOUSA HM. 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. Disponível em: http://www.unieuro.edu.br/sitenovo/revistas/downloads/farmacia/cenarium_02_05.pdf Acesso em 12 de Novembro de 2022.

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 15 de Outubro de 2022.

WEITZMAN, I. Summerbell RC. **The Dermatophytosis**. Clin Microbiol Rev. 1995;8:240-59.

YAMAMOTO, C. H. et al. **Controle de qualidade microbiológico de produtos farmacêuticos, cosméticos e fitoterápicos produzidos na Zona da Mata, MG**. Belo Horizonte: Congresso Brasileiro de Extensão Universitária, set. 2004.