



AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS E EFICÁCIA DE FORMULAÇÕES COMERCIAIS DE XAMPUS DE CETOCONAZOL

Júlia Beatriz Pereira de Souza¹; Renatha Sousa da Nóbrega²

1. Professora do curso de bacharelado em farmácia, da Unidade Acadêmica da Saúde/CES/UFCG - Disciplinas: Farmacobotânica e Controle da Qualidade.
2. Graduanda do Curso de Bacharelado em Farmácia, UFCG.

RESUMO

Dermatite seborreica é um problema dermatológico crônico de causa indefinida, entretanto relacionada à fatores como estresse, clima, susceptibilidade individual, tais como produção e composição sebácea, e a proliferação do fungo *Malassezia furfur* figura como hipótese bastante aceita para a etiologia da doença. Os xampus de cetozonazol estão entre às formas farmacêuticas mais utilizadas para tratar infecções desse tipo. Foram analisadas amostras de cinco marcas de abrangência nacional com o objetivo de avaliar os parâmetros de qualidade de xampus de cetozonazol, levando em consideração as exigências para produtos com essa finalidade conforme estabelecido em normativas da ANVISA. Foram realizadas análises da rotulagem, organolépticas, físico-químicas (pH, viscosidade, teste de centrifuga, índice de espuma) e ensaios de potência microbiológica. No presente trabalho utilizou-se a *Candida albicans* como marcador biológico, uma vez que o cetozonazol tem ação sobre a mesma. Os cinco produtos avaliados foram aprovados quanto as especificações de rotulagem, análise organoléptica, pH e teste de centrifuga. Os produtos das marcas D e E não estão dentro dos padrões de viscosidade descritos na literatura, mas apresentam espuma mais consistente em relação aos outros produtos. O ensaio de potência revelou que todos os produtos foram capazes de inibir o crescimento microbiológico de *Candida albicans*, contudo a eficácia dos produtos C (48,11 %), D (65,50 %) e E (84,53 %) foi inferior em relação ao padrão de referência A (100 %).

Palavras-chave: Dermatite Seborréica; Preparações Farmacêuticas; Controle de Qualidade.

EFFICACY EVALUATION OF KETOCONAZOLE SHAMPOO COMMERCIAL FORMULATIONS

ABSTRACT

Seborrheic dermatitis is a chronic dermatological problem of indefinite cause however related to factors such as stress, climate, individual susceptibility, such as production and sebaceous composition and the fungus *Malassezia furfur* proliferation is a widely accepted hypothesis of the disease etiology. The ketoconazole shampoos are among the most commonly used pharmaceutical forms for treating this type infections. Samples were analyzed from five national brands in order to evaluate the quality parameters of ketoconazole shampoo taking into account the requirements for a product for that purpose accordance with regulatins of the ANVISA. Labeling, organoleptic, physicochemical analyzes (pH, viscosity, centrifuge test, foam index) and

Souza JBP, Nóbrega RS. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetozonazol. RSC *online*, 2018; 7 (1): p 45-64.



microbiological potency tests were performed. *Candida albicans* was used as a biological marker, since ketoconazole has action on it, The five products evaluated were approved for labeling specifications, organoleptic analysis, pH and centrifuge testing. The products of the D and E marks are not within the viscosity standards described in the literature, but present a more consistent foam compared to the other products. The potency assay revealed that all products were able to inhibit the microbiological growth of *Candida albicans*, however the efficacy of the products C (48.11 %), D (65.50 %) and E (84.53 %) was lower than the reference standard A (100.00 %).

Keywords: Dermatitis Seborrheic, Pharmaceuticals Preparations, Quality Control.

INTRODUÇÃO

A dermatite seborreica é uma condição inflamatória crônica comum da pele caracterizada por descamação e manchas eritematosas mal definidas. Pode ser associado com prurido e afeta principalmente áreas ricas em sebo, como o couro cabeludo, rosto, parte superior do tórax e costas(1). A pele afetada apresenta-se eritematosa, edematosa e coberta por escamas e crostas amareladas ou marrons, variando de leve a grave (2).

A caspa é uma forma leve de dermatite seborreica de couro cabeludo. É crônica, apresenta condição recidivante e gera impacto socioeconômico negativo. Está associada a um desequilíbrio em proporção de populações bacterianas e fúngicas que colonizam o couro cabeludo (3).

A etiologia da dermatite seborreica permanece desconhecida mas acredita-se que envolva diversos fatores, sendo um deles as alterações do sebo com aumento no pH da pele, o que facilita a supercolonização de fungos do gênero *Malassezia*, em especial o *M. furfur*, pertencente ao grupo das leveduras, e associado à dermatite seborreica e atópica, causando o processo inflamatório local (4, 5).

A caspa é um transtorno do couro cabeludo universal, com estimativa de acometimento de 15-20% da população global e, em particular, mais de 50% da população adulta (6). O tratamento para a doença é paliativo e não existe até o momento cura definitiva. No couro cabeludo indicam-se xampus à base de LCD (Liquor carbonis detergens e alcatrão mineral saponificado), piritionato de zinco, selênio, coaltar, cetoconazol, octopiroolamina, enxofre e ácido salicílico (7). As opções terapêuticas têm por finalidade o controle dos surtos e a manutenção de um estado de remissão que minimize ou mesmo evite o surgimento de novos episódios (8).



Os antifúngicos tópicos são a primeira opção terapêutica na dermatite seborreica, tanto nos surtos como no tratamento de manutenção (8). Estes limitam a proliferação fúngica e a consequente resposta inflamatória. São usualmente muito bem tolerados em praticamente todas as áreas cutâneas e tipos de pele. A boa resposta ao uso destes agentes foi amplamente documentada em ensaios duplamente cegos, chegando a taxas de 75-90% (9).

Os antifúngicos que demonstraram maior eficácia foram os da classe dos imidazóis: bifonazol, fluconazol e cetoconazol são os mais utilizados. De entre estes, o cetoconazol é o mais usado e ocupa por isso o lugar de tratamento de primeira linha (10).

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, pitíriase versicolor e dermatófitos (10). Em grande parte das terapias medicamentosas são empregadas formulações como: xampus, loções capilares ou cremes de uso tópico (11).

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 (12).

O xampu de cetoconazol é uma forma farmacêutica muito utilizada devido às características do ativo como a ação de agente antifúngico de amplo espectro, ativo contra *Candida*, *Cryptococcus*, *Mallassezia*, *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*, entre outros gêneros. A concentração utilizada em xampus varia de 1 a 2 % (13). O tratamento exige aplicação regular deste produto sobre o cabelo e couro cabeludo, evitando assim, as recidivas da doença (9).

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 (14).

A qualidade de um cosmético pode ser influenciada por diversos fatores que vão desde a matéria-prima até o produto final. Para que sejam assegurados os aspectos da qualidade os parâmetros de um produto devem ser avaliados quanto ao enquadramento nas especificações pré-estabelecidas (15).

Considerando a importância de garantir a eficácia de uso de xampus de uso terapêutico, esse trabalho teve por objetivo avaliar aspectos da qualidade de xampus de cetoconazol, relacionados à rotulagem, características organolépticas, físico-químicas e eficácia antimicrobiana, utilizando *Candida albicans* como bioindicador da eficácia quanto à atividade contra microrganismos potencialmente causadores de caspa e dermatite seborréica.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram adquiridas cinco amostras de xampu de cetoconazol 2% de formulações comerciais de abrangência nacional, sendo, uma genérica, utilizada como padrão de referência, e quatro similares, denominadas amostras A, B, C, D e E. As análises foram realizadas nos Laboratórios de Controle da Qualidade e de Microbiologia do Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, no Centro de Educação e Saúde, Cuité-PB.

AValiação DE ROTULAGEM

Os rótulos foram avaliados quanto ao cumprimento da Resolução nº 07/15 da ANVISA. Que estabelece 13 itens obrigatórios de rotulagem referentes à identificação adequada do produto, tais como: nome do produto e grupo/tipo a que pertence, marca, lote, validade, conteúdo, país de origem; fabricante/importador; domicílio do fabricante; modo de uso; advertências e restrições de uso; rotulagem específica; ingredientes/composição (16).

ANÁLISE ORGANOLÉPTICA



As amostras foram analisadas quanto aos aspectos gerais (cor, odor e homogeneidade) e ausência de qualquer matéria sólida, sujidade, dentre outras.

ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA

Os testes de pH e viscosidade foram realizados conforme a Farmacopéia Brasileira V (17). O pH foi determinado por potenciometria, por imersão do eletrodo diretamente na amostra a ser analisada, após devidamente calibrado.

A viscosidade foi determinada a partir da medida da resistência ao movimento de rotação de eixos metálicos quando imersos no líquido em viscosímetro de rotativo analógico da marca Quimis. As análises foram realizadas em temperatura ambiente, utilizando 20 mL de cada amostra em recipiente do equipamento e seleção de rotor e velocidade (RPM) apropriados conforme a tabela de faixas indicativas fornecida no manual do equipamento.

Seguindo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA, para o teste de centrífuga, as amostras foram submetidas a condições de tempo e velocidade padronizados a uma rotação de 2.500 rpm durante 15', e visualizada a formação ou não de sedimento, separação de fases, e formação de caking (18).

O índice de espuma foi determinado utilizando-se 5 mL de cada amostra transferidos para provetas de 100 mL, e adicionado de água destilada até a marca dos 50 mL, seguido de agitação durante 10 segundos, a espuma formada foi medida em cm, com auxílio de régua, nos tempos 0', 5', 15', e 30'.

ENSAIO DE POTÊNCIA MICROBIOLÓGICA

A avaliação da eficácia antimicrobina ocorreu no sentido de verificar o poder de inibição do crescimento da *Candida albicans*, pelas amostras de xampu de cetoconazol analisadas. Utilizou-se como meio de cultura Ágar Sabouraud Dextrose (ASD).

Neste trabalho optou-se em trabalhar com a *Candida albicans* como microrganismo revelador da eficácia, pois o cetoconazol é bastante ativo contra esse microrganismo, sendo um dos fármacos de escolha no tratamento da candidíase, bem como, devido ao difícil cultivo da *Malassezia*, microrganismo causador da dermatite seborreica. Além disso, o crescimento do microrganismo foi homogêneo e os halos de



inibição formados apresentaram-se bem definidos.

No controle da qualidade de produtos contendo substâncias com atividade anteriormente comprovada, figuram entre os requisitos básicos para a escolha de um organismo teste, a sensibilidade à substância em análise e a capacidade de crescimento rápido, e, se possível, que não seja patogênico (19).

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), estéreis. No presente estudo, baseando-se na literatura relacionada (15,17), empregou-se o método microbiológico de difusão em ágar com delineamento 2 x 2 para a determinação da potência dos xampus de cetoconazol.

A partir de cada amostra foram realizadas diluições para a obtenção das concentrações teste de 100 e 200 µg/mL. O xampu genérico foi utilizado como padrão de referência. Para doseamento microbiológico (avaliação da eficácia) foi utilizado ágar Sabouraud- dextrose 2 %, para manutenção e repique do microrganismo, assim como para o preparo das camadas base e semeada.

O microrganismo teste (*Candida albicans* – isolado clínico) foi repicado 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 para a obtenção de uma concentração final de aproximadamente 108 UFC/mL. A partir desta suspensão, preparou-se o inóculo a 2%, em ágar Sabouraud-dextrose, mantendo em banho-maria a 47°C ±1 °C até a distribuição nas placas.

Foram adicionados 20 mL do meio de cultura estéril (camada base) 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 da camada semeada, procedeu-se à distribuição de quatro cilindros por placa, nos quais foram adicionados, 200 µL das soluções padrão e amostra, resultando na análise de duas concentrações (100 e 200 µg/mL). Posteriormente, as placas de Petri foram incubadas a uma temperatura constante na faixa de 35-37 °C, por 24 horas. A leitura das placas foi realizada com auxílio de um paquímetro, medindo-se e anotando-se o diâmetro de cada halo em mm, lendo até o ponto da inibição completa.

Os resultados do ensaio de potência foram obtidos 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.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentro do conceito amplo de qualidade de produtos farmacêuticos, a 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.

AValiação DE ROTULAGEM

As informações contidas nos rótulos são de extrema importância, já que neste local, constam 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 (20). 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 (21). 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 em 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 (22). No Brasil, um estudo do Perfil dos desvios de rotulagem de produtos cosméticos, a partir de revisão retrospectiva dos processos arquivados no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde referentes às análises de produtos cosméticos realizadas no período de janeiro de 2005 a dezembro de 2009, revelou apenas 7 (6%) resultados satisfatórios. Dos 79 produtos de Grau de Risco 2 analisados, 75 foram reprovados (23).

No presente estudo todas as marcas A, B, C, D, e E se mantiveram em conformidade, apresentando todas as informações exigidas pela legislação vigente. O quadro 1 apresenta os principais componentes químicos presentes nos xampus



avaliados.

Quadro 1 . 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	

Fonte: Dados da pesquisa.

O lauril éter sulfato de sódio é considerado um tensoativo aniônico (detergente), que apresenta grande capacidade de solubilidade e menor poder irritante quando comparado aos alquilsulfatos devido à etoxilação sofrida pelo álcool graxo, que antecede à sulfatação, sendo mais suave, mais solúvel em água e possui uma produção média de espuma devido ao grau de etoxilação e atua na diminuição da tensão superficial, promovendo a umectação da superfície e o emulscionamento da sujeira (24).

A cocoamidopropil betaína tem basicamente duas funções nessas formulações: age como espumante e espessante, sendo usada como um tensoativo secundário devido à sua baixa toxicidade e 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 (25).

A dietanolamida de ácido graxos de coco é um tensoativo não iônico que ajuda a



solubilizar o lauril éter sulfato de sódio, reduzindo o ponto de turvação do detergente, auxiliando na estabilidade do produto, além de melhorar a viscosidade dos produtos e o condicionamento dos cabelos (24).

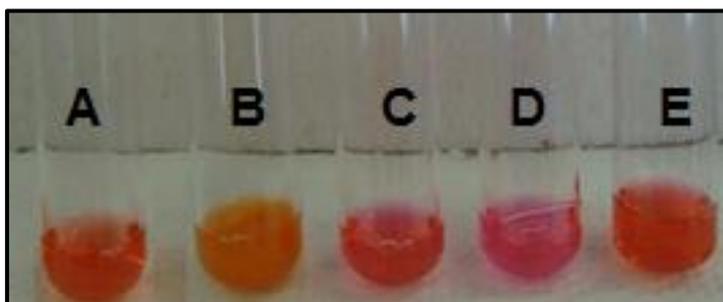
O metilparabeno age como conservante protegendo o produto cosmético tanto de contaminações microbianas como de oxidações indesejáveis, assegurando, dessa forma, seu prazo de validade e segurança de uso (26).

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 (27).

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Uma das evidências de instabilidade físico-química de formulações é a alteração nas características organolépticas do produto relacionado à coloração e odor (28). 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 (Fig. 1).

Figura 1. Características visuais dos xampus de cetozonazol analisados



Fonte: Arquivos da pesquisa.

Nesse quesito, todas as marcas avaliadas 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 2.



O fator relacionado à estética da formulação é extremamente relevante para aceitação e adesão do paciente ao tratamento.

Quadro 2. Avaliação das características organolépticas das marcas de xampus de cetoconazol

Marca	Cor	Odor	Aspectos gerais
A	Avermelhado	Característico	Fluido / Opaco
B	Alaranjado	Característico	Cremoso/ Opaco
C	Rosa	Característico	Fluido / Opaco
D	Rosa	Característico	Cremoso/ Opaco
E	Avermelhado	Característico	Fluido/ Opaco

Fonte: Dados da pesquisa.

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

ANÁLISE FÍSICO-QUÍMICA

Nesse trabalho, todas as formulações apresentaram valores de pH na faixa de 5,78 a 6,87, demonstrando que são compatíveis com as matérias-primas que foram usadas nas formulações e biocompatíveis com o pH fisiológico do couro cabeludo (29, 30).

A literatura não relata 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 (31). 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 (32).

Tabela 1. Parâmetros físico-químicos dos xampus de cetoconazol avaliados

Marca	pH	Viscosidade
-------	----	-------------



		(cps)
A	6,87	3420
B	6,00	900
C	5,90	3080
D	5,90	5300
E	5,78	447,5

Fonte: Dados da pesquisa.

O cetoconazol apresenta baixa solubilidade em soluções diluídas de ácido cítrico com formação de precipitado no fundo do frasco e com o ácido clorídrico (HCl), o fármaco permanece solúvel, isto é, não se observa precipitado no fundo do frasco, como observado em formulações avaliadas em HCl e ácido cítrico, desenvolveram coloração avermelhada (33). As amostras A, C, D e E, apresentaram coloração rosa ou avermelhada e, de acordo com as informações rotuladas, possuem ácido clorídrico, possibilitando melhor solubilidade ao cetoconazol.

Em condições ideais, o pH do cabelo está entre 4 e 5, logo, o uso de determinados tipos de xampus pode levar a mudanças no pH do mesmo e promover alterações na estrutura capilar sendo recomendado 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 seja levemente ácido (34).

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 (12, 35).

A maioria dos xampus comerciais apresenta viscosidade entre 2000 e 5000 cps (29). Portanto, pode-se observar na Tabela 1 que a amostra E apresentou viscosidade muito baixa (447,5 cps), assim mostrando uma formulação bastante fluída, o que influencia negativamente na escolha do produto para o consumidor. 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



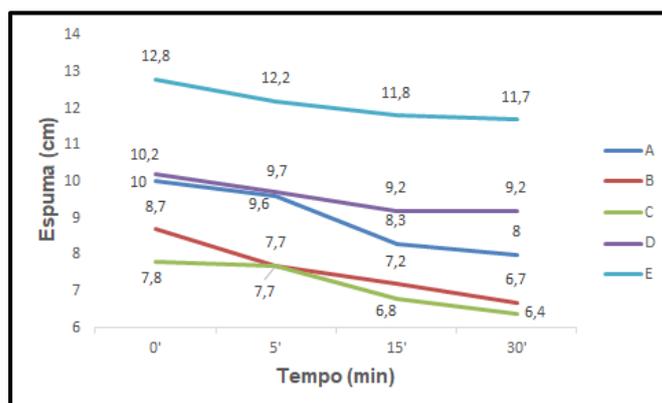
a viscosidade é exageradamente alta (36). O que pode ser observado na amostra D analisada, que apresentou viscosidade de 5300 cps. É considerado, portanto, o produto ideal aquele que possui viscosidade não tão alta e nem tão fluida, assim permitindo que o produto possa escoar de forma agradável para o consumidor.

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.

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 (37).

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

Figura 2. Índice de Espuma (cm) em relação ao tempo nas amostras de xampu analisadas



Fonte: Dados da pesquisa.

As análises quanto ao índice de espuma efetuada nas cinco formulações, pode-se observar que as amostras D e E tem uma maior consistência, demorando mais a



desformar as espumas em relação as outras amostras. Isto pode ser justificado pelo fato de que as duas 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, enquanto que as demais amostras apresentam apenas um dos dois agentes citados.

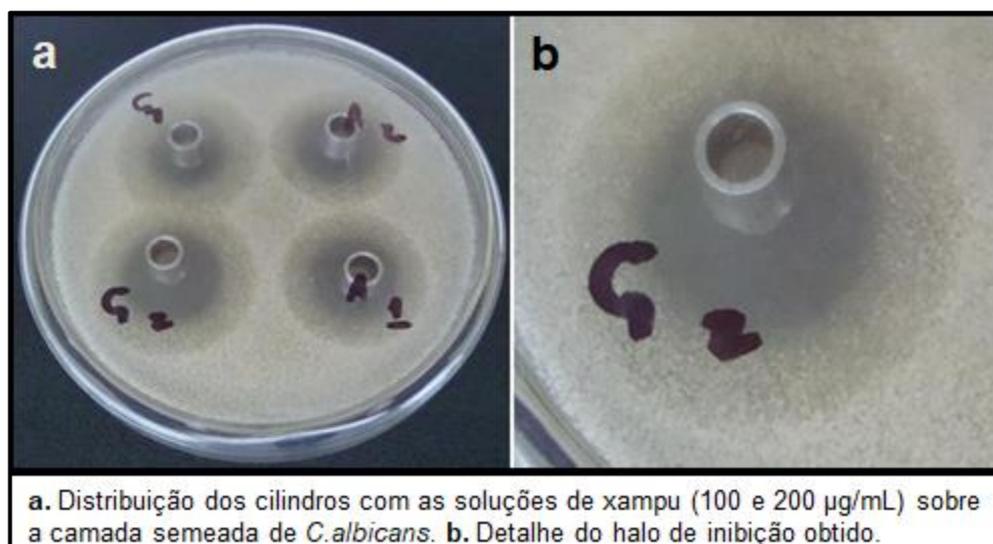
Esta variação está relacionada à composição das formulações quanto ao tipo e quantidade de tensoativos secundários (38). Enquanto que a presença de tensoativos secundários conferem maior durabilidade a espuma formada, pois formam bolhas de tamanho pequeno e médio, conferindo maior estabilidade à espuma (39).

POTÊNCIA MICROBIOLÓGICA

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 (40) (ESCARRONE, et al, 2007).

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 (41) (ESMERINO et al 2004).

Figura 3. Ensaio de potência microbiológica dos xampus de cetoconazol por difusão em ágar em delineamento 2 x 2, utilizando *C. albicans* como microrganismo revelador



Fonte: Arquivos da pesquisa.

A potência do cetoconazol presente no xampu foi determinada pelo 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, conforme demonstra a Fig. 3. Dessa forma 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. Assim, as variações que podem vir a ocorrer entre padrão e amostra são minimizadas, facilitando a execução e validação do método.

Os dados apresentados na Tabela 2 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 da ANVISA, 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 (42). Portanto, o ensaio utilizado apresenta precisão adequada ao doseamento microbiológico para avaliar potência antimicrobiana dos xampus de cetoconazol frente ao crescimento de *C. albicans*.

Tabela 2. Diâmetros dos halos (mm) do ensaio de potência relativa dos xampus comerciais de cetoconazol (delineamento 2 x 2) diluídos à concentrações de 100 e



200µg/mL

Amostra	A		B		C		D		E	
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	E1	E2
Média	17,2	20,5	16,7	19,7	15,3	19,8	18,8	21,8	17,4	19,9
DP	1,5	1,0	1,1	2,1	0,7	2,3	0,8	2,1	0,8	0,9
Cv (%)	8,8	4,8	6,4	10,9	4,9	11,7	4,3	9,5	4,8	4,7
Potência (%)	100		90,31		48,11		65,50		84,53	

Fonte: Dados da pesquisa.

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. Dessa forma a 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 cetoconazol 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, conforme a Farmacopeia Brasileira V (15, 17).

No presente estudo, o produto genérico foi utilizado como padrão e todas as outras amostras tiveram suas potências comparadas com atividade do mesmo. As amostras tiveram uma potência variando de 48,11 a 90,31% (Figura 4). De acordo com a Farmacopeia Brasileira (2010) o teor deve estar entre 90 a 110% em termos de quantificação de cetoconazol por UV (17). Se considerarmos, hipoteticamente que o padrão (xampu genérico) está dentro dos limites farmacopeicos, então pode-se inferir 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 *Candida albicans*.

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 necessária sua prévia solubilização em meio ácido, o que pode precipitar



o processo de degradação do ativo (9). Em um estudo de solubilização do cetoconazol por microemulsão, observou-se a pouca solubilidade do cetoconazol na maioria dos solventes empregados, concluindo-se então que 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 (43).

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 observado 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 parece não haver correlação entre eficácia e viscosidade, embora esta exerça uma importante influência na aceitabilidade do produto, necessitando estudos adicionais, para elucidação desse fenômeno.

Diante dos 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, observando diferentes valores significantes de potências dos produtos comercializados pelas indústrias.

CONCLUSÕES

Diante dos resultados apresentados podemos concluir que:

- A avaliação da rotulagem permitiu observar que todas as cinco amostras estavam dentro dos padrões estabelecidos pela RDC 07/2015 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 cetozonazol;

- Teste de viscosidade demonstrou uma variação maior entre os valores, estando a viscosidade das amostras B (900 cps) e E (447,5 cps) fora dos limites preconizado. E o valor da amostra D (5300 cps) um pouco acima;
- Índice de espuma demonstrou que as amostra D e E possuem uma maior consistência de acordo com o ensaio;
- Teste de centrifuga revelou que nenhum dos produtos apresentou alteração;
- Todas as amostras apresentaram uma potência frente à *Candida albicans* menor em relação ao padrão (produto genérico).

REFERÊNCIAS

1. Berk T, Scheinfeld N. Seborrheic dermatitis. P T, 2010. 35: 348 – 352. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2888552/>
2. Breunig JA. Dermatite seborreica em adolescentes masculinos de 18 anos: prevalência e fatores associados em um estudo de base populacional. [Tese]. Porto Alegre: PUCRS, 2011.
3. Isaiah S, Karthikeyan S. Review on scientific insight of Dandruff/Seborrheic Dermatitis: A common skin disorder. Int J Pharm Bio Sci. 2015; 6:(1): 742-9.
4. Ferolla C. Dermatite seborreica da face. RBM Especial Dermatologia, 2010; 67:11-5. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=4485&fase=imprime
5. Braz CEC, da Cunha PS, Nunes RD, Herrera SDC, da Silva Júnior DS, Carlotto H S. Aplicação do alta frequência e do vapor de ozônio no fungo *Malassezia* spp. Amazônia: Science & Health., 2014; 2 (2):29-34. Disponível em: <http://www.revistaamazonia.unirg.edu.br/index.php/2/article/view/631/250>
6. Manuel F., Ranganathan S. A new postulate on two stages of dandruff: A clinical perspective. Int J Trichol. 2011; 3 (1): 3- 6.
7. Silva AMRCE, Matos MG, Machado VF. Avaliação do uso da combinação de ácido glicólico/vitamina C em pacientes portadores de dermatite seborréica facial. Infarma-Ciências Farmacêuticas. 2013; 21(7/8):62-7.
8. Faergemann J. Management of seborrheic dermatitis and pityriasis versicolor. Am J Clin Dermatol. 2000;1(2):75-80.
9. Pons Júnior FR. Suspensões e formulações tópicas contendo nanocápsulas e micropartículas de cetozonazol: avaliação da estabilidade e atividade antimicrobiana. [Dissertação]. Santa Maria, RS:Centro Universitário Franciscano; 2011. Disponível em: http://sites.unifra.br/Portals/11/Disserta%C3%A7%C3%B5es/FL%C3%81BIO%20DA%20ROSA%20PONS%20J%C3%9ANIOR_Disserta%C3%A7%C3%A3o%20de%20Mestrado.pdf

Souza JBP, Nóbrega RS. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetozonazol. RSC *online*, 2018; 7 (1): p 45-64.



10. Gupta AK, Madzia SE, Batra R. Etiology and management of seborrheic dermatitis. *Dermatology*. 2004; 208(2):89-93. Disponível em: <http://search.proquest.com/openview/a444066eb1937e97caffbad4a6834c06/1?pq-origsite=gscholar&cbl=40947>
11. Baroni A; Derosa R; Derosa A. New strategies in dandruff treatment: Growth control of *Malassezia ovalis*. *Dermatology*, 2000; 201(4), 332–6. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Giovanna_Donnarumma/publication/12183635_New_Strategies_in_Dandruff_Treatment_Growth_Control_of_Malassezia_ovalis/links/543fad40cf2be1758ced7bc.pdf
12. Ferreira AO. Guia prático da farmácia magistral. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks; 2010.
13. Batistuzzo JA, Itaya M, Eto Y. Formulário Médico Farmacêutico. 3. Ed. São Paulo: Pharmabooks; 2006.
14. Cavalli E, Sousa E. A redução de problemas de qualidade através da utilização de dados de reclamação do consumidor: Estudos descritivos em Indústria Cosmética. [TCC]. Curitiba: Universidade Tecnológica Federal do Paraná; 2013. Disponível em: http://repositorio.roca.utfpr.edu.br/jspui/bitstream/1/1014/1/CT_COPAM_2012_2_03.pdf
15. Pinto TJA, Kaneko TM, Pinto AP. Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos. 4. ed. São Paulo: Manole, 2015.
16. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 07, de 14 de Fevereiro de 2015. Dispõe sobre os requisitos técnicos para regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes. Anexo III. Brasília, 2015.
17. FARMACOPÉIA BRASILEIRA – parte 1. 5ª ed. São Paulo: Editora Atheneu, 2010. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/hotsite/cd_farmacopeia/pdf/Volume%201.pdf
18. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. 2. ed. Brasília, 2008. 121 p. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/cosmeticos/material/guia_cosmetico.pdf
19. Denyer S, Baird RM, Hodges NA. Handbook of microbiological quality control – Pharmaceuticals and medical devices . CRC Press, 2000.
20. Giordano-Labadie F. Cosmetic products: learning to read labels. *Eur J Dermatol*. 2012; (22)591-5.
21. Huf G, Rito PDN, Presgrave RDF, Villas Bôas MHS. Reações adversas aos produtos cosméticos e o Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária: um inquérito. *Rev Bras Epidemiol*. 2013; (16)1017-20.
22. Ikarashi I, Uchino T, Nishimura T. Analysis of preservatives used in cosmetics products: salicylic acid, sodium benzoate, sodium dehydroacetate, potassium sorbate, phenoxyethanol and parabens. *Bulletin of National Institute of Health Sciences*. 2010; (128):85-90. Disponível em:
23. Rito PN, Presgrave RDF, Alves EN, Villas Bôas MHS. Perfil dos desvios de rotulagem de produtos cosméticos analisados no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde entre 2005 e 2009. *Rev. Vig Sanit Debate*. 2014; 2(3):44-50.
24. Corrêa MA. Cosmetologia Ciência e Técnica. São Paulo: Medfarma; 2012.
25. 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
26. Rebello T. Guia de produtos cosméticos. 6 ed. São Paulo: Senac, 2005.
 27. Leonardi GR. Cosmetologia Aplicada, São Paulo, 2ª edição, 2008.
 28. 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
 29. De Oliveira Michelly-Ros MA, Andrade WM; Fernandes CKC. Avaliação da estabilidade e atividade antifúngica de formulações de xampu anticaspa contendo piritionato de zinco e a influência da adição de extratos vegetais. Revista Eletrônica Faculdade Montes Belos. 2013; 6(1), 2013.
 30. 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(3)190-5.
 31. Gindri AL. Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetozonazol xampu a 2%. Saúde (Santa Maria). 2012; (38):139-49.
 32. Freitas ZMF. Avaliação biofarmacotécnica de formulações dermatológicas semi-sólidas de cetozonazol. [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2005.
 33. Staub I, Adams AIH, Bergold AM, Fröhlich P. Avaliação da integridade da fórmula do xampu de cetozonazol. Infarma. 2002; (14):74-6, Disponível em: <http://revistas.cff.org.br/?journal=infarma&page=article&op=view&path%5B%5D=910&path%5B%5D=687>
 34. Barbosa AB, Silva RR. Xampus. Química Nova na Escola. 1995; (2): 3-6. Disponível em: <http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc02/quimsoc.pdf>
 35. 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 Cetozonazol 2,0%. Acta Sci. Health Sci. 2008; (30):121-8.
 36. 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
 37. 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>
 38. General Science. Shampoo Properties Evaluation. Disponível em: <http://www.swtc.edu:8082/mscenter/mthsci/science/2chem/wkshampo.pdf> Acesso em: 20 de janeiro de 2017. Disponível em:
 39. 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.
 40. Escarrone V, Laporta LV, dos Santos MR, Friedrich M, Bittencourt CF. Desenvolvimento e Validação de Metodologia Analítica por Difusão em Ágar para Determinação de Ciclopirox olamina em Solução Tópica. Lat. Am. J. Pharm. 2007;(26):755-9. Disponível em: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/5/LAJOP_26_5_3_2_I011Y13578.pdf
 41. Esmerino LA, Pereira AV, Adamowicz T, Borges DM, Talacimon EA, Schelesky

Souza JBP, Nóbrega RS. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetozonazol. RSC *online*, 2018; 7 (1): p 45-64.



- ME. Método microbiológico para determinação da potência de antimicrobianos. *Ciências Biológicas e da Saúde*. 2004;(10):53-60.
42. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RE 899 de 29 de maio de 2003. Determina a publicação do “Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos.” D.O.U., Brasília, 02 jun. 2003.
43. Azevedo MGB. Estudo da solubilização do cetoconazol por microemulsão para incorporação em xampu. [TCC]. Cuité: Universidade Federal de Campina Grande; 2012.