



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

THAMYRES ASSÍRIA DE SOUZA GOMES

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E CONTROLE DE QUALIDADE DE
UM GEL-CREME ANTIACNE À BASE DE TINTURA DE PRÓPOLIS**

**CAMPINA GRANDE - PB
2020**

THAMYRES ASSÍRIA DE SOUZA GOMES

**DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E CONTROLE DE QUALIDADE DE
UM GEL-CREME ANTIACNE À BASE DE TINTURA DE PRÓPOLIS**

Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia)
apresentado ao Departamento do Curso de
Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda

CAMPINA GRANDE - PB

2020

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

G633d Gomes, Thamyres Assíria de Souza.

Desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de um gel-creme antiacne à base de tintura de própolis [manuscrito] / Thamyres Assíria de Souza Gomes. - 2020.

61 p. : il. colorido. Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2020.

"Orientação : Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda , Departamento de Farmácia - CCBS."

1. Fitoterápicos. 2. Acne. 3. Produtos naturais. 4. Própolis.

I. Título

21. ed. CDD 615.321

THAMYRES ASSÍRIA DE SOUZA GOMES

DESENVOLVIMENTO FARMACOTÉCNICO E CONTROLE DE QUALIDADE DE UM
GEL-CREME ANTIACNE À BASE DE TINTURA DE PRÓPOLIS

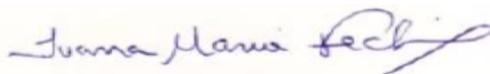
Trabalho de Conclusão de Curso (Monografia)
apresentado ao Departamento do Curso de
Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba,
como requisito parcial à obtenção do título de
Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 17/07/2020.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda (Orientador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Prof. Dra. Ivana Maria Fechine
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Cinthya Maria Pereira de Souza
UNIFACISA

À minha avó Severina (*in memoriam*), por ter partido antes de ver esse sonho realizado, DEDICO.

AGRADECIMENTOS

À Deus, primeiramente, gostaria de agradecer por ter me concedido tamanha sagacidade, sabedoria, perseverança e discernimento durante toda a minha vida e caminhada acadêmica. Farmácia foi um presente dado por Ele em prol dos meus esforços. Obrigada por ouvir minhas preces. Desejo ser um instrumento em tuas mãos, que eu possa ser usada por Ti como ser humano e a partir de agora como farmacêutica na vida das pessoas, sempre buscando honrar-Te em todas as esferas da minha vida. Te servir é minha missão.

Aos meus pais, Francisco e Maria, por tamanha dedicação, paciência, persistência, por me acolher quando eu desanimei, por me ver chorar tantas vezes e saber que era necessário para a minha evolução pessoal, profissional e espiritual. Por serem meu porto seguro mesmo em meio a problemas financeiros e pessoais durante o curso, me ajudando a superar os obstáculos do percurso e a me manter firme no meu propósito. Vocês acreditaram junto comigo, essa vitória é nossa. Minha eterna gratidão.

À minha família como um todo, irmãs e amigos que também estiveram presentes na minha caminhada, àqueles que carrego comigo da vida e àqueles que encontrei durante o curso, onde nossos trajetos se cruzaram numa relação de apoio mútuo. Ao meu tio Rogério e ao meu avô Sebastião pelo suporte nas viagens de Monteiro à Campina Grande, à minha avó Severina (*in memoriam*), pelos conselhos e por estar comigo me guiando, sentia sua presença ao meu lado. De modo especial, agradeço pelos que tornaram essa jornada mais leve: Camylla, Maria Eduarda, Heloíse, Laryssa, Amanda, Lívia, Rommel, Kally, Yara. Obrigada por todo carinho, resiliência e solidariedade, sei que posso contar com vocês e o sentimento é recíproco.

Ao meu namorado Vinícius Santos, agradeço de coração por todo empenho, dedicação e lealdade, por não ter soltado minha mão e ter acreditado na pessoa que eu sou e no meu potencial, sou uma pessoa melhor com o seu amor. Tenho muito orgulho do que somos e que Deus continue nos abençoando. Obrigada por ter me presenteado com sua família maravilhosa, a qual me sinto como uma filha de coração, por toda ajuda, apenas gratidão.

Ao corpo docente e todos os funcionários que compõe a instituição da Universidade Estadual da Paraíba, a qual sou honrada em fazer parte dessa história, pelos mestres comprometidos com sua vocação e extremamente competentes. Eu não poderia ter uma formação profissional melhor com referências como vocês. Meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

A acne caracteriza-se como a patologia dermatológica mais prevalente em humanos, proveniente de uma multiplicidade de fatores. Os fitoterápicos podem ser uma alternativa para a formulação de produtos naturais que sejam usados no tratamento dessa doença. Neste sentido, destaca-se a própolis, onde na medicina é utilizada por suas principais ações anti-inflamatória, antimicrobiana e cicatrizante. Objetivou-se, portanto, o desenvolvimento de um gel-creme antiacne contendo tintura de própolis. A tintura de própolis foi cedida da Farmácia Escola da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), e foi submetida às análises fitoquímicas preliminares. O gel-creme teve como base o gel de hidroxietilcelulose (Natrosol®) a 1,7% no qual foram incorporados os demais excipientes com o insumo farmacêutico da tintura de própolis na concentração de 10%. Para avaliar a qualidade, foram realizados ensaios físico-químicos como determinação de pH, densidade absoluta e relativa, viscosidade, espalhabilidade, controle microbiológico e testes de estabilidade preliminar, como centrifugação e estresse térmico. Observou-se que o gel-creme apresentou características físico-químicas aceitáveis: valor de pH 5,67, compatível com a pele; densidade absoluta de 0,99 g/cm³ e densidade relativa de 0,98 g/cm³ (média estipulada entre 0,95-1,05 g/cm³); viscosidade acima de 10.000 c.P. (valor obtido de 11.479 c.P.); espalhabilidade maior observada no produto final quando comparado com a base do produto (devido a adição de agentes que diminuem a viscosidade e permitem uma maior fluidez do gel) e estabilidade considerada adequada. Os testes microbiológicos da base e do produto final demonstraram ausência de contaminação bacteriana e fúngica. Desta forma, o produto desenvolvido demonstrou boas propriedades físico-químicas e reológicas, sendo fundamentais outros testes, como a avaliação sobre a vida útil do produto, além de evidenciar alto potencial cosmetológico, de forma a constituir uma opção terapêutica viável no tratamento da acne, sendo um produto natural na forma de gel-creme, um diferencial da formulação do tipo oil-free.

Palavras-chave: fitoterápicos; natural; pele.

ABSTRACT

Acne is characterized as the most prevalent dermatological pathology in humans, arising from a multiplicity of factors. Herbal medicines can be an alternative for the formulation of natural products that are used in the treatment of this disease. In this sense, propolis stands out, where in medicine it is used for its main anti-inflammatory, antimicrobial and healing actions. Therefore, the aim was to develop an anti-acne gel-cream containing propolis tincture. The propolis tincture was provided by the Pharmacy School of the State University of Paraíba (UEPB), and was subjected to preliminary phytochemical analysis. The cream gel was based on the hydroxyethylcellulose gel (Natrosol®) at 1.7%, in which the other excipients were incorporated with the pharmaceutical input of the propolis tincture at a concentration of 10%. To evaluate the quality, physical-chemical tests were carried out, such as pH determination, absolute and relative density, viscosity, spreadability, microbiological control and preliminary stability tests, such as centrifugation and thermal stress. It was observed that the gel-cream presented acceptable physicochemical characteristics: pH value 5.67, compatible with the skin; absolute density of 0.99 g/cm³ and relative density of 0.98 g/cm³ (stipulated average between 0.95-1.05 g/cm³); viscosity above 10,000 c.P. (obtained value of 11,479 c.P.); greater spreadability observed in the final product when compared to the base of the product (due to the addition of agents that decrease the viscosity and allow a greater fluidity of the gel) and stability considered adequate. The microbiological tests of the base and of the final product demonstrated absence of bacterial and fungal contamination. In this way, the product developed demonstrated good physical-chemical and rheological properties, and other tests are essential, such as the evaluation of the product's useful life, in addition to showing high cosmetological potential, in order to constitute a viable therapeutic option in the treatment of acne, being a natural product in the form of gel-cream, a differential of the oil-free formulation.

Keywords: phytotherapics; natural; skin.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Estrutura da pele	14
Figura 2 -	Principais causas do surgimento da acne.....	16
Figura 3 -	Favo de própolis.....	21
Figura 4 -	Gel-creme de Natrosol® na concentração de 1,7%.....	40
Figura 5 -	Gel-creme de Natrosol® 1,7% com tintura de própolis incorporada.....	43
Figura 6 -	Valores da espalhabilidade da base gel-creme e do produto final incorporado da própolis	45
Figura 7 -	Formulações submetidas à centrifugação.....	47
Figura 8 -	Formulações antes de serem submetidas ao processo de estresse térmico....	49
Figura 9 -	Formulações após serem submetidas ao processo de estresse térmico.....	49
Figura 10 -	Placas contendo meio Ágar Nutriente para análise da presença de bactérias	50
Figura 11 -	Placas contendo meio Ágar Sabouraud Dextrose para examinação da presença de fungos e leveduras	51

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Características da tintura de própolis apresentadas pelo fabricante.....	28
Quadro 2 - Formulação do gel-creme de Natrosol® a 1,7% para 100 g.....	29
Quadro 3 - Componentes da formulação e funções.....	39
Quadro 4 - Prospecção fitoquímica da tintura de própolis.....	41
Quadro 5 - Caracteres organolépticos do gel-creme à base de própolis.....	43

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	OBJETIVOS.....	13
2.1	Objetivo Geral.....	13
2.2	Objetivos Específicos.....	13
3	REFERENCIAL TEÓRICO.....	14
3.1	A estrutura da pele.....	14
3.2	Acne e problemática.....	16
3.3	Produtos naturais no âmbito da Cosmecêutica.....	18
3.4	Propriedades da própolis.....	20
3.5	Forma farmacêutica semissólida: gel-creme.....	23
3.6	Agente gelificante Natrosol®.....	25
3.7	Normas e legislação na manipulação.....	26
4	METODOLOGIA.....	28
4.1	Obtenção da tintura de própolis.....	28
4.2	Desenvolvimento da formulação do gel-creme antiacne.....	29
4.3	Análise fitoquímica preliminar.....	30
4.3.1	Teste para alcaloides.....	30
4.3.1.1	Reação de Bouchardat.....	30
4.3.1.2	Reação de Dragendorff.....	30
4.3.1.3	Reação de Mayer.....	31
4.3.2	Teste para flavonoides.....	31
4.3.2.1	Reação de Shinoda.....	31
4.3.2.2	Reação Oxalo Bórica.....	31
4.3.2.3	Reação com AlCl ₃	31
4.3.3	Teste para taninos e fenólicos totais.....	31
4.3.3.1	Reação com FeCl ₃	31
4.3.3.2	Reação com acetato de chumbo.....	32
4.3.3.3	Reação com gelatina.....	32
4.3.4	Teste para saponinas.....	32
4.3.4.1	Teste de espuma.....	32
4.3.5	Teste para polissacarídeos.....	32

4.3.5.1	Reação com Lugol.....	32
4.4	Análise físico-química do gel-creme antiacne.....	33
4.4.1	Características organolépticas.....	33
4.4.2	Determinação do pH.....	33
4.4.3	Determinação da densidade.....	33
4.4.4	Espalhabilidade.....	34
4.4.5	Reologia.....	35
4.5	Avaliação da estabilidade preliminar das formulações.....	35
4.5.1	Centrifugação.....	35
4.5.2	Estresse térmico.....	36
4.6	Controle Microbiológico.....	36
4.6.1	Preparo da amostra.....	37
4.6.2	Aplicação do método.....	37
4.6.3	Incubação e Leitura dos resultados.....	37
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	39
5.1	Preparação da formulação do gel-creme antiacne.....	39
5.2	Análise Fitoquímica Preliminar.....	40
5.3	Análise físico-química do gel-creme antiacne.....	42
5.3.1	Características organolépticas.....	42
5.3.2	Determinação do pH.....	43
5.3.3	Determinação da densidade.....	44
5.3.4	Espalhabilidade.....	45
5.3.5	Reologia.....	46
5.4	Avaliação da estabilidade preliminar	47
5.4.1	Centrifugação.....	47
5.4.2	Estresse térmico.....	48
5.5	Análise Microbiológica.....	50
6	CONCLUSÃO.....	52
7	REFERÊNCIAS.....	53

1 INTRODUÇÃO

A problemática em torno da acne vulgar, popularmente conhecida como acne, é caracterizada como sendo uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea. Características da acne abrangem desde seborreia, lesões não inflamatórias, lesões inflamatórias, até casos mais graves, como nódulos e cistos, além de cicatrizes em vários níveis (WILLIAMS; DELLAVALLE; GARNER, 2012). O investimento em pesquisas é frequente e visa encontrar determinada ação em produtos de origens naturais, podendo ser favorável obter compostos que proporcionem terapias com menos efeitos adversos e de baixo custo (GONÇALVES, 2014). Portanto, o ponto de partida do trabalho é disponibilizar um produto acessível que tenha funcionalidade e seja avaliado pelo controle de qualidade, de modo que configure como uma opção ao tratamento da acne, voltado para ativos naturais, ainda pouco difundido na dermatologia.

O uso de ativos naturais na arte de curar é uma forma de tratamento de origens muito antigas, tendo como base o acúmulo de informações por sucessivas gerações. Com o passar dos séculos, produtos de origem natural constituíram as bases para tratamento de diferentes doenças (DIAS, 2018). Durante a década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) anunciou que aproximadamente 65% a 80% da população dos países em desenvolvimento utilizavam exclusivamente matérias provenientes da natureza como único recurso nos cuidados básicos de saúde. O uso de princípios ativos provenientes da natureza indica uma oportunidade em potencial, principalmente pela promoção de ação terapêutica nos indivíduos (PAVANELLI; GARCIA, 2013).

Nesse sentido, a própolis classifica-se como uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomas e balsâmicas, de consistência, textura e coloração variada, coletada por uma variedade de abelhas de diversas partes das plantas (FUNARI; FERRO, 2006). A própolis é popularmente usada como um medicamento e está acessível em diversos tipos de formas farmacêuticas como, por exemplo, cápsulas, extratos (hidroalcoólico ou glicólico), enxaguatório bucal, na forma de pó, dentre outras (SOARES, 2006). Também se observa seu uso em cosméticos e até mesmo na indústria alimentícia, na forma de alimentos funcionais (ALENCAR, 2005). Os diversos efeitos citados na literatura demonstram o seu potencial para variados usos e aplicações farmacológicas e confirmam, de um modo geral, a sua eficácia, principalmente como antioxidante, anti-inflamatório e antimicrobiano (PINTO; DO PRADO; DE CARVALHO, 2011).

Segundo Silva (2019), na fitoquímica da própolis destacam-se como metabólitos secundários os flavonoides e os ácidos fenólicos, demonstrando que a mesma contém constituintes bioativos que promovem suas ações terapêuticas, tendo atividades cicatrizante e anti-inflamatória comprovadas cientificamente. Ademais, o delineamento de formulações cosméticas com a utilização de princípios ativos de origem vegetal constitui uma questão também de caráter ecológico, e corrobora assim para uma melhor exploração da biodiversidade brasileira.

Diante disso, o presente trabalho objetivou desenvolver um gel-creme antiacne à base da tintura de própolis e realizar o controle de qualidade do mesmo. O desenvolvimento deste produto é de grande relevância para o mercado cosmético, uma vez que apresenta formulação desenvolvida dentro dos padrões de qualidade como uma nova opção para auxiliar no tratamento da inflamação causada pela acne vulgar. Levando em consideração que o propósito principal do estudo envolve o desenvolvimento do gel-creme e a averiguação do controle de qualidade do mesmo, não foi realizado nenhum teste de verificação da eficácia do produto no controle da acne, nem relacionado à vida de prateleira.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Desenvolvimento e realização do controle de qualidade de um gel-creme de própolis destinado para utilização como adjuvante no tratamento da acne vulgar.

2.2 Objetivos Específicos

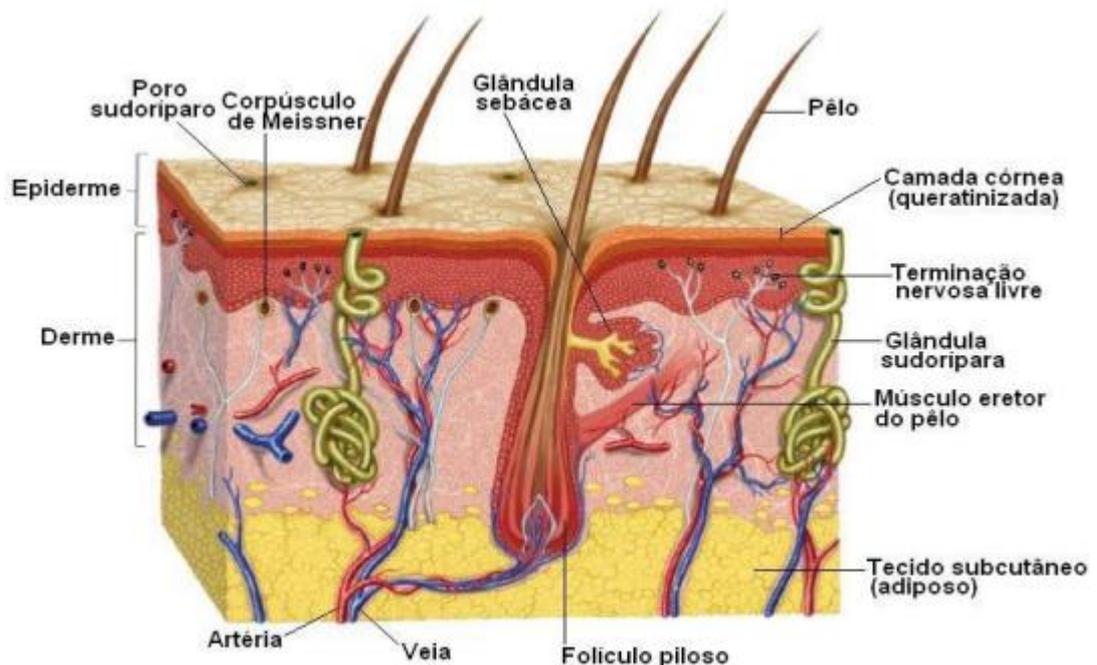
- Executar o *screening* fitoquímico da tintura de própolis;
- Verificar as características organolépticas, testes de pH e densidade, obtendo informações sobre parâmetros físico-químicos do gel-creme antiacne;
- Analisar as propriedades reológicas do produto;
- Realizar o teste de espalhabilidade;
- Desempenhar o controle microbiológico da base do gel-creme antiacne e do produto final;

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A estrutura da pele

A pele configura-se como o mais extenso órgão do corpo humano e constitui uma barreira protetora contra agressões do meio externo, desidratação e atrito. Aproximadamente 70% de sua composição se encontra na forma de água, sendo o restante formado por sais minerais, proteínas, lipídios e glicídios (SANTOS; OLIVEIRA, 2014). É um tecido extremamente dinâmico, capacitado a responder a alterações no ambiente externo e interno, permitindo que várias manifestações do organismo sejam expressas por alterações cutâneas. O controle hemodinâmico, o equilíbrio hidroeletrólítico, a termorregulação, o metabolismo energético, o sistema sensorial e a defesa contra agressões externas procedem da sua viabilidade (DE SOUZA BARBOSA, 2011).

Figura 1 – Estrutura da pele



Fonte: Vilela (2020)

Histologicamente, trata-se de um complexo órgão com múltiplos tipos de células e estruturas, dividindo-se em três camadas: epiderme, derme e tecido subcutâneo (PROKSCH; BRANDNER; JENSEN, 2008). A epiderme é a camada mais externa, constituída por um epitélio estratificado pavimentoso queratinizado e, uma camada interna de tecido conjuntivo.

Logo abaixo, encontra-se a derme, onde são encontrados vasos e nervos. Abaixo da derme encontra-se a hipoderme, servindo de união aos órgãos subjacentes. Os pêlos, unhas e glândulas sudoríparas e sebáceas são estruturas anexas da pele (OVALLE; NAHIRNEY; NETTER, 2008).

Ainda com relação à estrutura da pele, a epiderme, além de não possuir vascularização, se divide em várias camadas, sendo elas: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, e o estrato córneo, onde este último representa a principal barreira a microrganismos e agentes externos (DE SOUZA BARBOSA, 2011). De acordo com Bringel (2011), a segunda camada, a derme, é formada por tecido conjuntivo, compondo-se também por células residentes (macrófagos, fibroblastos, mastócitos, plasmócitos e células adiposas), migratórias (leucócitos), e matriz extracelular (composta por líquido tecidual, glicosaminoglicanas, proteoglicanas, glicoproteínas multiadesivas, e fibras). Por fim, a hipoderme, também conhecida como panículo adiposo, constitui-se de adipócitos separados por leves septos de colágeno com estruturas nervosas, vasculares e linfáticas e por tecido conjuntivo frouxo, sendo responsável pela união da derme com demais tecidos e órgãos, cujas funções englobam reserva energética, isolante térmico e proteção contra danos físicos (DE SOUZA BARBOSA, 2011).

Há três tipos de glândulas que se encontram presentes na pele, a sebácea e sudorípara, onde ambas derivam da epiderme e crescem para o interior da derme, e também a mamária, a qual se desenvolve de modo semelhante (GARTNER; HIATT, 2008). As glândulas sebáceas são responsáveis pela produção e secreção do sebo, que consiste de uma mistura complexa de lipídios, cujas funções englobam fotoproteção, ação antimicrobiana, entrega de antioxidantes solúveis em gordura para a superfície da pele e a atividade anti-inflamatória exercida por lipídios específicos para o equilíbrio homeostático. Além disso, o sebo produzido mantém a umidade da superfície da pele por meio da formação de uma película lipídica (LEE, 2015). Entretanto, embora o sebo forneça proteção, mudanças na sua composição podem vir a se tornar um problema que aumenta a chance da possibilidade de acne (ZOUBOULIS, 2004).

Segundo Scotti e Velasco (2003), quando se trata do âmbito dos cosméticos, a pele está intrinsecamente relacionada à qualidade de vida do indivíduo, abrangendo não somente as relações interpessoais, como também afetando sua autoestima. Diante desse panorama, torna-se fundamental o desenvolvimento de tratamentos cosméticos que ajudem nas medidas reparatórias e profiláticas.

3.2 Acne e problemática

A acne é, provavelmente, a patologia dermatológica mais prevalente em humanos, podendo acometer entre aproximadamente 85 a 100% da população em qualquer fase da vida (FIGUEIREDO, 2011). Também conhecida como acne vulgar, é uma doença inflamatória crônica da unidade pilossebácea, onde apresentam características que incluem seborreia (excesso de produção de óleo), lesões não inflamatórias (comedões abertos e fechados), lesões inflamatórias (pápulas e pústulas), vários níveis de cicatrizes e, em casos graves, nódulos e cistos (WILLIAMS;DELLAVALLE;GARNER, 2012).

A acne se enquadra como a mais comum dentre as doenças de pele. Durante muito tempo a antibioticoterapia tem sido uma forma de tratamento viável, porém, devido às reações adversas causadas pelos medicamentos, acabam tornando o tratamento desconfortável, além de possível diminuição da sensibilidade aos antibióticos (PARK, 2004). Os fatores interligados de caráter patogênico para o surgimento da acne são: hiperprodução sebácea, ceratose do canal folicular, aumento da colonização bacteriana e inflamação dérmica (ABRAHAM, 2008). Além de que, diversos outros fatores também podem contribuir para o seu aparecimento ou agravamento, entre eles destacam-se a hereditariedade, estresse e fricção excessiva da pele (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT, 2008).

Figura 2 – Principais causas do surgimento da acne



Fonte: Labas (2020)

Seguindo o raciocínio da figura 2, a produção do sebo em grande volume está interligada à ação de hormônios andrógenos, sendo, portanto, o ponto de partida da formação da acne. Além do mais, uma possível formação de camada de pele sobre o poro, derivada da queratina, pode fechar a saída dos folículos e acumular mais sebo em seu interior, caracterizando o processo de formação de queratose óstio-folicular, facilitando a proliferação de bactérias. Neste sentido, a principal bactéria envolvida com a formação da acne (*Propionibacterium acnes*), ao se deparar com esse cenário, ganha a unidade folicular e tem sua colonização favorecida, estimulando uma resposta imunológica. A inflamação então se estabelece quando a ruptura do folículo na derme se efetua, espalhando lipídeos (altamente inflamatórios), restos de queratina e de haste dos pelos na derme, induzindo a reação inflamatória. Por fim, os fatores individuais contribuem ao passo que estão relacionados com a produção de anticorpos e resposta imunológica individual (WEBSTER, 2002).

Geralmente atinge regiões do corpo que incluem a face, região anterior e posterior do tórax, onde estimativas mostram que 80% dos adolescentes no seu ciclo vital já manifestaram sintomatologia desta doença (ALLGAYER, 2014). De acordo com o seu grau de acometimento ou evolução clínica, os diferentes tipos de acne podem ser classificados em acne não inflamatória ou comedoniana, entre graus que variam do leve, moderado ou grave (MANFRINATO, 2009).

Apesar dos mecanismos patológicos e etiogênicos da acne não serem totalmente esclarecidos, evidencia-se que a microbiota da pele apresenta um papel fundamental nesse processo (NETO, 2016). A pele humana é composta por uma variedade de gêneros microbianos importantes associados à saúde da pele, incluindo *Staphylococcus*, *Propionibacterium*, *Streptococcus*, *Corynebacterium* e *Malassezia*. Conforme observado, a pele abriga uma população extensa de bactérias devido ser uma barreira de proteção, ficando mais propensa a invasão por patógenos, podendo causar lesões (ALI; ROSENBLUM, 2017).

Em particular, a bactéria anaeróbica Gram-positiva *Propionibacterium acnes* é um dos principais residentes da microbiota normal da pele humana e domina as unidades pilossebáceas. Acredita-se que a respectiva bactéria desempenhe um papel importante na fisiopatologia da doença de pele comum acne vulgar, onde há a percepção de que determinadas cepas estão associadas à saúde da pele, enquanto outras aparecem relacionadas à doença (MCLAUGHLIN, 2019). Este microrganismo estaria associado, portanto, com uma inflamação crônica e desordem dos folículos sebáceos, fomentando o surgimento da acne, de forma bastante exponencial (HOQ; IBRAHIM, 2011).

De modo geral, o tratamento clínico da acne é baseado na tipologia da afecção e no seu grau de acometimento. Portanto, o tratamento envolve medidas higiênicas e profiláticas, abrangendo o uso de medicamentos orais e tópicos, realização de cirurgia, tratamento estético e alternativo (MANFRINATO, 2009). A base das diferentes terapêuticas utilizadas consistem em controlar a hiperqueratose de retenção, diminuir a produção de sebo, reduzir a população bacteriana (principalmente por *Propionibacterium acnes*) e eliminar a inflamação. Tais orientações são úteis ao controlar todo o tipo de acne, evitando as recaídas, minimizando o sofrimento dos doentes e prevenindo as sequelas da doença (RAMOS-E-SILVA, 2006).

Conforme explicitado por Neto (2013), a acne constitui-se como uma condição patológica sem cura definitiva, sendo latente ao profissional de saúde esclarecer ao paciente que os objetivos do tratamento abrangem o controle dos sinais visíveis das lesões e evitar possíveis infecções secundárias, além de prevenir cicatrizes. Nesse contexto, o paciente também deve ter consciência da condição crônica e possíveis recidivas da doença, tais como das situações geradoras de crises, como a própria alimentação, o uso de formulações farmacêuticas oleosas e comedogênicas (obstruindo poros), ao passo que evitá-las favoreça o tratamento.

Considerando-se a multiplicidade dos fatores envolvidos, o tratamento não pode ser estereotipado, sendo imprescindível que o mesmo seja individualizado. Na realidade, o sucesso de uma terapêutica num doente é, por vezes, o fracasso em outro paciente (RAMOS-E-SILVA, 2006). Buscando fomentar o tratamento adequado, o profundo impacto social da doença justifica este contexto, uma vez que o não tratamento da acne condiciona um sofrimento prolongado, podendo perdurar por décadas, ou ainda gerar cicatrizes que podem prolongar por toda a vida (FIGUEIREDO et al., 2011). Por fim, evidencia-se que muitas vezes o farmacêutico será o primeiro e o mais acessível profissional de saúde, sendo de extrema importância que ele seja capaz de resolver um problema de saúde menor ou encaminhar o paciente para atendimento específico, quando necessário (NETO, 2016).

3.3 Produtos naturais no âmbito da Cosmecêutica

Os produtos naturais constituem-se como um grande potencial na preparação de cosméticos e existe um interesse cada vez maior na compreensão dos seus mecanismos de ação para atingir uma determinada estrutura, visando cuidados mais elaborados (BURLANDO, 2010). Esses componentes têm sido bastante empregados, especialmente quando se trata sobre os cuidados com a pele. Tal panorama pode ser esclarecido pelo fato de representarem uma alternativa para os pacientes que após experimentarem os efeitos adversos proporcionados por

outros produtos, enfrentaram muitas frustrações, e perante isso, buscam por produtos seguros e naturais (SOUZA, 2015). Por consequência, esses respectivos produtos de origem natural são alternativas terapêuticas altamente viáveis como recursos para o tratamento clínico da acne vulgar, podendo estar associados à farmacoterapêutica clássica (NETO, 2016).

Os tratamentos tópicos estão indicados nas formas leves a moderadas de acne ou como adjuvantes de terapêuticas sistêmicas, nas formas mais graves. Os cosméticos são exemplos de produtos utilizados como adjuvantes terapêuticos no tratamento da acne vulgar, enfatizando àqueles que atuam na limpeza e controle da oleosidade e que diminuem a irritação provocada pelos medicamentos de uso tópicos ou sistêmicos. No caso do tratamento da acne, os cosméticos devem ser considerados não como agentes terapêuticos, mas como coadjuvantes (FIGUEIREDO, 2011).

Outra classe de produtos que podem agir como adjuvantes terapêuticos são os cosmeceuticos, que contêm o diferencial de possuir compostos bioativos e são empregados para os mais diversos fins, como: prevenindo e atenuando rugas, eliminando manchas de pele e minimizando cicatrizes. Os cosmeceuticos são empregados em procedimentos que visem a melhora da aparência da pele e a manutenção de resultados, uma vez que veiculam substâncias antioxidantes, anti-inflamatórias e vitaminas com ação terapêutica (LIMA, 2017). Em suma, esses produtos representam a interseção entre a indústria cosmética e a indústria farmacêutica, garantindo que os mesmos sejam capazes de modificar a estrutura e a função biológica da pele, pois contêm ingredientes ativos (GONÇALVES, 2016).

Segundo Ruivo (2012), o estudo da natureza e a respectiva introdução dos seus constituintes na forma de extratos ou substâncias ativas, proveniente do oriente e espalhado para o mundo, abrange cada vez mais espaço na indústria de cosméticos na modernidade atual. É possível encontrar na literatura um vasto número de substâncias naturais com propriedades dermatológicas reconhecidas, que podem ser utilizadas nas composições de cosmeceuticos. Ferrari (2007) ressalta que quando esses produtos de origem natural apresentam resultados cientificamente comprovados, o interesse por parte dos consumidores é aumentado, sendo importante destacar a necessidade da realização do controle de qualidade destes produtos, visando garantir a segurança e eficácia dos mesmos.

Ainda nesses termos, inclui-se a fitoterapia, uma prática que utiliza plantas ou substâncias naturais para tratar enfermidades que vem desde os primórdios, sendo uma alternativa que não utiliza substâncias ativas isoladas, preservando a composição original, ainda que de origem vegetal (DIAS, 2018). Nessa ciência, a terapêutica é proveniente de um conhecimento cultural e popular, que fora transmitido ao longo das gerações e vem

apresentando sua eficácia e legitimidade reconhecida pelos estudos científicos, ampliando seu uso de forma segura e eficaz (ARAÚJO et al., 2014). Nesse contexto enquadra-se o uso da própolis de *Apis mellifera* L. (Hymenoptera, Apidae), que é um produto da colmeia elaborado a partir de exsudatos de resinas que as abelhas recolhem de determinadas plantas, sendo sua composição química complexa e relacionada à diversidade vegetal encontrada em torno da colmeia (MENEZES, 2005).

Por fim, o exponencial aumento no uso de ativos de origem natural em formulações cosméticas exemplifica um episódio fundamental voltado para o mercado, uma vez que diante deste cenário econômico favorável, os cosméticos chamados “sustentáveis” são de imprescindível relevância, sendo denominados de inovadores e pioneiros (ISAAC, 2016). Além disso, o desenvolvimento de formulações cosméticas recorrendo-se de princípios ativos de origem natural constitui uma questão também de patamar ecológico, consolidando assim para uma melhor exploração da biodiversidade (SILVA, 2019).

3.4 Propriedades da própolis

Os primeiros relatos da utilização da própolis datam do Egito antigo e da Mesopotâmia, sendo o seu uso considerado muito longo por civilizações como os assírios, gregos, romanos, incas e egípcios. No papiro de Ebers, datado de 1700 a.C., fora relatado seu emprego para o embalsamamento dos mortos no processo de mumificação (PEREIRA; SEIXAS; AQUINO NETO, 2002). Etimologicamente, a palavra Própolis é derivada de origem grega, onde “*pro*” significa “em defesa de” e *polis*, “a cidade”; ou seja, “em defesa da cidade”, neste caso, da colmeia. Trata-se de uma mistura complexa de substâncias resinosas, gomas e balsâmicas, com composição diversa, de densidade viscosa, odor agradável, sabor amargo e que apresenta coloração variada, podendo apresentar-se desde o pardo escuro ao vermelho (FRANCO; BUENO, 1999).

A própolis é coletada por abelhas de diversas partes das plantas, como exemplo os botões florais, brotos e exsudatos resinosos. As abelhas ainda incrementam com secreções salivares, cera e pólen, fato que explica a variação em sua coloração, textura e consistência (FUNARI; FERRO, 2006). Geralmente, a própolis é composta de 50% de resina e bálsamo, 30% de cera, 10% de óleos essenciais e aromáticos, 5% de pólen e 5% de várias outras substâncias (LOPES, 2017).

Figura 3 – Favo de própolis



Fonte: Loterio (2020)

Sua composição química é variada, sendo que já foram identificados e/ou caracterizados mais de 200 constituintes químicos, podendo-se destacar: ácidos graxos e fenólicos, ésteres, ésteres fenólicos, flavonoides (flavonas, flavononas, flavonóis, di-hidroflavonóis, etc.), terpenos, esteroides, aldeídos e ácidos aromáticos, sesquiterpenos e naftaleno (BURDOCK, 1998). Com relação aos compostos fenólicos presentes na própolis, evidenciam-se os flavonoides e os ácidos fenólicos. A ingestão desses flavonoides interfere em diversos processos fisiológicos, auxiliando na absorção e na ação de vitaminas, atuando nos processos de cicatrização, como antioxidantes, além de apresentarem atividade antimicrobiana (MENEZES, 2005).

A própolis nas versões de extratos etanólicos, hidroalcoólicos e aquosos têm sido bastante utilizados e relatados em diversas situações, sejam como agentes bactericidas, antivirais, fungicidas, anti-inflamatórios, antiparasitários, antitripanossomas, imunoestimulantes, hepatoprotetores, antioxidantes, cicatrizantes, anestésicos e anticancerígenos (MARCUCCI, 2001). Mesmo sendo amplamente utilizada e difundida na medicina popular, durante vários anos a própolis foi considerada um subproduto das abelhas. Entretanto, o interesse no âmbito de aprofundamento nas pesquisas de todo o mundo vem sendo despertado pelas suas inúmeras propriedades terapêuticas (FUNARI; FERRO, 2006).

De acordo com suas capacidades, a própolis é utilizada de forma ampla na dermatologia para determinados processos, tais como cicatrização, regeneração de tecidos, tratamento de queimaduras, neurodermites, eczemas, úlceras externas e pruridos. Ela possui ação cicatrizante comprovada em escaras de decúbito, sendo empregada em grande escala na medicina popular e em cosméticos (FRANCO; BUENO, 1999). Nesse ponto, o uso de produtos naturais em dermatologia está tomando uma proporção cada vez mais comum devido ao aumento da

resistência de bactérias aos antibióticos sintéticos. Logo, os princípios ativos naturais tornam-se nova opção como antissépticos e antimicrobianos (WECKESSER, 2015).

No âmbito que diz respeito à etnofarmacologia, a própolis consagra-se como um dos poucos "remédios naturais" que vêm sendo utilizados por um longo período de tempo, em concomitância por diferentes civilizações (CASTALDO; CAPASSO, 2002). Uma melhor exploração do conhecimento de suas propriedades visa, além de fomentar a pesquisa e o respectivo desenvolvimento de novas drogas, a agregação de valor econômico à própolis bruta, com o intuito de gerar uma fonte econômica de exploração agrícola e extrativismo autossustentável (MENEZES, 2005). Portanto, a investigação da constituição química da própolis torna-se essencial para a associação entre os compostos bioativos nela presentes com as respectivas propriedades farmacológicas (DE MOURA OLIVEIRA, 2013).

De certo modo, a propriedade da própolis em inibir o crescimento de microrganismos é a atividade farmacológica mais popularmente conhecida e comprovada cientificamente (MENEZES, 2005). Segundo a literatura, dados publicados de estudos *in vitro* documentaram a grande atividade antimicrobiana do extrato de própolis em diversas concentrações (10%, 5%, 2,5%, 1,25% e 0,625%) frente ao *Propionibacterium acnes*. Tal ação antimicrobiana pode estar correlacionada com os constituintes químicos da própolis, principalmente as flavonas e derivados do ácido p-cumarínico. Com relação aos flavonoides presentes na própolis, a atividade antimicrobiana está relacionada diretamente à sua estrutura molecular, e, de acordo com esse nível estrutural, caracteriza-se o referente potencial contra o crescimento bacteriano (TAGURI; TANAKA; KOUNO, 2004). Por fim, verificou-se que assim como o extrato, a tintura de própolis também apresentou atividade antibacteriana frente à *Propionibacterium acnes*. A tintura de própolis teve ação em várias concentrações, sendo a concentração inibitória mínima de 0,625% (BARBOSA et al., 2014.)

Variados trabalhos demonstram que a atividade antibacteriana da própolis é mais eficaz sobre bactérias Gram-positivas, independentemente do local de coleta da resina (MARCUCCI, 2001). A menor sensibilidade das Gram-negativas deve-se possivelmente às diferenças na constituição química da parede celular destas bactérias. Uma vez que na parede celular dos gêneros Gram-negativos a quantidade de peptidoglicana se encontra numa fração menor quando comparado ao que ocorre nas bactérias Gram-positivas, o conteúdo lipídico e a complexidade química da parede celular das bactérias Gram-negativas são consideravelmente maiores que nas Gram-positivas (PINTO, 2001).

Há no mercado diversas alternativas de produtos farmacêuticos magistrais e industrializados disponíveis para o tratamento da acne, podendo-se citar elementos com

atividade antibacteriana documentada (em específico à *Propionibacterium acnes*), como o extrato de própolis e *Melaleuca alternifolia* (WECKESSER, 2015). Conforme resultados encontrados por Neto (2016), em suma, podem-se perceber que formulações contendo própolis e óleo de *Melaleuca alternifolia* demonstraram ser bastante úteis no tratamento da acne, pois apresentam comprovada atividade antimicrobiana e atividades complementares vantajosas, além de demonstrarem um potencial menos irritativo à pele, podendo ser incorporados a diversas formas farmacêuticas como sabonetes e géis para uso noturno.

Barbosa et al. (2014) elucidou que a própolis possui atividades cicatrizante e anti-inflamatória documentadas, tendo assim bastante interesse no curso do tratamento da acne. Sendo assim, a partir desses respectivos dados, sugere-se a elaboração de formulações cosméticas que sejam menos agressivas, mas que proporcionem uma eficácia equivalente dos fármacos frequentemente utilizados para acne.

3.5 Forma farmacêutica semissólida: gel-creme

A incorporação de extratos vegetais em bases com finalidade cosmética é uma prática bastante difundida, sendo de suma importância a escolha adequada da base à qual os princípios ativos de uso tópico serão incorporados, visando a estabilidade e absorção dos respectivos insumos ativos e, como resultado, gerar a obtenção de seus efeitos farmacoterapêuticos esperados. No âmbito industrial, existem diversas formas farmacêuticas para serem incorporados os extratos, destacando-se as formas farmacêuticas tópicas, a exemplo de géis e cremes, que são bastante utilizadas popularmente, possuindo uma boa adaptabilidade pelos consumidores por apresentarem características sensoriais agradáveis, além de possibilitarem uma boa permeação cutânea de ativos (BUHLER; FERREIRA, 2008).

As formulações empregadas em tratamentos tópicos são preparações semissólidas destinadas a serem aplicadas sobre a pele e/ou em mucosas com ação local ou penetração percutânea de princípios ativos. Tais formulações apresentam uma diversidade de formas farmacêuticas, onde destacam-se como as mais utilizadas: pomadas, cremes, pastas, emplastos e géis (FREITAS, 2005). Todavia, avaliando-se a constante busca por novas alternativas cosméticas, fato que fomenta a competitividade no mercado, uma explorável opção é a utilização de gel-creme, que consiste em uma forma cosmética classificada como emulsão formada por uma elevada porcentagem de fase aquosa e baixa quantidade de conteúdo oleoso (CHORILLI; CAVALLINI, 2006). Esses géis-creme apresentam ação local ou penetração

percutânea de medicamentos, além de possuir ação emoliente e protetora (ANTONIO MECO, 2007).

A formulação do gel-creme caracteriza-se como uma emulsão que apresenta sua fase aquosa gelificada pelos mesmos agentes usados na formação de um hidrogel, como Carbopol[®] e Natrosol[®] (MARTINI, 2005). Essa forma farmacêutica tem ganhado um grande espaço nas farmácias magistrais, justamente por ter obtido força e aceitação no mercado brasileiro através da demanda elevada para desenvolvimento de formulações do tipo “oil-free”, promovida por sua menor quantidade de óleo e apresentando aspecto de creme (LARENTES, 2009). Sua respectiva constituição abrange basicamente de uma base de gel, emulsificantes, substâncias oleosas ou silicones, ganhando um aspecto leitoso ou cremoso (OLIVEIRA, 2016).

Com relação à sua forma galênica, o gel-creme apresenta maior consistência em relação às emulsões originais pelo fato da fase interna da emulsão estar estabilizada através da gelificação da fase aquosa (gel), estabilizando a gotícula da formulação (SCHMIDTS et al, 2009). Já do ponto de vista dermocosmético, a formulação gel-creme destaca o grau de evanescência da emulsão original, desde que não contenha em sua fase oleosa uma alta concentração de substâncias graxas de alta oclusão (FERNANDEZ, 2005).

Dentro desse contexto, a própolis é uma substância que necessita ser veiculada em uma formulação farmacêutica adequada, para que a mesma possa ser administrada de forma fácil e segura, colaborando com sua resposta terapêutica. Entretanto, o desenvolvimento e a elaboração apropriada de uma forma farmacêutica requerem não somente a consideração das características físicas, químicas e biológicas de todos os princípios ativos e de todas as matérias-primas empregadas na elaboração do produto, levando em consideração também a anatomia fisiológica do local de administração e a sua respectiva absorção (ANSEL;POPOVICH; ALEN JR, 2000).

De modo paralelo à eficácia e segurança de um medicamento, avalia-se a sua capacidade em manter, ao longo do prazo de validade, a dosagem terapêutica inalterada, sem que ocorra um aumento significativo da toxicidade e formação de possíveis produtos de degradação. Portanto, visando a obtenção de produtos que mantenham suas propriedades originais dentro do prazo de validade estabelecido, são realizados previamente testes e ensaios na forma farmacêutica correspondente com o intuito de obter informações sobre a estabilidade do princípio ativo na formulação, visando definir seu período máximo de armazenamento sem consequente prejuízo (ANVISA, 2004).

Por fim, não resta questionamento que a liberação do princípio ativo da formulação tópica pode efetivamente ser influenciada pelo veículo utilizado e, para assegurar a máxima atividade do medicamento na pele, uma formulação tópica deve ser apropriada (GEORGETTI

et al., 2008). O presente trabalho consolidou-se em avaliar a capacidade de incorporação e a estabilidade física de uma base denominada gel cremoso, inscrita no Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira, apresentando característica não oleosa, frente à incorporação de uma tintura de própolis a 10% (p/p) para uso tópico (BRASIL, 2005).

3.6 Agente gelificante Natrosol®

A escolha dos componentes da formulação cosmética é de extrema importância, pois além de influenciar na estabilidade e no sensorial da mesma pode ainda propiciar, ou não, a penetração da substância ativa na pele (LEONARDI, 2008). Além de vários benefícios observados na forma farmacêutica gel, a formulação apresenta menor grau de intoxicação com possibilidade de aplicação em diversos locais (LOPES, 2006).

O Natrosol® é utilizado como um modificador de viscosidade e de reologia, colóide protetor, agente de retenção de água, estabilizador e agente de suspensão, especialmente em aplicações em que um material não-iônico é desejado, sendo utilizado como um espessante não-iônico (GOTTSCHALCK; MCEWEN, 2004). Devido ao respectivo caráter não-iônico, o Natrosol® é a base de celulose de maior interesse para a veiculação de ativos em dermatologia. Toleram bem pH ácido, sendo indicado para a incorporação de ativos que levam a um abaixamento do pH final da formulação. Embora bem tolerados, pHs extremos, podem causar alterações na viscosidade (FERREIRA, 2000).

O respectivo composto possui grupos hidroxietila ligados à cadeia de celulose, encontrando-se também disponível em diferentes graus de viscosidade. Hidroxietilcelulose tem a vantagem de ser solúvel tanto na água quente quanto na água fria, não formando gel sob aquecimento (AULTON, 2005). Apresenta a desvantagem de desenvolver maior risco de contaminação microbiana e sua concentração usual se dar em torno de 1,0 à 3,0%, de acordo com critérios da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2012).

Os géis de Natrosol®, assim como os géis de Carbopol® e de HPMC, estão inseridos nessa classificação de fluidos não-newtonianos do tipo pseudoplástico, isto é, apresenta uma alteração dependente do tempo em sua viscosidade (QUEIROZ, 2008). Se faz necessário verificar parâmetros físico-químicos das formulações semissólidas (características organolépticas, pH, viscosidade, espalhabilidade), onde o estudo da velocidade de liberação do fármaco dessas preparações também é de suma importância para promover o controle de qualidade das formulações (DE SANTIS, 2008).

O gel Natrosol® figura como o veículo mais utilizado na manipulação de produtos dermatológicos e cosméticos de uso facial, e até mesmo para o corpo, devido as suas características de toque seco e bom espalhamento, sendo estas consideradas essenciais para manipular ativos para tratamento de acne ou melasma. Os géis de Natrosol® tendem a apresentar característica fluida ou mais concentrada, a depender do objetivo da formulação. Com efeito, podem ser utilizados para produção de gel-creme ou com antioxidante, como o metabissulfito. O gel mais consistente dessa substância é um veículo ideal para incorporar princípios ativos estáveis na faixa de pH entre 2 e 12 e substâncias muito tensoativas ou facilmente oxidáveis (VALENTINI; CASALE, 2017).

Os estudos de estabilidade devem ser realizados antes de disponibilizar os produtos aos consumidores, caracterizando-se como requisito fundamental à qualidade e à segurança dos mesmos. Produtos disponíveis ao consumo e que apresentem problemas de estabilidade físico-química e/ou microbiológica, além de desobedecer aos requisitos técnicos de qualidade, podem colocar em risco a saúde do consumidor e configurar infração sanitária. Pelo perfil de estabilidade de um produto, é possível avaliar seu desempenho, segurança e eficácia, além da sua aceitação pelo consumidor (BRASIL, 2004).

3.7 Normas e legislação na manipulação

A farmácia de manipulação, popularmente conhecida como magistral, é o estabelecimento de saúde onde os medicamentos são preparados de forma individualizada, por farmacêuticos e auxiliares, de acordo com a solicitação de um cliente portador de uma receita médica, veterinária ou odontológica. Os laboratórios das farmácias de manipulação estão aptos para a preparação de diversas fórmulas, que podem variar desde florais de Bach até anticonvulsivantes e hormônios (BORGES; RIBEIRO, 2007). A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com o objetivo de garantir a qualidade e segurança dos medicamentos manipulados, tem propriedade para regulamentar o funcionamento das farmácias magistrais (DELGADO, 2012).

Segundo a Resolução RDC nº 67/2007, a qual fixa os requisitos mínimos para manipulação de medicamentos, discorre sobre questões relacionadas às instalações, equipamentos, recursos humanos, aquisição e controle de qualidade da matéria-prima. Também são abordadas as exigências para armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das formulações e, de modo importante, a atenção farmacêutica aos usuários. No mais, essa RDC abrange também várias estratégias de

minimização de riscos ocupacionais inerentes a todos os funcionários diretamente envolvidos na manipulação de substâncias e produtos de alto risco, exigindo a adequação da empresa às normas regulamentadoras de saúde do trabalho (BRASIL, 2007).

O Controle de Qualidade (CQ) de medicamentos contendo ativos é exigido por lei, segundo a mesma Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 67, que também trata sobre os requisitos mínimos. Essa resolução determina a realização de inúmeras análises tanto da matéria prima, quanto do produto final (BRASIL, 2007). Tais análises podem variar de acordo com a forma farmacêutica, sendo realizado na maioria os seguintes testes: características organolépticas; solubilidade; pH; peso; volume; ponto de fusão; densidade; avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor; peso médio; desintegração; grau ou teor alcoólico; viscosidade; teor do princípio ativo; dissolução e pureza microbiológica (BONFILIO, 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 Obtenção da tintura de própolis

O material usado foi cedido da Farmácia Escola da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) de Campina Grande, Campus I, com as devidas condições de qualidade especificadas, sendo realizada uma avaliação, seguindo as especificações do fabricante quanto aspectos físicos e químicos.

A tintura de própolis foi produzida pela empresa All Chemistry, cujas características apresentadas no laudo do fabricante estão dispostas na Tabela 1 a seguir.

Quadro 1 – Características da tintura de própolis apresentadas pelo fabricante

Ensaio e Especificações	Resultado	Referência	Laboratório
Armazenamento Manter o produto em local fresco e arejado, protegido de umidade e calor	De acordo	Fabricante	Fabricante
Aspecto Líquido de baixa viscosidade	De acordo	Fabricante	Fabricante
Cor Castanho amarelado a Castanho	De acordo	Fabricante	Fabricante
Densidade (20°C +/- 4°C) Entre 0,75 g/mL e 1,05 g/mL	0,896 g/mL	Fabricante	Fabricante
Odor Característico	De acordo	Fabricante	Fabricante
pH (20°C +/- 4°C) Entre 3 e 7	5,4	Fabricante	Fabricante
Solubilidade Solúvel em bases aquosas	De acordo	Fabricante	Fabricante
Teor de álcool Entre 40° e 80°	68°	Fabricante	Fabricante

Fonte: Adaptado do fabricante All Chemistry - Produtos Naturais e Farmacêuticos

O fabricante, por sua vez, esboça ainda algumas informações adicionais, indispensáveis para a caracterização do produto em desenvolvimento, assim como para análise da própria tintura utilizada, são elas:

- Parte utilizada: Resina;

- Relação Matéria-prima/vegetal: derivado vegetal equivale a 20%;
- Processo de produção: Maceração;
- Solvente de extração: álcool de cereais/água;
- Pode ocorrer turbidez e precipitação sem alterar as características do produto. Neste caso, homogeneizar o produto antes do uso.
- Pode haver alteração de cor por se tratar de um produto natural.

Inicialmente, avaliou-se a qualidade e a conformidade das características da mesma, quanto às suas análises organolépticas e *screening* fitoquímico. Em seguida, desenvolveu-se a respectiva formulação para gel-creme antiacne de uso tópico.

4.2 Desenvolvimento da formulação do gel-creme antiacne

A formulação contemplada neste trabalho abrange a elaboração do gel-creme de Natrosol[®], baseado no Guia Prático da Farmácia Magistral disponibilizado na Farmácia Escola da UEPB, onde foram realizados alguns testes previamente com outras concentrações (1,5%, 1,7% e 2,0%), sendo escolhida a de 1,7% por apresentar melhor característica de toque seco e bom espalhamento. Além disso, julgou-se necessária a adição de um excipiente para aprimoramento do produto, elegendo o uso do silicone na concentração de 1%, que proporcionou uma melhora no aspecto sensorial da fórmula.

As proporções dos componentes presentes na formulação e suas respectivas quantidades estão especificadas para 100 g na tabela 2 a seguir.

Quadro 2 – Formulação do gel-creme de Natrosol a 1,7% para 100 g

Componente	%	Quantidade
Natrosol	1,7	1,7 g
Propilenoglicol	5	5 MI
Silicone	1	1 MI
Metilparabeno	0,2	0,2 g
EDTA	0,1	0,1 g
Tintura de Própolis	10	10 MI

Água Purificada	qsp 100%	82 MI
-----------------	----------	-------

Fonte: Elaborada pelo autor. 2020.

A concentração utilizada da tintura de própolis foi de 10% com relação a todo seu potencial biológico, atribuindo-se a um sinergismo que ocorre entre os constituintes presentes na sua constituição como os compostos flavonoides, ácidos fenólicos e seus ésteres (PETER et al., 2017).

4.3 Análise Fitoquímica Preliminar

As análises fitoquímicas foram realizadas no Laboratório de Fitoquímica (LAFIT) da Universidade Estadual da Paraíba, Campus I. Estas, por sua vez, se baseiam na detecção das principais classes de metabólitos secundários presentes na tintura de própolis utilizada no desenvolvimento deste estudo.

4.3.1 *Teste para alcaloides*

Para a realização dos testes e consequente averiguação da constatação desse metabólito secundário, utilizou-se uma solução mãe constituída de 75 mg do resquício rotoevaporado da tintura de própolis, isto é, do material obtido após o processo de rotoevaporação proporcionado a tintura mãe, sendo dissolvidos em 15 mL de solução ácida de HCl a 5%. Utilizou-se o ultrassom para dissolver totalmente, sendo a solução filtrada posteriormente com funil e papel filtro.

4.3.1.1 *Reação de Bouchardat*

Transferir para um tubo de ensaio 5 mL da solução mãe e acrescentar 3 gotas do reagente de Bouchardat (formado por iodo - iodeto de potássio). Em caso de positividade, a solução apresenta um precipitado de cor amarronzada.

4.3.1.2 *Reação de Dragendorff*

Transferiu-se 5 mL da solução mãe para um tubo de ensaio e foram adicionadas 3 gotas dos reativos de Dragendorff. Uma reação positiva é indicada pela formação de um precipitado vermelho para marrom.

4.3.1.3 Reação de Mayer

Colocou-se 5 mL da solução mãe em um tubo de ensaio e acrescentou-se 3 gotas dos reativos de Mayer. A positividade é evidenciada pela formação de um precipitado de cor branca.

4.3.2 Teste para flavonoides

Utilizou-se uma solução mãe, contendo 120 mg do resquício rotoevaporado da tintura de própolis, dissolvendo-se em 24 mL de metanol, utilizando-se o aparelho de ultrassom para ajudar na dissolução.

4.3.2.1 Reação de Shinoda

Foram utilizados 10 mL da solução mãe com metanol e adicionado 5 gotas de HCl concentrado, com o auxílio de uma capela, transferidos para um tubo de ensaio. A mudança de cor para rosa-alaranjado ou vermelho indica a presença de flavonoides.

4.3.2.2 Reação Oxalo Bórica

Foi utilizado 10 mL da solução mãe a base de metanol e acrescentou-se, no mesmo tubo de ensaio, ácido bórico e ácido oxálico. Posteriormente, delimitou-se um tempo para que ocorresse a formação ou não da complexação dos compostos e analisou-se a solução com o auxílio da luz UV. A presença de fluorescência amarelo ou verde indica positividade (TOMITA, 2014).

4.3.2.3 Reação com $AlCl_3$

Transferiu-se 5 mL da solução mãe a base de metanol para um tubo de ensaio. Logo em seguida, adicionou-se gotas de $AlCl_3$ ao mesmo tubo. Esperou-se a formação ou não do complexo e observou-se a fluorescência em luz UV, sendo positivo em casos de constatação de fluorescência.

4.3.3 Teste para taninos e fenólicos totais

Preparou-se uma solução mãe contendo 140 mg do material restante da rotoevaporação da tintura de própolis, dissolvido em 28 mL de água destilada. Utilizou-se o ultrassom para ajudar na total dissolução e filtrou-se posteriormente.

4.3.3.1 Reação com $FeCl_3$

Transferiu-se para um tubo de ensaio a solução mãe no volume de 5 mL, sendo adicionadas 2 gotas de solução alcoólica de cloreto férrico a 1%. Caso o resultado da reação seja positiva, irá haver a mudança na coloração ou a formação de precipitado, a variar de acordo com o tipo

presente na amostra, onde azul são taninos pirogálicos (hidrolisáveis) e verde indica taninos catéquicos ou condensados (COSTA, 2010).

4.3.3.2 Reação com acetato de chumbo

Colocou-se 10 mL da solução mãe em um tubo de ensaio, no qual foram adicionados 2 mL de ácido acético 10% e 5 mL de acetato de chumbo a 10%. Quando se visualiza um precipitado, indica que a reação é positiva.

4.3.3.3 Reação com gelatina

Para a realização deste teste, utilizou-se 10 mL da solução mãe em um tubo de ensaio e acrescentou-se 3 gotas de solução de gelatina cuja concentração era a 2,5%. Quando há formação de precipitado a reação é positiva.

4.3.4 Teste para saponinas

Para a execução do teste, utilizou-se ainda a solução mãe à base de água destilada (140 mg do resquício da rotoevaporação da tintura de própolis e 28 mL de água destilada para dissolução).

4.3.4.1 Teste de espuma

Deste modo, acrescentou-se em um tubo de ensaio 5 mL da solução mãe e 15 mL de água destilada e proporcionou-se agitação vigorosa durante 2 minutos. Logo em seguida, deixar em repouso por 30 minutos e verificar a formação e permanência de um anel de espuma. Se a espuma se desmanchar facilmente, a reação é negativa.

4.3.5 Teste para polissacarídeos

Ainda se utilizando da solução mãe à base de água destilada (140 mg do resquício da rotoevaporação da tintura de própolis e 28 mL de água destilada para dissolução), prosseguiu-se com a realização do teste.

4.3.5.1 Reação com Lugol

Transferiu-se 5 mL da solução mãe para um tubo de ensaio e em seguida acrescentou-se 5 gotas de lugol. A positividade da reação é observada pelo aparecimento da coloração azul.

4.4 Análise físico-química do gel-creme antiacne

Após todo o processo de manipulação, alíquotas do produto final foram analisadas quanto às características organolépticas identificando qualquer instabilidade, alteração da cor ou separação de fases (CORDEIRO, 2013). Foram realizados também estudos com caráter quanti-qualitativo descritivo e experimental, sejam eles de natureza sensorial, aspecto, pH e viscosidade (VIEIRA; MOREIRA; FRIZZO, 2017).

4.4.1 Características organolépticas

As características organolépticas foram avaliadas para a comprovação da qualidade do produto e da matéria-prima utilizada, tanto quanto às suas características organolépticas quanto físico-químicas, de modo a garantir a identidade do produto final comparados com as especificações do fabricante. As amostras, portanto, foram analisadas quanto a parâmetros específicos, como aspecto (límpido/turvo/viscoso/oleoso/transparente/homogêneo/heterogêneo), odor (característico/inodoro), cor e sabor (suave/forte/amargo/adstringente/adocicado/não se aplica).

4.4.2 Determinação do pH

Para a medida do pH foi utilizado o método potenciométrico, valendo-se de um pHmetro digital (Medidor de pH para Álcool – mPA-210A - UPBrasil), contendo eletrodo de vidro e sensor de temperatura. O mesmo foi devidamente calibrado com soluções determinadas pelo próprio equipamento, com pH 4,0 e 7,0, à temperatura de $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$ (NEVES et al., 2018). Preparou-se a amostra diluindo-se 1g da formulação em 10mL de água destilada, obtendo-se uma solução à concentração de 10%. Em seguida essa solução foi levada ao pHmetro, de forma que se obteve o pH característico da formulação (ANVISA, 2004). Todo o processo foi realizado em triplicata, de forma que o eletrodo fosse devidamente introduzido no interior das amostras (BRASIL, 2008).

4.4.3 Determinação da densidade

Densidade é o valor da relação entre a massa e o volume, cujo princípio baseia-se na razão entre a massa e o volume de uma dada amostra (BRASIL, 2008). Para tal análise, foi calculado o valor da densidade relativa ao pesar uma seringa de 5 mL de volume, à priori com

água destilada e logo após com o gel-creme antiacne, temperatura ambiente a 20°C. Com esses resultados, calculou-se a massa da água e do produto.

Calculou-se, portanto, a densidade relativa do gel-creme, de acordo com as massas da água destilada e do produto averiguadas. Verificou-se também a densidade absoluta, por apresentar um valor fixo para o volume da amostra. O procedimento foi realizado em triplicada e calculou-se as médias para a formulação final dos resultados (BRASIL, 2008). Quanto à densidade, utilizou-se das equações abaixo para sua obtenção:

$$\text{Massa da água} = (\text{Seringa com água} - \text{Seringa vazia}) \quad \text{Eq. 1}$$

$$\text{Massa do gel acneico} = (\text{Seringa com amostra} - \text{Seringa vazia}) \quad \text{Eq. 2}$$

$$\text{Densidade relativa} = \frac{(\text{Massa do gel acneico})}{(\text{Massa da água})} \quad \text{Eq. 3}$$

$$\text{Densidade absoluta} = \frac{(\text{Massa do gel acneico})}{(\text{Volume da seringa})} \quad \text{Eq. 4}$$

4.4.4 Espalhabilidade

Assim como a viscosidade, a determinação da espalhabilidade serve para avaliar alterações nas características reológicas da formulação durante o estudo. No caso de semissólidos de uso tópico, a quantificação deste parâmetro é importante para acompanhar modificações na capacidade que a formulação tem de se espalhar ou abranger determinada área, o que pode facilitar ou dificultar sua aplicação (BUGNOTTO, 2016).

Para a determinação da espalhabilidade foi utilizada a técnica proposta por Knorst (1991), que utiliza placas de vidro sobre uma escala de papel milimetrado para determinar a superfície que a amostra abrange através da medição dos diâmetros perpendiculares, com posterior cálculo da área obtida em mm² (ACIOLE, 2019).

Foram utilizadas 10 placas de vidro, onde à priori, elas foram devidamente pesadas. Um grama da amostra foi depositado no espaço central da placa, após isso uma placa de vidro de massa conhecida (placa 1) foi posicionada sobre a amostra. Após um minuto foi realizada a leitura dos diâmetros abrangidos pela amostra em posição horizontal, com auxílio do papel milimetrado e depois calculada a espalhabilidade. Este procedimento foi repetido acrescentando-se sucessivamente os pesos das 9 placas restantes. O procedimento foi realizado em triplicata.

A espalhabilidade das amostras foi determinada em função do peso adicionado, de acordo com a equação abaixo (BORGHETTI; KNORST, 2006).

$$E_i = D^2 \times \pi / 4$$

Onde:

E_i : Espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado (mm^2);

D : Diâmetro médio em milímetro (mm).

4.4.5 Reologia

O teste foi executado utilizando-se o aparelho viscosímetro do Laboratório de Desenvolvimento e Ensaio de Medicamentos (LABDEM), localizado na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I, na cidade de Campina Grande - Paraíba. A viscosidade das amostras foi determinada através do viscosímetro rotativo da marca Gehaka, modelo One R Viscosímetro, do tipo Brookfield, utilizando o spindle L7 com diferentes rotações para verificar quais condições melhor se adequavam à realização da medida e como tal propriedade comportava-se a essas variações (MONTEIRO; SANTOS, 2019), sendo escolhida a rotação de 100 RPM, à temperatura de 37°C.

Para a execução do método, à priori, nivelou-se o aparelho de acordo com a vidraria utilizada, no caso um tubo de vidro, onde logo após o spindle foi mergulhado na amostra, cujo volume era de 120g, de modo que a mesma alcançasse a marca (sulco) da haste do fuso do spindle. Posteriormente, efetuou-se a leitura em cerca de um minuto do funcionamento do viscosímetro. Para esse tipo de estudo no gel-creme antiacne com o ativo, utilizou-se apenas as condições citadas devido a limitação do equipamento, sendo o resultado expresso em c.P., realizado em triplicata. A leitura pontual da viscosidade aparente serviu como parâmetro adicional para avaliar alterações físicas nas formulações sob estudo (BUGNOTTO, 2016).

4.5 Avaliação da estabilidade preliminar das formulações

4.5.1 Centrifugação

Para a realização do referente teste, utilizou-se a centrífuga do Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), localizado na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I, Campina Grande - Paraíba. A centrífuga é do modelo Mikro 220 R, da marca Hettich.

O teste de 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 *caking*, coalescência entre outras (ANVISA, 2004).

Para realização da metodologia, seguiu-se a linha de raciocínio apresentada por Cordeiro (2013). Para a execução, pesou-se 1g das determinadas formulações, isto é, aplicado tanto o gel-creme base como ao produto final incorporado do insumo ativo, e em seguida levou-se à centrífuga para realização do teste. Na centrifugação, tais amostras de géis foram submetidas a ciclos de 1000, 2500 e 3500 RPM (rotações por minuto) durante 15 minutos em cada rotação à temperatura ambiente.

4.5.2 Estresse térmico

O teste é uma condição na qual o produto é submetido, ocasional ou intencionalmente, a mudanças significativas de temperatura, podendo sofrer alterações (ANVISA, 2004). Para efetuar o procedimento, utilizou-se do aparelho de banho Maria digital, com modelo SP-12/100ED e marca Splabor. O aparelho também se encontra disponível no Laboratório de Desenvolvimento e Caracterização de Produtos Farmacêuticos (LDCPF), localizado na Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), Campus I, Campina Grande - Paraíba, onde também foi realizado o teste.

O procedimento adotado também foi de acordo com Cordeiro (2013). Pesou-se 5g de ambas as formulações (gel-creme base e produto final), com auxílio de um béquer, onde o mesmo foi posteriormente submetido a aquecimento em banho-Maria nas temperaturas de 40, 50, 60, 70 e 80° C, com um tempo determinado de trinta minutos para cada faixa de temperatura. A cada respectiva faixa, eram avaliadas as mudanças decorrentes no aspecto físico das amostras.

4.6 Controle Microbiológico

Os testes foram realizados no Laboratório de Microbiologia e Controle de Qualidade da Farmácia Escola, localizado na cidade de Campina Grande, na UEPB (Campus I), sob as condições preconizadas de biossegurança. Para a análise microbiológica, foi realizado o teste por método de contagem em placa em profundidade (BRASIL, 2010).

4.6.1 Preparo da amostra

Obteve-se o conjunto de amostras baseando-se na diluição de 1g da base do gel de Natrosol® em 9 mL de solução salina, com a finalidade de adquirir um grupo de soluções diluídas, cujas concentrações variam de 10^{-1} a 10^{-4} . O mesmo procedimento foi aplicado para análise do produto final. Posteriormente, cada respectiva amostra diluída foi difundida em placas de Petri, de material plástico e estéril, cor transparente, sendo então submetidas ao uso de estufas, nas quais as condições requeridas são devidamente controladas.

4.6.2 Aplicação do método

Para a concretização do controle microbiológico, utilizou-se o método de Pour-plate, descrita por Almeida (2018). O Pour-plate se fundamenta na inoculação do ágar com a amostra antes da sua solidificação, isto é, o meio de cultura líquido é misturado com a base e o produto final, ocorrendo um espalhamento em profundidade.

A mesma metodologia foi utilizada para averiguação do controle microbiológico tanto da base como do produto final, com a incorporação da própolis. As diluições foram obtidas transferindo-se 1g da base/produto para um tubo contendo 9 mL de solução salina estéril, ocasionando a diluição mãe (10^{-1}). Logo após, 1 mL desta solução mãe é transferida para outro tubo contendo 9 mL de solução salina estéril e obteve-se a diluição de 10^{-2} , e assim sucessivamente, até alcançar a diluição de 10^{-4} .

Posteriormente, 1 mL dos respectivos tubos são transferidos para as placas de Petri, cada qual devidamente identificadas com sua respectiva amostra e valor de diluição, além do tipo de ágar utilizado, de acordo com a sua finalidade. Feito isso, o meio de cultura é então distribuído nas placas, em um volume de aproximadamente 15 mL a 20 mL. Nesse tipo de estudo, utilizou-se o Ágar Nutriente para análise da presença de bactérias e Ágar Sabouraud Dextrose para a detecção da presença de fungos e leveduras. A parte final consiste na homogeneização em sentido de “S” ou “8”, deixando-se repousar logo em seguida para que haja a solidificação.

Segundo a Anvisa (2012), não se deve exceder o período de 24 horas entre a coleta e as análises. Por isso, ressalta-se que o tempo de análise após a coleta foi respeitado, com o objetivo de não interferir na população bacteriana e gerar resultados alterados.

4.6.3 Incubação e Leitura dos resultados

Logo após a aplicação do método de Pour Plate, as placas foram incubadas em estufa da marca Quimis e modelo Q316M, em posição invertida. As condições especificadas para bactérias requerem a temperatura de 37°C em estufa, onde a leitura das placas efetuou-se após

5 dias. Com relação a fungos e leveduras, é necessária a programação da estufa para 26°C, cuja leitura das placas foi realizada em 7 dias.

O conceito de unidades formadoras de colônias (UFC) fornece como parâmetro a concentração de bactérias existentes, de forma a multiplicar o número médio de colônias que cresceram na placa (de determinada diluição) pelo fator de diluição. Tal processo requer levar em consideração a unidade de peso ou volume da amostra (CORDEIRO, 2013).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Preparação da formulação do gel-creme antiacne

A formulação foi analisada de acordo com o guia de estabilidade para cosméticos, seguindo o padrão do mesmo, averiguando-se as condições a qual o produto foi submetido. A legislação responsável pela produção de Cosméticos, Produtos de Higiene e Perfumes é a RDC n. 79 de 28/08/2000 (ANVISA), na qual o gel-creme antiacne classifica-se na categoria de Cosméticos. Tal procedimento foi efetuado de forma a correlacionar a forma galênica em análise com as condições a que as formulações (base do gel-creme e produto final) foram expostas durante estudo.

A tabela 3 expõe os componentes usados na formulação e suas respectivas funcionalidades:

Quadro 3 - Componentes da formulação e funções

Componente	Finalidade
Natrosol	Espessante
Propilenoglicol	Umectante
Silicone	Emoliente
Metilparabeno	Conservante
EDTA	Quelante
Tintura mãe de Própolis	Ativo
Água purificada	Veículo

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

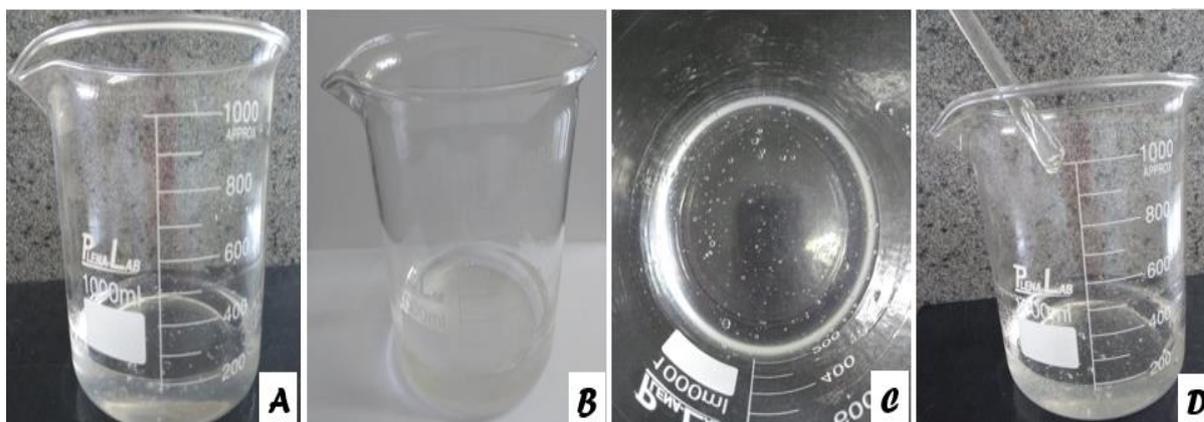
Através de pesquisas, foi possível observar que os componentes que constituem o gel-creme antiacne atendem as especificações da legislação vigente:

- RDC N° 04 de 30/01/14, que dispõe Regularização dos Produtos de Higiene Pessoal, Cosméticos e Perfumes que classifica este produto de grau 2 (Produto para pele acneica):
- RDC 48 de 16/03/2006 - Lista de substâncias que não podem ser utilizadas em produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

- RDC 03 de 18/01/2012 - Lista de substâncias que os produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes não devem conter exceto nas condições e com as restrições estabelecidas;
- RDC 29 de 10/06/2012 - Lista de substâncias de ação conservante permitidas para produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes.

A tintura de própolis foi incorporada em concentrações que apresentaram atividade contra as cepas bacterianas referente a acne, segundo pesquisas na literatura. Na figura 3 tem-se uma ilustração do gel-creme de Natrosol[®] a 1,7% visando obter 200 gramas do produto final, antes de incorporar a tintura de própolis, cuja base se encontra com aspecto límpido, transparente, viscoso, com ausência de grumos.

Figura 4 - Gel-creme de Natrosol[®] na concentração de 1,7%



Legenda: A: gel-creme de Natrosol[®] no fundo escuro; B: gel-creme de Natrosol[®] no fundo claro; C: verificação da ausência de grumos; D: verificação da consistência da formulação.

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

5.2 Análise Fitoquímica Preliminar

Dentre as substâncias químicas chamadas de metabólitos secundários, que possuem atuação científica comprovada, destacam-se terpenos, taninos, alcaloides, lignanas, saponinas, cumarinas e flavonoides, onde muitos destes possui grande valor agregado devido às suas aplicações em medicamentos, cosméticos, alimentos e agroquímicos (JAMWAL; BHATTACHARYA; PURI, 2018).

Os respectivos testes fitoquímicos realizados tiveram como objetivo evidenciar algumas classes de substâncias químicas presentes nas amostras, por reações qualitativas, a partir da tintura de própolis com reagentes específicos para cada classe, seguindo os procedimentos de Matos (2009). O *screening* fitoquímico revelou a presença dos metabólitos descritos na Tabela 4, presentes no resíduo rotoevaporado da tintura mãe de própolis.

Quadro 4 - Prospecção fitoquímica da tintura de própolis

Tintura	Solvente	Saponinas	Polissacarídeos	Taninos	Fenólicos Totais	Flavonoides	Esteroides e Triterpenoides	Alcaloides
Própolis	Água	Positivo	Negativo	Positivo	Positivo	-	-	-
	Metanol	-	-	-	-	Positivo	-	-
	Clorofórmio	-	-	-	-	-	Negativo	-
	HCl 5%	-	-	-	-	-	-	Positivo

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

Como pode ser analisado na Tabela 4, foi apresentado positividade para os seguintes metabólitos: saponinas, taninos, compostos fenólicos, flavonoides e alcaloides. A investigação da constituição química da própolis é fundamental para a associação entre os compostos bioativos presentes nela com as respectivas propriedades farmacológicas (DE MOURA OLIVEIRA, 2013).

Entre os compostos fenólicos presentes na própolis, destacam-se os flavonoides e os ácidos fenólicos (DE MOURA OLIVEIRA, 2013). Acredita-se que os flavonoides estejam associados a diversos processos fisiológicos, auxiliando na absorção e na ação de vitaminas, atuando nos processos de cicatrização como antioxidantes, além de apresentarem atividade antimicrobiana e moduladora do sistema imune (WILLIAMS; SPENCER; RICE-EVANS, 2004). A diversidade de compostos fenólicos presentes na própolis relaciona-se com a complexidade das resinas vegetais utilizadas pelas abelhas, assim como pela combinação de várias espécies botânicas (FALCÃO et al., 2010). Apesar de os flavonoides serem os constituintes da própolis mais extensivamente estudados, eles não são os únicos responsáveis pelas suas propriedades farmacológicas. Diversos outros compostos têm sido relacionados com as propriedades medicinais da própolis (AWALE, 2005).

Ainda se correlacionando os compostos fenólicos, a classe de taninos, juntamente com os flavonoides, representa o principal grupo de antioxidantes naturais (BRASIL, 2019). Determinados antioxidantes são capazes de absorver radicais livres, além de inibir a cadeia de iniciação ou interromper a cadeia de propagação das reações oxidativas executadas pelos radicais livres (FALLER; FIALHO, 2009).

Com relação às saponinas, esta caracteriza-se por ter glicosídeos de esteroides ou de terpenos policíclicos (especialmente triterpenos), cuja estrutura apresenta uma porção lipofílica e outra hidrofílica, ocasionando sua propriedade de reduzir a tensão superficial da água, assim

como sua ação detergente e emulsificante. Desta forma, a presença deste metabólito é detectada através da sua ação tensoativa e, conseqüentemente a formação de espuma em solução aquosa (CUNHA, 2016).

Por fim, avaliando-se os alcaloides, eles são caracterizados como metabólitos secundários de grande importância por apresentarem diversas propriedades farmacológicas. Estruturalmente, são compostos orgânicos cíclicos, apresentando um ou mais átomo de nitrogênio em estado de oxidação negativo pertencente ao anel heterocíclico. Podem estar presentes na sua forma combinada, com ácidos orgânicos, ou na sua forma livre (CUNHA 2016).

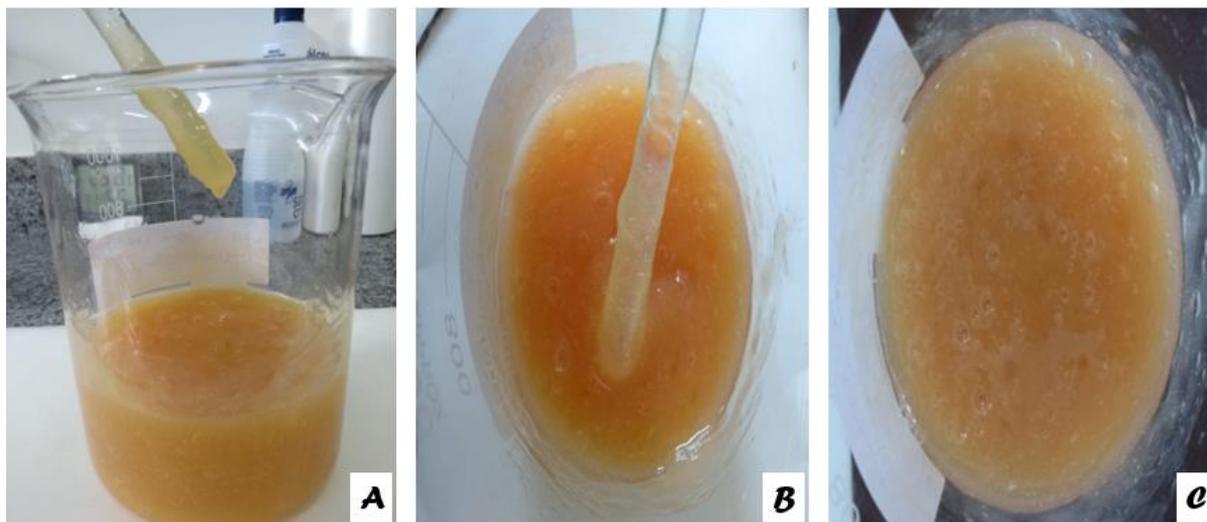
Considerando a fitoquímica da própolis e levando em consideração os levantamentos dos estudos na literatura científica, é cabível afirmar que a mesma é provida de uma gama de constituintes bioativos, onde podem ser destacados com propriedade, os flavonoides, que são os responsáveis pela atividade antibacteriana, atuando deste modo no tratamento do processo inflamatório cutâneo causado pela acne.

5.3 Análise físico-química do gel-creme antiacne

5.3.1 Características organolépticas

Analisou-se o gel-creme na quantidade obtida de 200 gramas, já com a tintura de própolis incorporada, onde este se apresentou homogêneo, viscoso, turvo, com odor característico de própolis e sem grumos. Possui também aspecto brilhoso com coloração levemente amarelada (conforme apresentado na figura 4), decorrente da cor da tintura de própolis.

Figura 5 - Gel-creme de Natrosol 1,7% com tintura de própolis incorporada



Legenda: A: consistência do gel-creme à base de própolis; B: verificação da ausência de grumos e consistência; C: coloração do gel-creme antiacne.

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

Sua consistência foi considerada adequada, com característica não oleosa e hidratante, atingindo o objetivo do estudo. Tais características encontram-se dispostas na tabela 5 a seguir:

Quadro 5 – Caracteres organolépticos do gel-creme à base de própolis

Caracteres organolépticos	Especificações
Aparência	Turvo; Viscoso
Cor	Levemente amarelado
Odor	Característico (Própolis)

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

Com relação às características organolépticas da formulação, é possível observar que a mesma não apresentou alterações quanto a coloração, odor e aspecto.

5.3.2 Determinação do pH

Os valores da triplicata efetuada utilizando-se o pHmetro obteve como valor do pH a média 5,67, apresentando-se dentro dos padrões de segurança do escopo estipulado, o que corrobora para a redução dos riscos de impacto na pele, bem como para a obtenção de um produto mais estável e seguro para uso (SILVA, 2019).

Os resultados encontrados estão em conformidade com o pH cutâneo facial, onde a pele apresenta pH levemente ácido que varia entre 4,6 – 5,8, contribuindo para que ocorra proteção bactericida e fungicida em sua superfície. A determinação e o controle do pH cutâneo, sob o

ponto de vista cosmético e/ou dermatológico, são de extrema utilidade, não somente para evitar a utilização de produtos tópicos inadequados, como para proteger a exposição da pele a uma série de agentes agressores (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002)

5.3.3 Determinação da densidade

Utilizando-se do método da seringa discutido anteriormente, foi verificada a densidade absoluta e relativa. No caso de líquidos ou semissólidos, este parâmetro pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis (ANVISA, 2004). Os cálculos com os respectivos valores encontrados estão dispostos a seguir.

$$\text{Massa do gel} - \text{creme} = (\text{Seringa com amostra} - \text{Seringa vazia})$$

$$\text{Massa do gel} = 9,4393 - 4,4873$$

$$\text{Massa do gel} = 4,952 \text{ g}$$

$$\text{Massa da água} = (\text{Seringa com água} - \text{Seringa Vazia})$$

$$\text{Massa da água} = 9,5191 - 4,4873$$

$$\text{Massa da água} = 5,0318 \text{ g}$$

$$\text{Densidade absoluta} = \frac{(\text{Massa do gel-creme})}{(\text{Volume da seringa})}$$

$$\text{Densidade absoluta} = \frac{4,952}{5}$$

$$\text{Densidade absoluta} = 0,99 \text{ g/cm}^3$$

$$\text{Densidade relativa} = \frac{(\text{Massa do gel-creme})}{(\text{Massa da água})}$$

$$\text{Densidade relativa} = \frac{4,952}{5,0318}$$

$$\text{Densidade relativa} = 0,98 \text{ g/cm}^3$$

Em conformidade com o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos da ANVISA (2008), o valor obtido da densidade do gel-creme ficou dentro do escopo estipulado (0,95-1,05 g/cm³) ao produto, seguindo a linha de especificação de qualidade preconizada.

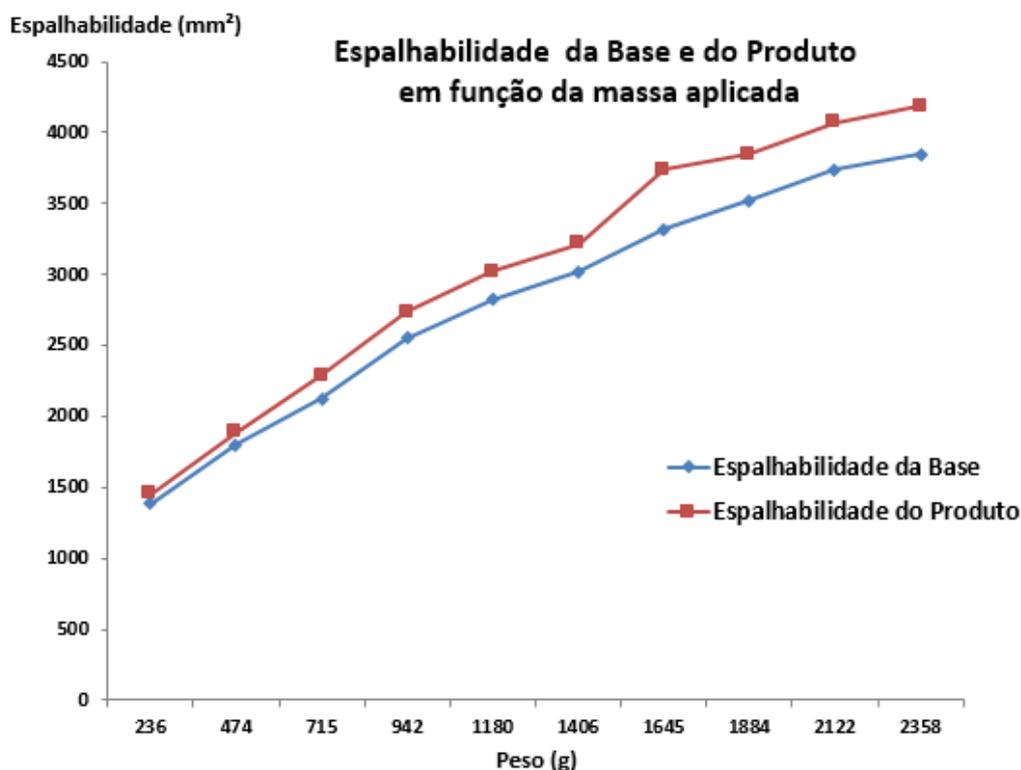
5.3.4 Espalhabilidade

A espalhabilidade é um parâmetro que serve para avaliar as características reológicas da formulação em estudo (SILVA, 2016). No caso de semissólidos de uso tópico, a quantificação deste parâmetro é importante para acompanhar modificações na capacidade que a formulação tem de se espalhar ou abranger determinada área, o que pode facilitar ou dificultar sua aplicação (BUGNOTTO, 2016).

Em conformidade com o descrito por Cordeiro (2013), a espalhabilidade se baseia na resistência ao movimento forçado, cujos resultados correspondem à relação entre a área de espalhamento, que vai ser ocasionada por uma força aplicada sobre o gel.

Os resultados do teste estão dispostos na Figura 5. O gráfico esboça os pesos conhecidos das 10 placas de vidro que foram utilizadas, no sentido horizontal, em razão do valor da espalhabilidade, em sentido vertical, expressos em mm².

Figura 6 – Valores da espalhabilidade da base gel-creme e do produto final incorporado da própolis



Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

Com isso, percebeu-se que a espalhabilidade tanto da base quanto do produto aumentou conforme o peso foi adicionado, revelando assim uma boa espalhabilidade, que garante a capacidade de espalhar-se, de forma a contemplar o local de ação. Observou-se também que há

uma espalhabilidade maior observada no produto final quando comparada com a base do produto, sendo uma explicação a adição de agentes que diminuem a viscosidade e permitem uma maior fluidez do gel-creme.

5.3.5 Reologia

A viscosidade trata-se da propriedade de resistência de um fluido diante de um fluxo em virtude da aplicação de uma força, ocasionando uma deformação temporária ou permanente da matéria, na qual quanto maior a viscosidade, maior a resistência ao fluxo (SILVA, 2016). A avaliação desse componente é importante para definir se um produto indica a consistência ou fluidez apropriada e pode avaliar se a estabilidade é adequada (BRASIL, 2004).

À priori, foi realizada uma homogeneização da formulação em temperatura de 25 °C, de modo a alcançar um padrão de aspecto da amostra. Analisou-se a viscosidade do gel-creme utilizando-se um viscosímetro rotativo, sendo a leitura realizada após 48 horas da manipulação, utilizando-se como unidade de medida o centipoise (c.P.).

O gel-creme de própolis apresentou viscosidade de 11.479 cP, utilizando-se parâmetros padronizados de leitura do spindle nº 7 e com valor de rotor de 28,7%. Portanto, tendo como destino o uso tópico, uma formulação deve ser relativamente viscosa quando em repouso e se tornar mais fluida quando esfregada na pele (NG; ANUWI; TENGKUAHMAD, 2015), cujo aspecto está em conformidade com o observado no produto.

Estudos sobre reologia de formulações farmacêuticas de uso tópico têm se tornado cada vez mais frequentes, pois nota-se que a estabilidade física da formulação é fundamental para o controle de qualidade, aceitação pelo consumidor e eficácia da mesma (CORRÊA et al., 2005). Segundo Ansel et al. (2000), reologia é o estudo do fluxo levando-se em conta as características de viscosidade de pós, líquidos e semissólidos. São divididos em duas categorias: newtonianos e não-newtonianos. O fluxo newtoniano caracteriza-se por viscosidade constante, independente da velocidade de cisalhamento aplicada (exemplo: água). O fluxo não-newtoniano caracteriza-se por mudança da viscosidade com o aumento da velocidade de cisalhamento e se divide em três grupos, com base nas suas características de fluxo: plásticos, pseudoplásticos e dilatantes.

Geralmente, os géis hidrossolúveis possuem comportamento reológico do tipo pseudoplástico e tixotrópico, ou seja, deformam-se durante a aplicação (sua viscosidade diminui com o aumento do cisalhamento) tornando-se mais fluidos, facilitando o espalhamento e recuperando a viscosidade inicial no momento que se encerra a aplicação, evitando que o produto escorra. Vale ressaltar que o produto tixotrópico tende a ter maior prazo de validade,

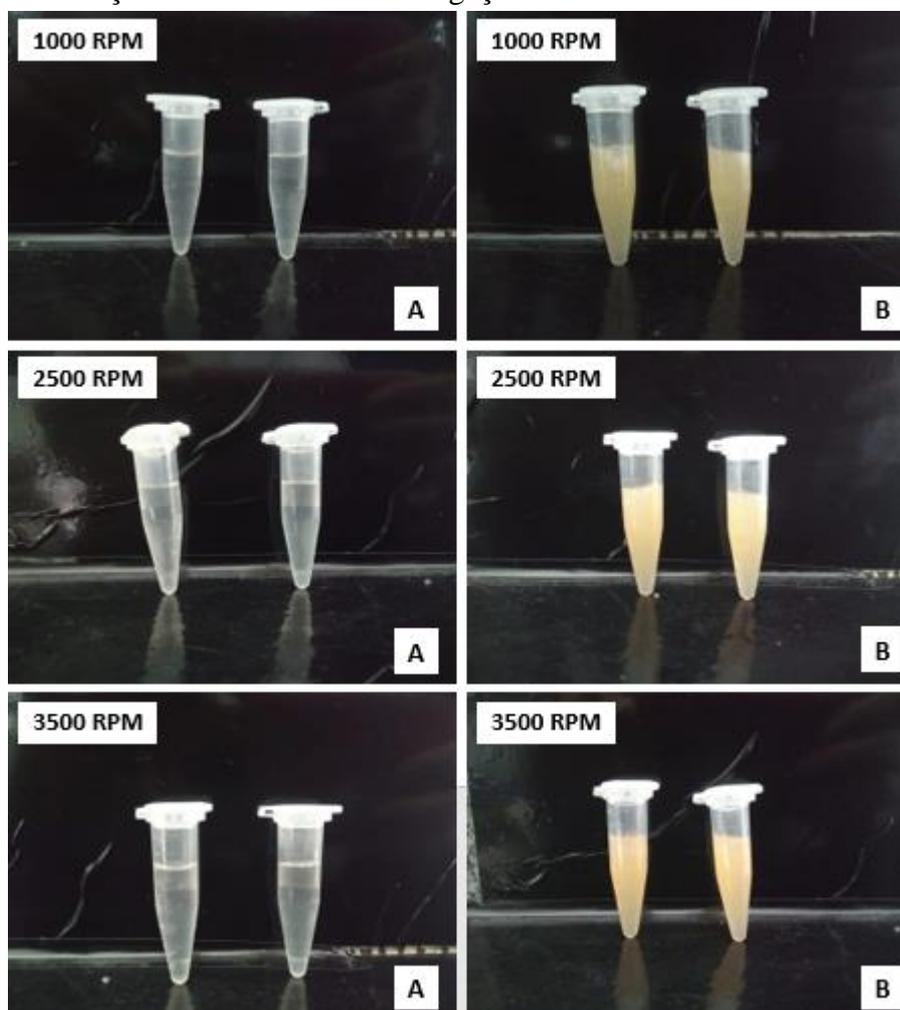
pois durante o período no qual o produto permanece em repouso, este apresenta viscosidade constante, o que dificulta a separação dos constituintes da formulação (AULTON, 2005).

5.4 Avaliação da estabilidade preliminar

5.4.1 Centrifugação

Para a avaliação da estabilidade inicialmente realizou-se o teste de centrifugação. A centrifugação é um processo que produz estresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade, aumentando a mobilidade das partículas e antecipando possíveis instabilidades físicas e químicas, cujo principal objetivo é avaliar a possível presença das mesmas, que podem atingir as formulações em um curto espaço de tempo (SILVA, 2019).

Figura 7 – Formulações submetidas à centrifugação



Legenda: A = Base gel de hidroxietilcelulose (Natrosol) a 1,7%; B = Gel-creme à base de Própolis.
Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

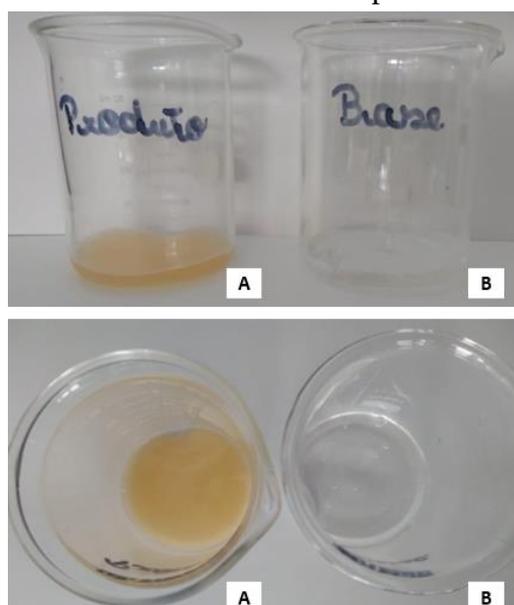
Após a realização da centrifugação sob todos os requisitos estabelecidos para o teste, utilizando para análise a base e o produto final, as amostras demonstraram continuar estáveis, sem alteração de cor, odor, não sendo observado nenhum sinal de separação de fases e precipitações como floculação e coalescência, como pode ser visualizado na Figura 6. Não sendo observado indicativo de nenhuma alteração após a centrifugação, não houve indícios de instabilidade, e a formulação não necessitou de reformulação, já que apresentou estabilidade preliminar (LIMA, 2014).

5.4.2 Estresse térmico

A amostra foi submetida a condições de estresse térmico para avaliação da estabilidade preliminar, tendo em vista que esse teste visa acelerar processos de instabilidade, como a degradação de componentes da formulação (SILVA, 2019). O teste de estresse térmico emprega a temperatura como condição de estresse sobre a formulação, de modo que possibilita prever possíveis alterações que poderão ocorrer no transcorrer do teste de estabilidade, podendo ser considerado de realização rápida (CORDEIRO, 2017), pois o aumento da temperatura é diretamente proporcional ao aumento da velocidade de degradação química (BATISTA, 2015).

O produto foi avaliado na forma qualitativa, sendo observadas as características físicas do sistema antes (FIGURA 7) e depois (FIGURA 8) de submetido ao processo. À medida que a temperatura ia aumentando, notou-se uma redução do volume, tornando-se mais evidente após os 50°C. Tal fenômeno pode ser explicado pela evaporação dos componentes hidrofílicos durante o aquecimento (SILVA, 2016), O que já era esperado devido à característica da formulação. Entretanto, não houve separação de fases, mesmo submetida à elevadas condições de temperatura (BRASIL, 2010), apresentando uma opacidade do sistema a partir dos 60°C, além de um aumento da fluidez das formulações.

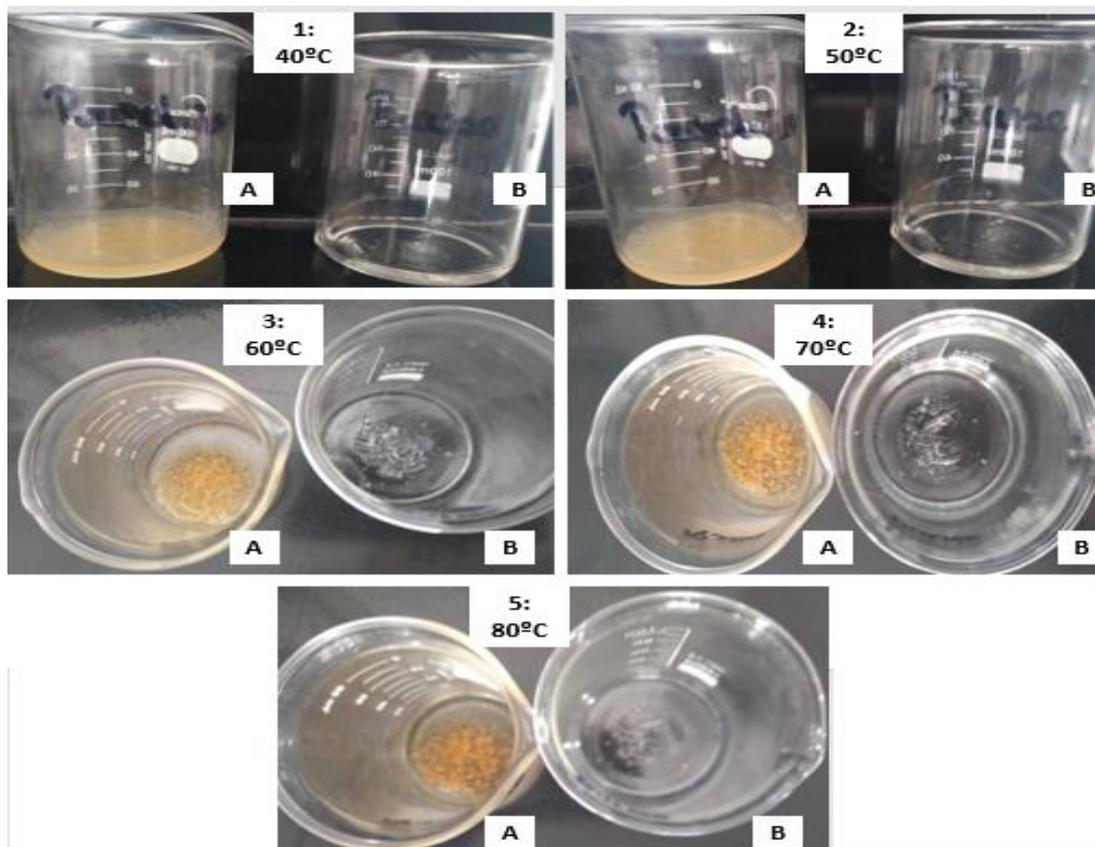
Figura 8 – Formulações antes de serem submetidas ao processo de estresse térmico



Legenda: A = Gel-creme à base de Própolis; B = Base gel de hidroxietilcelulose (Natrosol) a 1,7%.

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

Figura 9 – Formulações após serem submetidas ao processo de estresse térmico



Legenda: A = Gel-creme à base de Própolis; B = Base gel de hidroxietilcelulose (Natrosol®) a 1,7%;

1 = estresse térmico a 40°C; 2 = estresse térmico a 50°C; 3 = estresse térmico a 60°C; 4 = estresse térmico a 70°C; 5 = estresse térmico a 80°C.

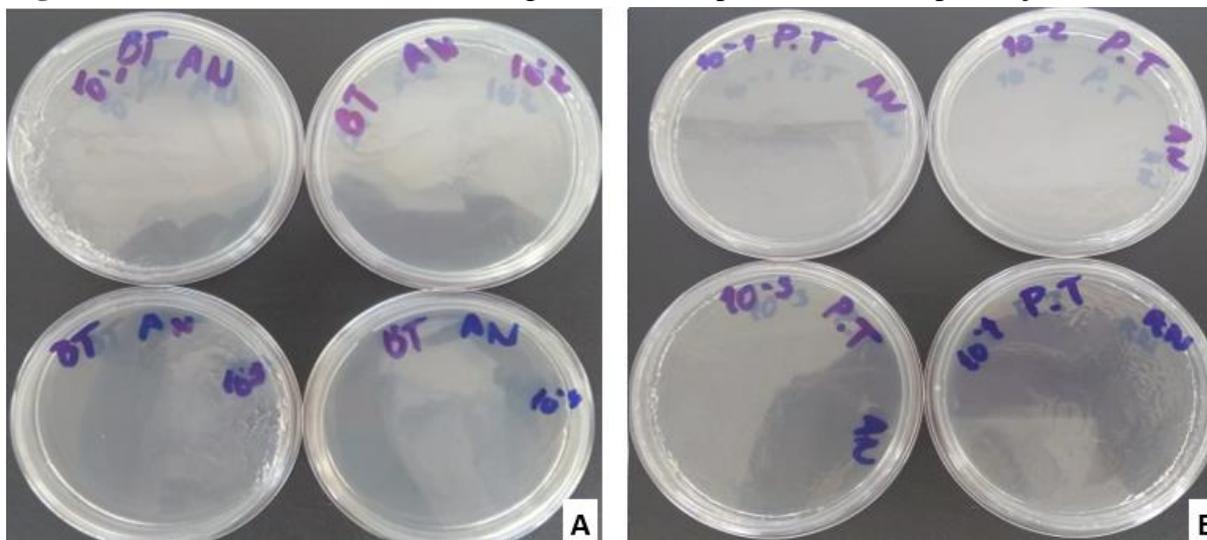
Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

5.5 Análise Microbiológica

A efetuação da análise microbiológica das formulações compõe uma das características essenciais para a seu desempenho, principalmente em relação a eficácia, aceitabilidade e segurança desses produtos (SILVA, 2019).

A contaminação com microrganismos engloba praticamente todos os produtos cosméticos. Tendo como parâmetro principal comprovar a ausência de microrganismos patogênicos e a determinação do número de células microbianas viáveis, o controle de qualidade microbiológico de produtos não estéreis admite a presença de carga microbiana limitada, que vai de acordo com a função da utilização do produto (ANDRADE F, 2005).

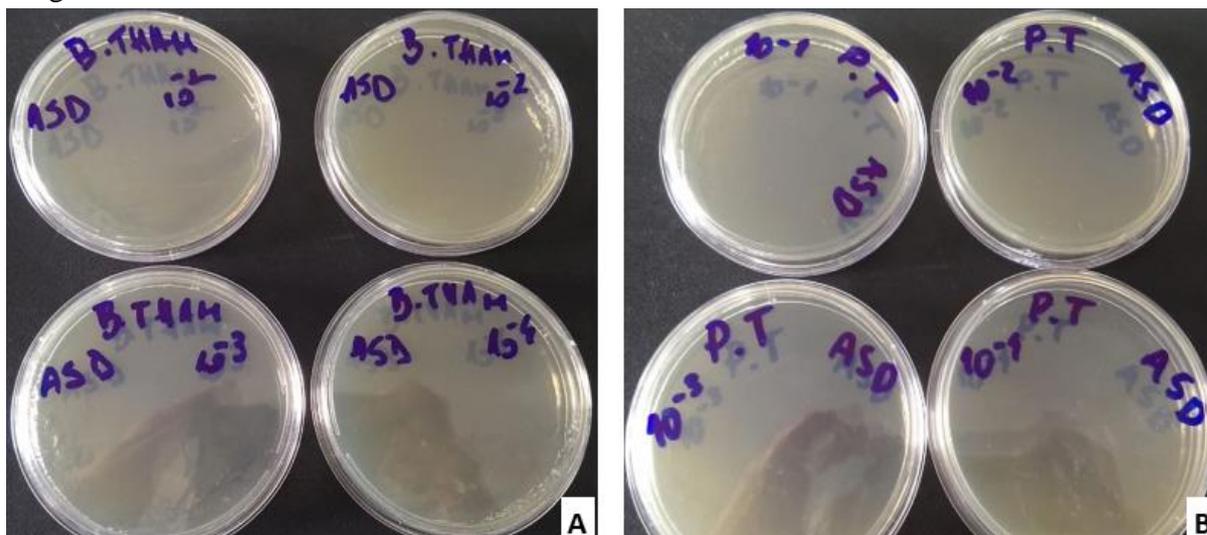
Figura 10 – Placas contendo meio Ágar Nutriente para análise da presença de bactérias



Legenda: A = Conjunto de diluições (10^{-1} ; 10^{-2} ; 10^{-3} ; 10^{-4}) da amostra da base. B = Conjunto de diluições (10^{-1} ; 10^{-2} ; 10^{-3} ; 10^{-4}) da amostra do produto final.

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

Figura 11 – Placas contendo meio Ágar Sabouraud Dextrose para examinação da presença de fungos e leveduras



Legenda: A = Conjunto de diluições (10^{-1} ; 10^{-2} ; 10^{-3} ; 10^{-4}) da amostra da base. B = Conjunto de diluições (10^{-1} ; 10^{-2} ; 10^{-3} ; 10^{-4}) da amostra do produto final.

Fonte: Dados da pesquisa. Elaborada pelo autor. 2020.

No ensaio para determinação de microrganismos viáveis, não foi observado crescimento bacteriano e fúngico (figuras 9 e 10). Perante isso, em conformidade com os resultados do controle microbiológico em ambas as placas específicas para o crescimento de bactérias e de fungos, contendo as amostras da base e do produto final, respectivamente, não apresentaram crescimento de microrganismos, estando dentro dos padrões especificados.

De acordo com a Farmacopeia Brasileira (IV edição), o limite máximo permitido para bactérias aeróbias mesófilas é de 10^3 UFC/g e estabelece ainda que o limite máximo para fungos é de 10^2 UFG/G (SILVA, 2019). Portanto, observa-se assim a conformidade das placas microbiológicas com as amostras analisadas.

6 CONCLUSÃO

Mediante a formulação do gel-creme antiacne à base de tintura de própolis e tendo sido realizado os testes de controle de qualidade estabelecidos no produto, concluiu-se que o estudo organoléptico apresentou resultados satisfatórios, definindo a fórmula com aspecto homogêneo, viscoso e brilhoso, sem presença de grumos, odor característico e de cor levemente amarelada, característica não oleosa e hidratante, sem alteração destas características. O pH demonstrou capacidade ácida, compatível com a pele, o que gera uma margem de segurança para seu uso, considerando que o pH da pele facial é levemente ácido.

O produto apresentou uma boa viscosidade e satisfatória espalhabilidade, pontos essenciais para determinar que o mesmo possui bom aspecto reológico, importante para a aceitabilidade do consumidor. Considerando as condições avaliadas nos estudos de estabilidade preliminar efetivados no produto, observa-se ausência de qualquer alteração relacionada a estabilidade que comprometa a eficácia do produto. Verificou-se também ausência de contaminação bacteriana e fúngica, atribuindo-se tanto à base como ao produto final com a incorporação da tintura.

Tal situação explicitada contribui para que o produto final atinja um perfil cosmetológico elevado, uma vez que demonstra compatibilidade entre a tintura de própolis incorporada à base de gel-creme derivada da hidroxietilcelulose (Natrosol[®]), com ausência de instabilidades, adequado aos padrões físico-químicos requeridos, com ausência de carga microbiana, o que o torna eficaz e seguro ao uso.

Portanto, concluiu-se também que o controle de qualidade configura como ponto fundamental, de modo a atentar para garantir qualidade ao produto examinado. Estudos complementares, como estabilidade de prateleira, estabilidade frente a diferentes embalagens e doseamento de ativos, serão necessários em avaliações futuras, a fim de se obter informações mais detalhadas sobre a vida útil do produto.

7 REFERÊNCIAS

- (1) ABRAHAM, W. et al. **Acne e Doenças afins**. In: AZULAY, R.D.; AZULAY, D.R.; ABULAFIA, L. *Dermatologia*. 5ed. Cap. 29. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.466-475. 2008.
- (2) ACIOLE, Ítaly Heibe Mendes et al. **Desenvolvimento de gel de babosa para a farmácia escola Manoel Casado de Almeida**. 2019.
- (3) AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. 1. ed. Brasília: ANVISA, 2004.
- (4) ALENCAR, Severino Matias de et al. **Composição química de Baccharis dracunculifolia, fonte botânica das própolis dos estados de São Paulo e Minas Gerais**. *Ciência Rural*, v. 35, n. 4, p. 909-915, 2005.
- (5) ALI, N.; ROSENBLUM, M. D. Regulatory T cells in skin. *Immunology*, v. 152, n. 3, p. 372-381, 2017.
- (6) ALLGAYER, Natacha. **Cicatrizes de acne vulgaris-revisão de tratamentos**. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, v. 72, n. 4, p. 505-510, 2014.
- (7) ALMEIDA, Ananda Gomes et al. **Análise microbiológica e físico-química da água de bebês em unidades de ensino no município de Ilhéus-BA**. *SaBios-Revista de Saúde e Biologia*, v. 12, n. 2, p. 20-26, 2018.
- (8) ANDRADE F, et al. **Análise microbiológica de matérias-primas e formulações farmacêuticas magistrais**. *Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia*, v. 2, n. 2, p. 38-44, nov. 2005.
- (9) ANSEL, Howard C.; POPOVICH, Nicholas G.; ALEN JR, Loyd V. **Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos**. 2000. p. 568-568.
- (10) ANTONIO MECO. **Permeação cutânea in vitro como ferramenta auxiliar para o estudo de formulações semissólidas de cetoconazol para aplicações tópicas**. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Paraná, 2007.
- (11) ARAÚJO, CRF; SILVA, AB; TAVARES, EC; COSTA, EP; MARIZ, SR. **Perfil e prevalência de uso de plantas medicinais em uma unidade básica de saúde da família em Campina Grande, Paraíba, Brasil**. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, 35(2):233-8., 2014.
- (12) AULTON, E.M. **Delineamento de Formas Farmacêuticas**. 2.ed. Porto Alegre: Artmed,. p. 56-73, 120–123, 504–536. 2005.

- (13) AWALE, Suresh et al. **Neoflavonoids and related constituents from Nepalese propolis and their nitric oxide production inhibitory activity.** Journal of natural products, v. 68, n. 6, p. 858-864, 2005.
- (14) BARBOSA, V., SCHEIFFER, G. F. C., CARDOZO, A. G. L., PIETRUCHINSKI, E., SANTOS, C. Z., SILVEIRA, D., & BERTOCCO, A. R. P. **Avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial de Rosmarinus officinalis L. e tintura de própolis frente à bactéria causadora da acne Propionibacterium acnes.** Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, 2014 16(2), 169-173.
- (15) BATISTA, R. S. A. **Desenvolvimento de metodologia analítica para análise da estabilidade térmica de formulação creme de ácido retinóico.** Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, 2015.
- (16) BONFILIO, R.; et al. **Farmácia magistral: sua importância e seu perfil de qualidade.** Rev. Bai. Sau. Púb.,v.34, n.3,p. 653-654, 2010.
- (17) BORGES FMR, RIBEIRO NK. **A tipologia de solução de riscos aplicada numa farmácia de manipulação.** In: Anais do XXVII Encontro Nacional de Engenharia de Produção; Foz do Iguaçu, Paraná, Brasil. 2007.
- (18) BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares.** Revista Brasileira De Ciências Farmacêuticas, v. 42, n. 4, p. 532-537, 2006.
- (19) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Gerencia Geral de Cosméticos. **Guia de guia de estabilidade de produtos cosméticos.** Brasília. Brasília, DF, 2004.
- (20) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira.** Volume 2. 5.ed. Brasília: Anvisa, 2010.
- (21) BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Farmacopeia Brasileira: Plantas Mediciniais.** 6. ed. Brasília, DF: ANVISA, v. 2, 739 p. 2019.
- (22) BRASIL. **Formulário nacional da farmacopeia brasileira.** Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2012.
- (23) BRASIL. Ministério da Saúde. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos.** 2. ed. Brasília: 121 p. ANVISA, 2008.
- (24) BRASIL. Ministério da Saúde. **Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) no 67, de 08 de outubro de 2007.** 2007. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/rdc0067_08_10_2007.html. Acesso em: 14.03.2020.

- (25) BRASIL. Resolução 222, de 29 de julho de 2005. **Dispõem sobre o Formulário Nacional**. Diário Oficial da União, Brasília, 1. ed., 15 ago. 2005.
- (26) BRINGEL, Fabiana de Andrade. **Avaliação morfofuncional de pele humana conservada em glicerol e submetida à radiação gama: estudo em camundongos atômicos**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2011.
- (27) BUGNOTTO, Camila et al. **Estudo de estabilidade de formulação tópica contendo própolis**. *Disciplinarum Scientia| Saúde*, v. 7, n. 1, p. 1-12, 2016.
- (28) BUHLER F V, Ferreira JRN. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de formulações contendo extratos de *Ilex paraguariensis* St. Hil. a 5 e 10%**. *Rev Perspect*; 32:47-55. 2008.
- (29) BURLANDO, Bruno et al. **Herbal principles in cosmetics: Properties and mechanisms of action**. CrC Press, 2010.
- (30) CASTALDO, Stefano; CAPASSO, Francesco. **Propolis, an old remedy used in modern medicine**. *Fitoterapia*, v. 73, p. S1-S6, 2002.
- (31) CHORILLI M, UDO MS, CAVALLINI ME, et al. **Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS®**. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.27, n.3, p. 267-264, 2006.
- (32) CORDEIRO, Lara Bissonho de Almeida. **Desenvolvimento farmacotécnico e estudo de estabilidade de emulsões à base de óleo de semente de maracujá para prevenção de feridas**. 2017.
- (33) CORDEIRO, Marciana Socorro Ferreira et al. **Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe)**. *Rev Bras Farm*, v. 94, p. 148-153, 2013.
- (34) CORRÊA, N. M.; CAMARGO JUNIOR, F. B.; IGNÁCIO, R. F.; LEONARDI, G, R. **Avaliação do comportamento reológico de diferentes géis hidrofílicos**. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, São Paulo, v. 41, n. 1, 2005.
- (35) COSTA, Adilson; ALCHORNE, Maurício Motta de Avelar; GOLDSCHMIDT, Maria Cristina Bezzan. **Fatores etiopatogênicos da acne vulgar**. *Anais brasileiros de dermatologia*, v. 83, n. 5, p. 451-459, 2008.
- (36) CUNHA, L. F. **Plantas do cerrado brasileiro: triagem fitoquímica e de atividades biológicas de espécies nativas do município de diamantina, região do vale do jequitinhonha, Minas Gerais**. Dissertação (Mestrado)- Universidade Federal dos vales do Jequitinhonha e Mucuri, UFVJM, Diamantina, 2016.

- (37) DE MOURA OLIVEIRA, Keily Alves et al. **Atividade antimicrobiana e quantificação de Flavonoides e Fenóis totais em diferentes extratos de Própolis**. Semina: Ciências Biológicas e da Saúde, v. 33, n. 2, p. 211-222, 2013.
- (38) DE SANTIS, A. K., et al. **Formas Farmacêuticas Semissólidas de Uso Tópico Contendo Nifedipina: Desenvolvimento Galênico e Avaliação Biofarmacotécnica**. 157 f. Dissertação de mestrado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2008.
- (39) DE SOUZA BARBOSA, Fernanda. **Modelo de impedância de ordem fracional para a resposta inflamatória cutânea**. 2011. Tese de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro.
- (40) DELGADO MG. **Curso de Direito do Trabalho**. 11ª ed. São Paulo: Editora LTr. 1488p. 2012.
- (41) DIAS, Eliana Cristina Moura et al. **Uso de fitoterápicos e potenciais riscos de interações medicamentosas: reflexões para prática segura**. Rev. baiana saúde pública, v. 41, n. 2, 2018.
- (42) FALCÃO, S.; VILAS-BOAS, M; ESTEVINHO, L.M.; BARROS, C.; DOMINGUES, M.R.M.; CARDOSO, S.M. **Phenolic characterization of Northeast Portuguese Propolis: usual and unusual compounds**. Analytical and Bioanalytical Chemistry, v. 396, p. 887-897, 2010.
- (43) FALLER, Ana Luísa Kremer; FIALHO, Eliane. **Disponibilidade de polifenóis em frutas e hortaliças consumidas no Brasil**. Revista de Saúde Pública, [s.l.], v. 43, n. 2, p.211-218, abr. 2009.
- (44) FERNANDEZ, E. A. M. **Técnicas y procedimientos em formulación magistral dermatológica**. Madrid: Ed. E. Aliá, p. 85 – 87. 2005.
- (45) FERRARI, Márcio et al. **Determinação do fator de proteção solar (FPS) in vitro e in vivo de emulsões com óleo de andiroba (Carapa guianensis)**. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 17, n. 4, p. 626-630, 2007.
- (46) FERREIRA, A. O. **Guia Prático da Farmácia Magistral. Boas Práticas de manipulação**. Juiz de Fora, p.159-197. 2000.
- (47) FIGUEIREDO, Américo et al. **Avaliação e tratamento do doente com acne-Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnóstico diferencial e estudos complementares**. Revista Portuguesa de Clínica Geral, v. 27, n. 1, p. 59-65, 2011.
- (48) FRANCO, Selma Lucy; BUENO, José Hamilton Ferreira. **Otimização de processo extrativo de própolis**. Infarma-Ciências Farmacêuticas, v. 11, n. 11/12, p. 48-51, 1999.

- (49) FREITAS, Z. M. F. de. **Avaliação Biofarmacotécnica de Formulações Dermatológicas Semissólidas de Cetoconazol**. 153 f. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- (50) FUNARI, Cristiano S.; FERRO, Vicente O. **Análise de própolis**. Food Science and Technology, v. 26, n. 1, p. 171-178, 2006.
- (51) GARTNER, Leslie P.; HIATT, James L. **Tratado de histologia em cores**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- (52) GEORGETTI, S. R.; CASAGRANDE, R.; VERRI JR, W. A.; LOPEZ, R. F. V.; FONSECA, M. J. V. **Evaluation of in vivo efficacy of topical formulations containing soybean extract**. Int.J.of Pharmaceutics, v. 352, p.189-196, 2008.
- (53) GONÇALVES, C. L. **Bacteriostasia, citotoxicidade, atividade antioxidante e sinergismo com antibacterianos comerciais de plantas bioativas com indicativo medicinal**. 2014. 92f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, 2014.
- (54) GONÇALVES, Mariana da Silva Lúcio. **Nutricosméticos e cosmecêuticos: condicionantes regulamentares e posicionamento no mercado atual**. 2016.
- (55) GOTTSCHALCK, Tara E.; MCEWEN, Jr, Gerald N. **International Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook**. ed. 10, v.1, Washington: Pharmabooks, 2004.
- (56) HOQ, Md Imranul; IBRAHIM, Hisham R. **Potent antimicrobial action of triclosan-lysozyme complex against skin pathogens mediated through drug-targeted delivery mechanism**. European journal of pharmaceutical sciences, v. 42, n. 1-2, p. 130-137, 2011.
- (57) ISAAC, GUSTAVO ELIAS ARTEN. **O desenvolvimento sustentável do setor cosmético e o comportamento do consumidor frente aos cosméticos sustentáveis**. Centro Universitário das faculdades associadas de ensino-FAE. São João da Boa Vista, p. 1-140, 2016.
- (58) JAMWAL, Komal; BHATTACHARYA, Sujata; PURI, Sunil. **Plant growth regulator mediated consequences of secondary metabolites in medicinal plants**. Journal Of Applied Research On Medicinal And Aromatic Plants, [s.l.], v. 9, p.26-38, maio 2018.
- (59) LABAS, F. **O pentágono da acne** [Internet]. [Citado 17 de abril de 2020]. Obtido de: <http://tempomercurio.com.br/o-pentagono-da-acne/>
- (60) LARENTES, I. A. **Avaliação Preliminar da Estabilidade de Cremes Fotoprotetores de Farmácias Magistrais**. Faculdade Integrada da Grande Fortaleza – FGF. 36 p. Maringá – PR. 2009.

- (61) LEE, Bo Mi et al. **Topical application of a cleanser containing extracts of *Diospyros kaki* folium, *Polygonum cuspidatum* and *Castanea crenata* var. *dulcis* reduces skin oil content and pore size in human skin.** Biomedical reports, v. 3, n. 3, p. 343-346, 2015.
- (62) LEONARDI, Gislaine Ricci. **Cosmetologia Aplicada.** 2.ed. São Paulo: Livraria e Editora Santa Isabel Ltda, 2008.
- (63) LEONARDI, Gislaine Ricci; GASPAR, Lorena Rigo; CAMPOS, Patrícia MBG. **Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva.** Anais brasileiros de dermatologia, v. 77, n. 5, p. 563-569, 2002.
- (64) LIMA, Francisco Gilvan Sousa et al. **Desenvolvimento e eficácia anti-inflamatória não-clínica de uma formulação antiacne.** Scientia Plena, v. 13, n. 2, 2017.
- (65) LIMA, W. S. **Obtenção e estudo da estabilidade preliminar de formulações de gloss labial contendo açai (*Euterpe oleracea*).** 2014. 42 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) - Centro Universitário Luterano de Palmas. Tocantins, 2014.
- (66) LOPES, ARA et al. **Plantas e seus extratos administração e biodisponibilidade de fitoterápicos aplicados na pele.** Natureza on line. v. 4, n.2, p.62-66, 2006.
- (67) LOPES, MéliSSa et al. Harmonização de metodologias de análise da própolis. **Revista de Ciências Agrárias**, v. 40, n. SPE, p. 281-290, 2017.
- (68) LOTERIO, Ligia. **Própolis é antibiótico, anti-inflamatório, faz bem para o fígado e mais: como consumir?** [Internet]. [Citado 20 de julho de 2020]. Obtido de: https://www.vix.com/pt/bdm/saude-mulher/beneficios-do-mel?utm_source=next_article
- (69) MANFRINATO, G. L. **Acupuntura estética no tratamento da acne (estudo de caso).** Monografia. Maringá: Instituto Brasileiro de Therapias e Ensino, 2009.
- (70) MARCUCCI, María Cristina et al. **Phenolic compounds from Brazilian propolis with pharmacological activities.** Journal of ethnopharmacology, v. 74, n. 2, p. 105-112, 2001.
- (71) MARTINI, M. C. **Introducion a la dermofarmácia y a la cosmetologia.** Zaragoza: Ed. Acribia, 329 p. 2005.
- (72) MATOS, FJ de A. et al. **Introdução à fitoquímica experimental.** 3. Ed. Fortaleza: Edições UFC, 150 p. 2009.
- (73) MCLAUGHLIN, Joseph et al. **Propionibacterium acnes and acne vulgaris: new insights from the integration of population genetic, multi-omic, biochemical and host-microbe studies.** Microorganisms, v. 7, n. 5, p. 128, 2019.
- (74) MENEZES, Hermes. **Própolis: uma revisão dos recentes estudos de suas propriedades farmacológicas.** Arq. Inst. Biol, v. 72, n. 3, p. 405-411, 2005.

- (75) MONTEIRO, Amanda Dias; SANTOS, Vanessa Mendes. **Caracterização físico-química de sabonetes líquidos e em barra/Physicochemical characterization of liquid and bar soaps.** Brazilian Journal of Development, v. 5, n. 10, p. 18060-18067, 2019.
- (76) NETO, Edilson Martins Rodrigues et al. **Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica.** Boletim Informativo Geum, v. 6, n. 3, p. 59, 2016.
- (77) NETO, Edilson Martins Rodrigues et al. **Dermatite seborréica: abordagem Terapêutica no âmbito da clínica Farmacêutica.** Revista Eletrônica de Farmácia, v. 10, n. 4, p. 11-11, 2013.
- (78) NEVES, J.K.O. et al. **Microemulsions containing *Copaifera multijuba* hayne oil-resin: Challenges to achieve an efficient system for - caryophyllene delivery.** Industrial Crops and Products, v. 111. p. 185-192, 2018.
- (79) NG, S.; ANUWI, N.; TENGKU-AHMAD, T. **O corticosteróide contendo liogel tópico diminui a expressão de IgE e aumenta a eficácia terapêutica contra o eczema atópico.** AAPS PharmSciTech, v. 16, n. 3, p. 656-663, 2015
- (80) OLIVEIRA, Edlla Ranyella Patriota de et al. **Estudo de estabilidade e avaliação do potencial de modelagem capilar de gel-creme contendo Poliquaternium-55.** 2016.
- (81) OVALLE, W. K.; NAHIRNEY, PC NETTER. **Bases da Histologia.** 1ª edição. 2008.
- (82) PARK, Junho et al. **In vitro antibacterial and anti-inflammatory effects of honokiol and magnolol against *Propionibacterium* sp.** European Journal of Pharmacology, v. 496, n. 1-3, p. 189-195, 2004.
- (83) PAVANELLI, M. F.; GARCIA, R. **Avaliação antibacteriana e antifúngica do óleo essencial de quatro espécies vegetais.** SaBios: Rev. Saú. Biol., v.8, n.3, p. 26-31, 2013.
- (84) PEREIRA, Alberto dos Santos; SEIXAS, Fernando Rodrigues Mathias Silva; AQUINO NETO, Francisco Radler de. **Própolis: 100 anos de pesquisa e suas perspectivas futuras.** Química Nova, v. 25, n. 2, p. 321-326, 2002.
- (85) PETER, C. M. et al. **Atividade antiviral e virucida de extratos hidroalcoólicos de própolis marrom, verde e de abelhas Jataí (*Tetragonisca angustula*) frente ao herpesvírus bovino tipo 1 (BoHV-1) e ao vírus da diarreia viral bovina (BVDV).** Pesq. Vet. Bras., v. 37, n. 7, p. 667- 675, jul., 2017.
- (86) PINTO, Luciana de Matos Alves; DO PRADO, Ney Robson Taironi; DE CARVALHO, Lucas Bragança. **Propriedades, usos e aplicações da própolis.** Revista Eletrônica de farmácia, v. 8, n. 3, p. 25-25, 2011.

- (87) PINTO, M. S. et al. **Efeito de extratos de própolis verde sobre bactérias patogênicas isoladas do leite de vacas com mastite.** Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science, v. 38, n. 6, p. 278-283, 2001.
- (88) PROKSCH, Ehrhardt; BRANDNER, Johanna M .; JENSEN, Jens-Michael. **A pele: uma barreira indispensável.** Dermatologia experimental, v. 17, n. 12, p. 1063-1072, 2008.
- (89) QUEIROZ, MBR. **Desenvolvimento e estudo da estabilidade de gel com extrato de Matricaria Recutita (L.) e avaliação da atividade anti-inflamatória tópica comparada com gel de diclofenaco sódico. 2008. 101 f.** 2008. Tese de Doutorado. Dissertação (Mestrado)–Programa de Pósgraduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília.
- (90) RAMOS-E-SILVA, M. et al. **Brazilian acne consensus.** Expert Review of Dermatology, v. 1, n. 1, p. 151-186, 2006.
- (91) RUIVO, Joana Sofia Pais. **Fitocosmética: aplicação de extratos vegetais em cosmética e dermatologia.** 2012. Tese de Doutorado.
- (92) SANTOS, M. P.; OLIVEIRA, N. R. **Ação das vitaminas antioxidantes na prevenção do envelhecimento cutâneo.** Disciplinarum Scientia. Série: Ciências da Saúde, Santa Maria, v. 15, n. 1, p. 75-89, 2014.
- (93) SCHMIDTS, T.; DOBLER, D.; NISSING, C.; RUNKEL, F. **Influence of hydrophilic surfactants on the properties of multiple W/O/W emulsions.** Journal of Colloid and Interface Science, Vol. 338, p. 184 – 192. 2009
- (94) SCOTTI, Luciana; VELASCO, Maria VR. **Envelhecimento cutâneo à luz da cosmetologia.** São Paulo: Tecnopress, p. 12-108, 2003.
- (95) SILVA, Fábio Vinícius Ferreira et al. **Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico a base do óleo da Copaifera officinalis L.(copaíba).** Revista Eletrônica Acervo Saúde, n. 30, p. e974-e974, 2019.
- (96) SILVA, P. D. C. **Desenvolvimento e validação do método analítico dos produtos intermediários e estudo de estabilidade preliminar de gel de Thuja occidentalis Linn. (Cupressaceae) para terapia antiviral.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco. Recife, 2016.
- (97) SOARES, Aline KA et al. **Avaliação da segurança clínica de um fitoterápico contendo Mikania glomerata, Grindelia robusta, Copaifera officinalis, Myroxylon toluifera, Nasturtium officinale, própolis e mel em voluntários saudáveis.** Revista brasileira de farmacognosia, v. 16, n. 4, p. 447-454, 2006.

- (98) SOUZA, Ivan Domicio da Silva. **Prospecção no setor cosmético de cuidados com a pele: inovação e visão nas micro, pequenas e médias empresas**. 2015. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- (99) TAGURI, Toshitsugu; TANAKA, Takashi; KOUNO, Isao. **Antimicrobial activity of 10 different plant polyphenols against bacteria causing food-borne disease**. Biological and Pharmaceutical Bulletin, v. 27, n. 12, p. 1965-1969, 2004.
- (100) VALENTINI, Sérgio Alexandre; CASALE, Flavia Mendonça. **Controle de qualidade de formas farmacêuticas tópicas utilizando diferentes extratos vegetais**. Revista Iniziare, v. 2, n. 1, 2017.
- (101) VIEIRA, Isabel Boff; MOREIRA, Angélica Cristiane; FRIZZO, Matias Nunes. **Análise microbiológica em formulações de xampu: o controle da qualidade em produtos com e sem conservantes**. Revista Contexto & Saúde, v. 17, n. 33, p. 132-145, 2017.
- (102) VILELA, A. **Anatomia e Fisiologia Humana** [Internet]. [citado 17 de março de 2020]. Obtido de: <http://www.afh.bio.br/>
- (103) WEBSTER, Guy F.; POYNER, Tom; CUNLIFFE, Bill. **A acne é uma doença inflamatória intestinal que afeta a pele e a mucosa bucal**. Bmj, v. 325, n. 7362, p. 475-479, 2002.
- (104) WECKESSER, S. et al. **Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance**. Phytomedicine, n. 14, p. 508-516. 2015.
- (105) WILLIAMS, Hywel C.; DELLAVALLE, Robert P.; GARNER, Sarah. **Acne vulgaris**. The Lancet, v. 379, n. 9813, p. 361-372, 2012.
- (106) WILLIAMS, Robert J.; SPENCER, Jeremy PE; RICE-EVANS, Catherine. **Flavonoids: antioxidants or signalling molecules?**. Free radical biology and medicine, v. 36, n. 7, p. 838-849, 2004.
- (107) ZOUBOULIS, Christos C. **Função da acne e da glândula sebácea**. Clínicas em dermatologia, v. 22, n. 5, p. 360-366, 2004.