

4.03.99 - Farmácia

DESENVOLVIMENTO E AVALIAÇÃO DO CREME PARA ASSADURAS CONTENDO ÁCIDOS GRAXOS ESSENCIAIS

Josefa Renalva de Macêdo Costa¹, Flavia Scigliano Dabbur¹, Déborah Thaise Tavares Palmeira de Araújo², Gracielle Katharinne da Silva Florentino²

1. Professoras Mestras do Curso de Farmácia do Centro Universitário Cesmac
2. Graduandas do Curso de Farmácia do Centro Universitário Cesmac

Resumo:

Os lipídios da camada córnea são compostos por gorduras ácidas monossaturadas ou insaturadas. Essa gordura é hidrofílica e melhora a permeabilidade da barreira cutânea. O colesterol, os ácidos graxos livres e as ceramidas estão presentes nas mesmas proporções. O ácido linoléico é encontrado em toda a camada lipídica ácida da epiderme. Porém, na camada córnea do recém-nascido, não existem ácidos graxos livres. Estes surgem na região intrafolicular por ação de lipases bacterianas. A deficiência dessa gordura ácida essencial acarreta um defeito na função de barreira.

O objetivo do trabalho foi desenvolver e avaliar a qualidade físico-química, microbiológica e análise sensorial *in vitro* do creme para assaduras contendo AGE. Foram realizados testes microbiológicos, físico-químicos (cor, aspecto, odor, pH, densidade, centrifugação, espalhabilidade) e análise sensorial *in vitro* (deslizamento). O produto foi considerado estável do ponto de vista microbiológico, químico (pH), nas características organolépticas até o T₉₀ e estável fisicamente desde o T₃₀.

Palavras-chave: Emulsões; Dermatite das Fraldas; Estabilidade de Cosméticos.

Introdução

A pele é o órgão que protege o organismo contra ações mecânicas, térmicas e químicas, e agentes agressores infecciosos e tóxicos. A comunicação do meio externo com o interno envolvido pela pele é mediada por numerosos receptores sensoriais que se encontram na superfície cutânea. A pele do recém-nascido pré-termo e a termo, do lactente, do escolar e do adolescente possuem menor ou maior barreira funcional dependendo do grau de maturidade do estrato córneo (GIRALDI; CAMPOS, 2015).

A pele do recém-nascido a termo é similar à do adulto. Os lipídios da camada córnea são compostos por gorduras ácidas monossaturadas ou insaturadas. Essa gordura é hidrofílica e melhora a permeabilidade da barreira cutânea. O colesterol, os ácidos graxos livres e as ceramidas estão presentes nas mesmas proporções. O ácido linoléico é encontrado em toda a camada lipídica ácida da epiderme; uma fração desse ácido é esterificada em alfa-hidroxiácido. Porém, na camada córnea do recém-nascido, não existem ácidos graxos livres. Estes surgem na região intrafolicular por ação de lipases bacterianas. A deficiência dessa gordura ácida essencial acarreta um defeito na função de barreira (CARVALHO, et al., 2015).

Em se tratando de problema na pele a dermatite de fraldas é uma das afecções mais comum da pele na faixa etária pediátrica, popularmente conhecida por “assadura”, sendo classificada como uma dermatite de contato irritativa, fonte significativa de desconforto para a criança, atingindo geralmente o perineo (região mais acometida: perianal), nádegas, abdome inferior e coxas (MEIRELES, 2007 apud FERREIRA et. al., 2014).

Sendo assim a formulação da pesquisa é composta por Ácidos Graxos Essenciais (AGE), óxido de zinco e vitamina E oleosa como principais substâncias ativas, cera auto emulsificante como excipiente e glicerina como adjuvante terapêutico promotor de emoliência e umectância à formulação.

Os AGE são amplamente utilizados na prática clínica para tratamento de feridas, possuem ação de estimular a angiogênese, quimiotaxia dos leucócitos, formação de tecido de granulação e aceleram o processo cicatricial, agindo favoravelmente na cicatrização (MANHEZI; BACHION; PEREIRA, 2008).

O óxido de zinco atua como protetor hidrossolúvel, já que se fixa perfeitamente à pele e tem grande capacidade de absorção de secreções, apresentando ação antisséptica, secativa e adstringente suave (BATISTUZZO, 2011).

De acordo com Forgaça (2016) a vitamina E oleosa age como lubrificante hidratante e regenerador da pele porque possui capacidade antioxidante *in vivo*, está presente em cremes para assaduras. O que são disponibilizados no mercado são emulsões contendo associações óxido de zinco com óleo de amêndoas, com nistatina (antifúngico), com *Aloe vera* e vitamina E.

Nesse contexto, destaca-se a relevância da pesquisa em desenvolver e avaliar uma emulsão cremosa não iônica constituída por AGE, óxido de zinco e vitamina E oleosa, direcionada para prevenção e tratamento de dermatite das fraldas (assaduras), com propósito de apresentar um produto estável físico-quimicamente e microbiologicamente.

O objetivo do estudo foi desenvolver e avaliar a qualidade físico-química, microbiológica, e sensorial *in vitro* do creme para assaduras contendo AGE.

Metodologia

Trata-se de um estudo descritivo e experimental, desenvolvido no período de abril 2016 a novembro de 2017, realizado nos laboratórios da Farmácia Escola do Centro Universitário Cesmac.

As amostras foram uma emulsão não iônica do tipo O/A manipulada pelas pesquisadoras e um creme para assaduras (industrializado/comercial) de componentes semelhantes ao da amostra manipulada, utilizado como comparativo analítico, adquirido por compra direta no mercado varejista local, com data de fabricação aproximada ao do produto manipulado na pesquisa.

Os ensaios físico-químicos de estabilidade foram embasados nas metodologias descritas no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos para os testes de estabilidade, onde as amostras foram fracionadas e acondicionadas em embalagens de polietileno, submetidas as temperaturas (5 °C, 25 °C e 45 °C) e avaliadas nos tempos 0, 30, 45, 60, 90, 120, 150 e 180 dias (BRASIL, 2004; ISAAC et al., 2008). Para as análises de pH (amostras diluídas a 10 %) e Densidade aparente (BRASIL, 2010). Para o teste de Centrifugação 5 g de cada amostra em tubo de ensaio, centrifugadas por 30 minutos e velocidade de 3000 rpm, sendo observado se houve separação de fases, sendo classificadas como separadas ou sem alteração, cremação, floculação ou precipitação (BRASIL, 2008). As análises das características organolépticas: Cor, Aspecto e Odor, foram guiadas pela metodologia de ISAAC et al., 2008, assim como o teste sensorial *in vitro* de Deslizamento que é a facilidade com que o produto desliza sobre a placa de silicone. Os movimentos circulares foram contados até o produto não deslizar mais (ISAAC et al., 2008). Outro aspecto sensorial *in vitro* analisado foi a Espalhabilidade, considerada a expansão de uma formulação semissólidas sobre uma superfície em um período de tempo determinado pela equação: $Ei = d^2 \cdot \pi/4$, onde Ei é a espalhabilidade da amostra para um determinado peso em mm^2 e “d” o diâmetro médio (BORGHETTI, KNORST, 2006).

O produto foi manipulado seguindo as Boas Práticas de Manipulação (BPM). A seleção da formulação, preparo da base cremosa e produto final foram adaptados de Batistuzzo (2011) e Ferreira (2010) (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Formulação do produto

MATÉRIA-PRIMA	CONCENTRAÇÃO	ESTUDO CRÍTICO	INCI Name
FASE 1 (Aquosa)			
Glicerina	3,00 %	Emoliente/umectante	Glycerin
Imidazolinidilureia	0,05 %	Conservante	ImidazolinidylUrea
Metilparabeno	0,10 %	Conservante	Methylparaben
Água purificada	81,75 %	Veículo/solvente	Aqua
FASE 2 (Oleosa)			
Cera auto emulsionante	12,00 %	Agente de consistência	Cetearylalcohol/ sodiumcetearyl sulfate
Óleo mineral	3,00 %	Emoliente	Mineral Oil
Propilparabeno	0,05 %	Conservante	Propylparaben
Butilhidróxido Tolueno (BHT)	0,05 %	Antioxidante	BHT
FASE 3 (Incorporação dos ativos – Produto final)			
AGE (Ácidos Graxos Essenciais)	15,00 %	Regenerador celular	Essential Fatty Acids
Óxido de zinco	25,00 %	Adstringente e antisséptico	Zinc oxide
Tocoferol (Vitamina E oleosa)	0,50 %	Antioxidante	Tocopherol Acetate
Base cremosa não iônica	74,50 %	Excipiente/Veículo	-----

Fonte: Adaptado de BATISTUZZO (2011), FERREIRA (2010).

A preparação obedeceu às seguintes etapas: Iniciou-se aquecendo a “fase 1” aquosa (75 – 80 °C); Em seguida, o aqueceu-se a “fase 2” oleosa (65 – 70 °C); Após alcance das temperaturas, verteu-se a “fase 1” na “fase 2”; retirou-se do aquecimento, agitando até resfriar e formar a emulsão; Logo após incorporou-se os as substâncias ativas ao creme formado.

Resultados e Discussão

Na primeira etapa analítica foram feitas comparações entre a Amostra Manipulada (AM) e Amostra Comercial (AC) (**Quadro 2**).

Quadro 2 – Resultados comparativos das avaliações das características físico-químicas e sensoriais *in vitro* das amostras Manipulada (AM) e Comercial (AC).

ANÁLISES	T0 (AM)	T0 (AC)
Centrifugação	Sem alteração	Sem alteração
Cor (LV)	Branca	Branca
Cor (LF)	Branca	Branca
Odor	Sem alteração	Sem alteração
Aspecto	Sem alteração	Sem alteração
pH	7,10	6,50
Densidade (g/mL)	0,6986	0,7065
Espalhabilidade ($Ei = d \cdot \pi \cdot 4$)	3,10	60,8
Deslizamento (Movimentos)	30	69

Legenda: Cor: Luz visível (LV); Luz fluorescente (LF).

Fonte: Autores (2017).

O primeiro teste realizado foi o de centrifugação na AM, após 24h do preparo e não houve separação de fases, o mesmo ocorreu com a AC que permaneceu homogênea, sem alteração. As duas amostras se apresentaram semelhantes, também, em relação às propriedades organolépticas (cor, odor e aspecto), conforme demonstrado no **quadro 2**.

Nos RNs, e principalmente nos prematuros, a superfície cutânea possui pH com tendência a neutro, o que diminui efeito protetor contra micro-organismos e, por isso promove perda de água transepidermica, alteração da função de barreira epidérmica (FERNANDES; MACHADO; OLIVEIRA, 2011). Na análise da densidade aparente as amostras apresentaram valores próximos a 1 g/mL, que são valores compatíveis para produtos semissólidos. No estudo de Rasche (2014) o valor da densidade do gel-creme ficou dentro do escopo estipulado (0,95 - 1,05 g/cm³) ao produto.

A espalhabilidade na amostra manipulada apresentou baixo espalhamento (expansão) e a comercial ocorreu alto espalhamento devido a sua oleosidade. No teste de deslizamento a amostra comercial obteve maior deslizamento.

No **quadro 3** são apresentados a segunda etapa dos resultados obtidos (T_0 , T_{30} , T_{45} , T_{60} , T_{90} , T_{120} , T_{150} , T_{180}) para a Amostra Manipulada (AM), levando em consideração as condições de armazenagem e as exposições de temperaturas 5 °C (geladeira), 25 °C (ambiente) e 45 °C (estufa), utilizando como padrão comparativo no Tempo inicial (T_0) da AM.

Quadro 3 - Resultados das análises físico-químicas e sensoriais *in vitro* da Amostra Manipulada (AM).

Análises	T ₀ (AM)	T ₃₀			T ₄₅			T ₆₀			T ₉₀			T ₁₂₀			T ₁₅₀			T ₁₈₀		
		5°C	25°C	45°C	5°C	25°C	45°C	5°C	25°C	45°C	5°C	25°C	45°C	5°C	25°C	45°C	5°C	25°C	45°C	5°C	25°C	45°C
Centrifugação	SA	SA	SA	HE	SA	SA	HE	SA	HE	HE	HE	SA	HE	HE	HE	HE	SA	SA	HE	SA	SA	HE
Cor (LV)	BR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	NA	NA	A	NA	NA	A
Cor (LF)	BR	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	A	NA	NA	A	NA	NA	A
Odor	SA	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	NM	M	NM	NM	M	NM	NM	M
Aspecto	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	SA	A	SA	SA	A	SA	SA	A
pH	7,10	7,43	7,66	7,57	6,78	7,05	6,69	7,37	7,59	7,60	7,66	7,47	6,88	7,33	6,51	6,79	7,39	7,25	6,26	7,43	6,75	6,20
Densidade (g/mL)	0,698	----	----	----	---	--	--	--	--	--	--	--	--	---	---	---	---	----	---	----	---	0,7095
Espalhabilidade	3,1	13,0	22,6	33,1	33,8	29,2	19,0	6,9	7,6	8,9	12,1	16,1	3,1	12,5	18,3	14,2	6,2	15,2	4,4	18,8	14,9	14,2
Deslizamento	30	36	30	40	110	74	99	160	140	106	150	66	150	160	130	150	60	80	90	107	110	117

Legenda: Amostra Manipulada (AM); Cor: Luz visível (LV); Luz fluorescente (LF); Sem Alteração (SA); Modificada (M); Não Modificada (NM); Homogêneo (HO), Heterogêneo (HE); Alterou (A); Não Alterou (NA).

Fonte: Autores (2017).

No teste centrifugação, observou-se que ocorreu separação de fases na maioria das temperaturas analisadas, a partir do T₃₀. A amostra manipulada começou a apresentar alterações de cor, aspecto e odor a partir dos tempos T₁₂₀ a T₁₈₀ dias à 45 °C. Em relação a cor, comparou-se visualmente a cor da amostra do T₀ usado como padrão e foi observado que houve alteração de branco para amarelado e o odor se apresentou mais intenso (cheiro do óleo rancificado), provavelmente por oxidação dos componentes pelo estresse térmico. Quanto ao aspecto formou uma camada dura na superfície nos Tempos T₁₂₀ a T₁₈₀ nas temperaturas 45 °C, que pode ser devido à evaporação.

Quanto aos resultados de pH a amostra apresentou com variação de 7,10 a 6,20 no tempo inicial T₀ e T₁₈₀ dias a 45 °C. Não combinando com os resultados do trabalho de Fernandes, Machado e Oliveira (2011), que constatou no pH<5 efeito protetor contra micro-organismos na superfície cutânea de adolescentes e adultos, já nos RNs, e principalmente nos prematuros, a superfície cutânea possui pH com tendência a neutro.

A densidade foi realizada, apenas, no T₀ e no T₁₈₀ dias, resultando 0,6986g/mL e 0,7095 g/mL. A densidade é representada pela relação entre a massa de uma substância e o volume que ela ocupa. No caso de líquidos ou semissólidos este parâmetro pode indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis e água (BRASIL, 2010). Verificou-se maior espalhabilidade, em todos os tempos em relação ao T₀.

A formulação desenvolvida nessa pesquisa contém 25 % de óxido de zinco, isso pode justificar o baixo valor de espalhabilidade no T₀ tendo comportamento ideal para um creme para assadura que, por sua vez, deve promover uma barreira entre a pele e as excreções. A formulação também contém alto percentual (18 %) de óleos e o creme, após estresse térmico, ao longo do tempo pode sofrer alterações significativas como separação de fases. Um problema observado foi à perda de água percebida em algumas amostras que ficaram armazenadas em temperaturas 45 °C. Isso deixou as mesmas endurecidas e com isso diminuiu a espalhabilidade.

Em relação ao deslizamento a variação foi insignificante levando em consideração que esse não é um quesito reprovativo do produto em nível de qualidade, mas pode ser reprovado pelo consumidor.

Nas análises microbiológicas, verificou-se que não houve crescimento bacteriano em nenhuma das amostras. Na amostra manipulada, houve crescimento para fungos, mas ficou dentro dos parâmetros aceitáveis ($5,0 \times 10^2$ UFC/g) (BRASIL, 2010).

Conclusão

Entende-se que obter um produto de qualidade, os quesitos mínimos de BPM devem ser observados na sua manipulação, assim como tudo que envolve o seu processo antes, durante e depois de sua produção.

Nesse estudo, conclui-se que o creme para assaduras (AM) apresentou estabilidade microbiológica e química (pH), durante todo estudo. Suas características organolépticas ficaram estáveis até o T_{90} , porém demonstrou instabilidade física desde o T_{30} . Portanto, sugerem-se mais estudos de melhoramento do desenvolvimento da formulação com porcentagens diferentes de óxido de zinco e AGE.

Referências bibliográficas

BATISTUZZO, J.A. O.; ETO, Y.; ITAYA, M. **Formulário médico-farmacêutico**. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2011.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**, 2004.

_____. **Farmacopeia brasileira**. 5a. ed. Brasília: ANVISA, 2010 v.1.

_____. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. 2.ed.rev – Brasília: ANVISA, 2008.

BORGHETTI, G. S.; KNORST, M. T. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de loções O/A contendo filtros solares. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 42, n. 4, out./dez., 2006.

CARVALHO, V. O. et al. Consenso de cuidado com a pele do Recém-nascido, 2015. **Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)**. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/flipping-book/consenso-cuidados-pele/cuidados-com-a-pele/assets/downloads/publication.pdf. Acesso em: 06 maio 2018.

FERNANDES, J.D.; MACHADO, M.C.R.; OLIVEIRA, Z.N.P. Prevenção e cuidados com a pele da criança e do recém-nascido, 2011. **An Bras Dermatol**. 2011;86(1):102-10. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/abd/v86n1/v86n1a14.pdf>. Acesso em: 06 maio 2018.

FERREIRA, B. I. A. L. S. et. al. Dermatites: diagnóstico e terapêutica, 2014. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research–BJSCR**. Vol.5,n.2,p.22-26(Dez 2013 – Fev 2014). Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20131231_111210.pdf. Acesso em: 05 maio 2018.
Ferreira et.al / Braz. J. Surg. Clin. Res.

FERREIRA, A. O. **Guia prático da farmácia magistral**. 4. ed. São Paulo: Pharmabooks, 2010. 1v.

FORGAÇA, J. R. V. **Vitaminas usadas em cosméticos**. Brasil Escola 2016. Disponível em: <http://brasilescola.uol.com.br/quimica/vitaminas-usadas-cosmeticos.htm>. Acesso em: 08 jun. 2016.

GIRALDI, S.; CAMPOS, T. B. Visão geral e cuidados da pele do recém-nascido. Consenso de cuidado com a pele do Recém-nascido. 2015. Disponível em: http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/flipping-book/consenso-cuidados-pele/cuidados-com-a-pele/assets/basic-html/page2.html. Acesso em: 06 maio 2018.

ISAAC, et al. Protocolo para ensaios físico-químicos de estabilidade de fitocosméticos, **Rev. Ciênc. Farm. Básica** 2008. Disponível em: <http://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/70617/2-s2.0-0-54349121836.pdf?sequence=1>. Acesso em: 06 maio 2016.

MANHEZI, A. C.; BACHION, M. M.; PEREIRA, A. L.; Utilização de ácidos graxos essenciais no tratamento de feridas. **Rev. Bras. Enfer.** v. 61, n.5, p.620-8, 2008.

MEIRELES, C. et al. Caracterização da pele infantil e dos produtos cosméticos destinados a esta faixa etária. **Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde**. n. 41, p. 73-80, 2007. Disponível em: http://www.mastereditora.com.br/periodico/20131231_111210.pdf. Acesso em: 6 jul. 2016.

RASCHE, W. D; JUNQUEIRA, A.M. Formulação e análise de gel-creme hidratante facial. 2014. Curso Técnico em Química, UNIVATES - Lajeado, https://www.univates.br/tecnicos/media/artigos/William_Rasche.pdf. Acesso em: 24 nov. 2017.