

**CURSO DE FARMÁCIA**

Ticiane Braga Porto Rodrigues

**EVOLUÇÃO DA ACNE VULGAR EM UM GRUPO DE ESTUDANTES  
UTILIZANDO UMA FORMULAÇÃO DE USO TÓPICO COM  
ÁCIDO SALICILÍCO, ZINCO E ÓLEO DE MELALEUCA**

**Santa Cruz do Sul**

**2017**

Ticiana Braga Porto Rodrigues

**EVOLUÇÃO DA ACNE VULGAR EM UM GRUPO DE ESTUDANTES  
UTILIZANDO UMA FORMULAÇÃO DE USO TÓPICO COM  
ÁCIDO SALICÍLICO, ZINCO E ÓLEO DE MELALEUCA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Curso de Farmácia  
da Universidade de Santa Cruz do  
Sul, para a obtenção de título de  
Farmacêutica.

.  
Orientadora: Prof<sup>a</sup> Ma. Arlete Klafke

Santa Cruz do Sul

2017

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha família, especialmente ao meu marido e filho, pela paciência, incentivo, apoio e por entenderem a importância desse trabalho na minha vida.

A Prof<sup>a</sup>. Ms. Arlete Klafke pelos conhecimentos ensinados, com muita clareza e tranquilidade; a farmacêutica Jéssica, pelo auxílio durante as práticas; e aos amigos e colegas que contribuíram ao longo de todos os semestres.

Também agradeço aos meus voluntários da Escola Nossa Senhora do Rosário pelo comprometimento a utilizar o gel, tornando possível este trabalho.

.

“Nós todos temos sonhos. Mas, para tornar os sonhos realidade, é preciso uma enorme quantidade de determinação, dedicação, auto-disciplina e esforço.”

- Jesse Owens

## RESUMO

A acne vulgar é provavelmente a doença de pele mais comum, denominada como um distúrbio dos folículos pilossebáceos e caracterizada por comedões, pústulas, nódulos e pápulas inflamatórias e não inflamatórias, tipicamente ocorre em áreas do corpo com glândulas sebáceas. Sua patogênese é considerada multifatorial, afetando principalmente adolescentes, jovens e adultos, a presença das lesões acneicas, pode levar a uma baixa autoestima, alterações comportamentais, representando um impacto muito grande no estado psicológico dos indivíduos que há possuem. Vários princípios ativos cosmeceúticos vêm sendo utilizados nas formulações de tratamento para acne, entre eles o ácido salicílico, com ação queratolítica, esfoliante e antimicrobiana; o zinco, desempenhando um papel de ação seborreguladora e microbicida; o óleo essencial de melaleuca que apresenta propriedades antifúngicas, anti-inflamatórias, antibacteriana e ação bacteriostática. Este estudo teve como objetivo desenvolver um gel hidrofílico contendo o ácido salicílico, o zinco e o óleo essencial de melaleuca associados e estudar sua estabilidade físico-química e microbiológica. Após sua estabilidade comprovada, aplicar a formulação em um grupo de adolescentes com acne da Escola de Ensino Médio Nossa Senhora do Rosário, em Santa Cruz do Sul, RS, durante 60 dias e avaliar sua ação. O projeto foi aprovado pelo CEP – UNISC sob o parecer número 1.851.805. O gel desenvolvido foi submetido aos testes de centrifugação, avaliação macroscópica, pH e viscosidade, e testes microbiológicos em amostra mantida a temperatura ambiente e em estresse acelerado 21 dias/45°C. Obteve-se um gel hidrofílico, farmacotecnicamente estável de cor branca, translúcida, com homogeneidade adequada, límpido, com odor característico do óleo essencial de melaleuca e dentro do pH fisiológico permitido e livre de contaminação microbiológica, Foram selecionados 10 voluntários que apresentaram acne leve (30%) e moderada (70%), com predominância do sexo masculino (90%) aceitos nos critérios de inclusão do estudo que utilizaram por 8 semanas aplicando a formulação uma vez ao dia. O gel foi bem tolerado pelos voluntários, sem efeitos adversos, com uma redução significativa da pontuação global da acne, resultando em uma melhora em 70% dos voluntários que passaram do grau moderada para acne leve. O gel desenvolvido mostrou-se eficaz, reduzindo as lesões e o grau de acne em todos os voluntários.

Palavras - chave: acne vulgar, gel, ácido salicílico, zinco pidolato, óleo essencial de melaleuca, GAGs, Estudo *in vivo*.

## ABSTRACT

Acne vulgaris is probably the most common skin disease defined as a disorder of the sebaceous follicles and characterized by comedones, pustules, nodules, and by inflammatory or noninflammatory papules; it typically occurs in areas of the body with sebaceous glands. Acne pathogenesis is considered multifactorial, especially affecting teenagers, young adults and adults; the presence of acneic lesions can lead to low self-esteem and behavioural change, which represents a great impact on psychological state of those who have it. Several cosmeceuticals active ingredients have been used in formulations for acne treatment, including salicylic acid, with keratolytic action, exfoliant and antibacterial activity; zinc, with sebo-regulatory and microbicide activities; and tea tree essential oil that has antifungal, anti-inflammatory, antibacterial and bacteriostatic properties. The aim of the present study was to formulate a hydrophilic gel with the association of salicylic acid, zinc and tea tree essential oil, and to evaluate its physicochemical and microbiological stability. Passing stability tests, apply the formulation in a group of teenagers with acne from Nossa Senhora do Rosário High School, Santa Cruz do Sul, Rio Grande do Sul, Brazil for 60 days and evaluate its action. Research Ethics Committee – University of Santa Cruz do Sul approved the project under protocol number 1.851.805. The formulated gel was submitted to centrifugation test, macroscopic evaluation, pH and viscosity, and microbiological tests from a sample stored at room temperature and under accelerated stress for 21 days/45 °C. The gel obtained was hydrophilic, pharmacotechnically stable, translucent white gel, adequately homogeneous, limpid, with characteristic odor of tea tree essential oil, within physiological pH range and free of microbiological contamination. Ten volunteers were selected with mild acne (30%) and moderate acne (70%), mostly of them by men (90%), who met inclusion criteria of this study; the formulation was applied once a day during 8 weeks. The gel was well tolerated by volunteers, with no adverse effects, presenting a significant reduction in global assessment scale for acne severity, and resulting an improvement in 70% of volunteers who went from moderate to mild acne. The formulated gel demonstrated efficacy, reducing acne lesions and severity of acne in all volunteers.

Keywords: acne vulgaris, salicylic acid, zinc pidolate, tea tree essential oil, GAGs, in vivo study.



## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	13
2.1 Geral.....	13
2.2 Específicos .....	13
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	14
3.1 Pele e suas funções fisiológicas.....	14
3.2 Acne .....	15
3.2.1 Etiologia.....	16
3.2.2 Classificação da acne.....	17
3.2.3 Protocolos de tratamento da acne e avaliação da evolução .....	18
3.3 Ativos cosméticos no tratamento da acne .....	20
3.3.1 Óleo essencial de Melaleuca.....	20
3.3.2 Acido Salicílico .....	22
3.3.3 Zinco.....	23
3.4 Desenvolvimento de cosméticos para acne .....	24
3.4.1 Avaliações de qualidade.....	25
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	26
4.1 Tipo de Estudo e Local de Pesquisa .....	26
4.2 Desenvolvimento e Avaliação da formulação.....	26
4.2.1 Formulação proposta.....	26
4.2.2 Preparo da formulação .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
4.3 Testes de Controle de Qualidade e Estabilidade .....	27
4.3.1. Centrifugação .....	27
4.3.2 Análise macroscópica.....	27
4.3.3 Determinação do valor do pH.....	27
4.3.4 Determinação de viscosidade .....	28
4.3.5 Avaliação microbiológica .....	28
4.3.6 Estudos de Estabilidade Acelerada .....	28
4.4 Testes <i>in vivo</i> .....	29
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	401

5.1 Preparação e Testes de Controle de Qualidade e Estabilidade ....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	1
5.1.2 Análise Macroscópica .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	1
5.1.3 Teste de determinação do pH .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	2
5.1.4 Teste da determinação da viscosidade .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	2
5.1.5 Avaliação Microbiológica .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	2
5.1.6 Estabilidade Acelerada.....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	3
5.2 Testes <i>In vivo</i> .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>	4
<b>CONCLUSÃO</b> .....		39
<b>REFERÊNCIAS</b> .....		40
ANEXO A - Questionário para avaliação do Estudante .....		46
ANEXO B – Protocolo de aprovação do CEP .....		48

## 1 INTRODUÇÃO

A acne é uma dermatose inflamatória crônica, que acomete o folículo pilossebáceo e que se caracteriza pela hiperqueratização folicular, a hiperprodução folicular, a inflamação dérmica periglandular e o aumento da colonização por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*), com a influência hormonal sendo determinante na fisiopatogenia desses fatores (COSTA, 2012). Afeta cerca de 90% dos jovens entre 12 e 24 anos, sendo que as lesões podem permanecer até a idade adulta e os locais predominantes destas lesões são o rosto, as costas e o peito (ASAI YUKA et al., 2016; PICOSSE et al., 2016).

A sua classificação é representada por quatro níveis de severidade, onde o grau I é a forma mais leve, a única não inflamatória e caracterizada pela presença de comedões; no grau II os comedões se associam a pápulas e pústulas; o grau III caracteriza-se pela presença de nódulos; o grau IV com predomínio de nódulos purulentos grandes e o grau V considerada a acne fulminante, com intensa inflamação (GHADIM; SHEIKHNAVASI; 2013; COSTA, 2012).

Por se tratar de uma doença crônica, pode causar efeitos psicossociais, provocando desconforto, estresse emocional, desfiguração e até mesmo cicatrizes permanentes na pele. Podendo também causar ansiedade e constrangimento em jovens e adultos diminuindo o bem estar fisiológico e social (FOX et al., 2016).

O tratamento da acne tem como objetivo principal controlar e tratar lesões existentes, reduzir o desconforto físico provocado pelas lesões inflamadas, melhorar a aparência física, e limitar a duração da doença. O tempo prolongado, os hábitos de higiene e o uso correto do tratamento poderão dificultar a adesão do mesmo (FOX et al., 2016; ZAENGLEIN et al., 2016; FIGUEIREDO et al., 2011). Existem diversos tratamentos para a acne como medicamentos independentes e/ou associados a cosméticos para uso tópico, e vários procedimentos dermatológicos (BRENNER et al., 2006).

Muitos princípios ativos cosméticos vêm sendo estudados para aplicação em pele acneica (COSTA, 2012), entre eles o ácido salicílico, o zinco e óleos essenciais.

O ácido salicílico com ação antimicrobiana e queratolítica atua na camada córnea e evita fungos e bactérias oportunistas. Já utilizado como terapia tópica

adicional no tratamento da acne, pode ser empregado em diversas formas farmacêuticas tópicas e seu uso dispensa a prescrição médica (WILLIANS et al., 2012; RIBEIRO, 2010; FONSECA; PRISTA; 2000).

O zinco é conhecido no tratamento antiacneico por reprimir o processo inflamatório da acne vulgar, podendo ser utilizado sozinho ou como adjuvante. Apresenta atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e inibidora da enzima 5- $\alpha$ -redutase, além da sua ação sobre as funções dos neutrófilos e macrófagos (GUPTA et al., 2014; COSTA, 2012; FIGUEIREDO, 2011).

Tratamentos com produtos originados de plantas vêm sendo utilizados no combate a acne vulgar, representando um grande volume de estudos nesta área. Dentre essas plantas o óleo essencial de melaleuca tem sido alvo destes estudos, devido ao seu principal constituinte ativo, o terpinen-4 (PATEL; SHAH; SHAH, 2015; ANSELMINI et al., 2010). Este constituinte tem propriedades antifúngicas, anti-inflamatórias, antibacteriana e ação bacteriostática comprovada contra varias cepas; sua utilização tópica é segura, favorecendo adicionalmente o controle de oleosidade da pele (MONTENEGRO; COSTA; BRANCO, 2013; RIBEIRO, 2010).

O objetivo deste estudo foi desenvolver um gel tópico contendo a associação do ácido salicílico, zinco e óleo essencial de melaleuca e realizar testes de estabilidade físico-química e microbiológica desta formulação. Adicionalmente avaliou-se a eficácia do uso diário deste gel no quadro da acne vulgar em um grupo de adolescentes.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Geral**

Avaliar em um grupo de adolescentes a eficácia de uma formulação em gel de uso tópico contendo ativos que atuam sinergicamente nos diferentes fatores desencadeadores da acne.

### **4.2 Específicos**

- Desenvolver e testar um gel aquoso com a incorporação de ácido salicílico 2%, zinco pidolato 2% e óleo essencial de melaleuca 2%.
- Avaliar a estabilidade físico-química e microbiológica desta formulação cosmética.
- Selecionar um grupo de voluntários que apresentem acne leve ou moderada.
- Orientar e acompanhar a utilização da formulação desenvolvida durante sessenta dias.
- Avaliar a evolução do quadro da acne através da quantificação do índice de severidade antes e após o estudo e através de registros fotográficos.

## 5 REFERENCIAL TEÓRICO

### 5.1 Pele e suas funções fisiológicas

A pele é considerada o maior órgão do corpo humano, constitui em torno de 16% do total do peso corporal. Algumas funções são atribuídas a este órgão como, controle da temperatura, absorção da radiação ultravioleta, absorção e eliminação de substâncias químicas, além de proteger e revestir a superfície externa do corpo. É o órgão mais visível do corpo e determina, em grande medida, a aparência com uma ampla função na comunicação social e sexual (RIBEIRO, 2010; GOMES, 2009).

Pode ser classificada como pilosa, que reveste a maior parte do corpo; orificial que se encontra entre a pele pilosa e as mucosas e a glabra é encontrada nas palmas das mãos e planta dos pés. A pele é basicamente formada pela epiderme, derme e hipoderme (RIBEIRO, 2010).

A epiderme é uma camada de epitélio pavimentoso estratificado, que não possui circulação sanguínea e linfática (GOMES, 2009). É constituída de diferentes camadas, formadas principalmente por queratinócitos, células de Langerhans e células de Merkel (RIBEIRO, 2010). As camadas da epiderme são definidas pela posição, morfologia, forma e estado de diferenciação dos queratinócitos e são divididos em cinco camadas: estrato basal, estrato lúcido, estrato espinhoso, estrato granuloso e estrato córneo (HARRIS, 2005). O estrato basal serve como barreira permeável que dá suporte a epiderme e estabelece união com derme. Na camada basal, também estão presentes os melanócitos, responsáveis pela síntese de melanina, que por sua vez, garante a pigmentação da pele (LEONARDI, 2008). A camada córnea é a mais externa da epiderme e serve como a principal barreira contra a penetração de substâncias químicas e microorganismos (GOMES, 2009).

A derme está localizada abaixo da epiderme e apoiada sobre a hipoderme. É formada por um tecido conjuntivo, constituído de vasos e nervos, tecido este responsável pelo suporte estrutural da pele e pela nutrição da epiderme, além de proteger o corpo de lesões mecânicas (HARRIS, 2005). É dividida em duas regiões, uma que se encontra em contato direto com a epiderme, a derme papilar, e outra logo abaixo, a derme reticular. Esta parte da pele é formada por uma estrutura de

fibras proteicas denominadas de colágeno e elastina associada a uma matriz extracelular. Possuem ainda irrigação sanguínea, células de Langerhans, apêndices cutâneos (glândulas sebáceas, glândulas sudoríparas e folículo piloso) (RIBEIRO, 2010).

A hipoderme também chamada de panículo adiposo é a camada mais profunda da pele, formada por tecido conjuntivo frouxo e é altamente vascularizada (GOMES, 2009). Exerce função no isolamento térmico e na proteção mecânica contra choques externos (HARRIS, 2005).

Durante a vida, a pele sofre muitas mudanças, desde o ambiente aquático da gravidez até o contato com o ar ao nascimento, adaptando-se as mudanças hormonais da puberdade. Mudanças adicionais podem ocorrer durante enfermidades, traumas, exposição ao meio ambiente, além do processo de envelhecimento. Alguns fatores que levam a essas mudanças da pele são controláveis, enquanto outros estão fora de controle (OBAGI, 2004).

As glândulas sebáceas responsáveis pela secreção de sebo estão localizadas junto à estrutura pilossebácea na derme e sofrem a ação de vários destes fatores. Qualquer alteração no fluxo da secreção para a superfície da epiderme procede na inflamação crônica que obstrui os ductos, esta obstrução é chamada de acne (LEONARDI, 2008).

As glândulas sebáceas responsáveis pela secreção de sebo estão localizadas junto à estrutura pilossebácea na derme e sofrem a ação de vários destes fatores. Qualquer alteração no fluxo da secreção para a superfície da epiderme procede na inflamação crônica que obstrui os ductos, esta obstrução é chamada de acne (LEONARDI, 2008).

## 5.2 Acne

O termo acne é derivado do grego chamada de *akme*, que significa eflorescência, ponto de elevação. O seu aparecimento é mais prevalente no sexo masculino onde tende a ser mais grave (RIBEIRO, 2010; BONETTO et al., 2004).

A acne vulgar é provavelmente a doença de pele mais comum, afetando cerca de 80% da população entre 11 e 30 anos, na adolescência e início da fase adulta. As estimativas de prevalências em adolescentes variam de 35% a 90% podendo persistir durante anos e resultar em desfiguramento e cicatrizes permanentes, com sérios efeitos adversos sobre desenvolvimento psicossocial e

resultando em problemas emocionais. A presença das lesões acneicas num período marcado pela falta de autoconfiança e considerado como de formação da identidade e da maturação, leva a diminuição da autoestima e alterações comportamentais (VILAR et al., 2015).

Denominada como um distúrbio dos folículos pilossebáceos é caracterizada por comedões, pústulas, nódulos e pápulas inflamatórias e não inflamatórias, ocorre em áreas do corpo com glândulas sebáceas hormonalmente sensíveis, incluindo o rosto, pescoço, peito, costas e braços (MOGADDAM; ARDABILI; MALEKI, 2014; FIGUEIREDO et al., 2011).

### 5.2.1 Etiologia

Sua patogênese é considerada multifatorial como o estresse, genética, trauma mecânico, sudorese excessiva e hormonal. Alterações na produção da secreção sebácea vêm sendo considerada o principal evento da acne, estando presente antes mesmo do surgimento das lesões clínicas inflamatórias, como os nódulos, pápulas e pústulas. Este aumento de sebo derivado das glândulas sebáceas resulta na oclusão dos folículos sebáceos formando um microcomedão; considerado a lesão primária da acne, que se não tratado torna-se um comedão ou lesão inflamatória. Um dos maiores fatores que contribui para a patogênese da acne é a proliferação da bactéria *P. acnes* que tem seu desenvolvimento favorecido pela mistura do sebo e células foliculares. Essa bactéria é a responsável pela liberação de citocinas e fatores de necrose tumoral (TNF) que contribui para o aparecimento de neutrófilos e mastócitos e que levam a inflamação (PICOSSE et al., 2016).

Essa dermatose exerce relação direta com os hormônios, tanto no surgimento como na manutenção do quadro em alguns dos seus portadores. No período da puberdade e idade adulta a participação dos andrógenos na acne, contudo, é muito maior. Os picos de secreção sebácea ocorrem em jovens e adultos e decrescem de forma estável, principalmente nos meninos. Mas a secreção sebácea não para, mostrando que esse hormônio não é o único responsável pela sebogênese, presumindo-se que o papel da testosterona é relevante nessa manutenção (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT; 2008).

Classificada como a acne da mulher adulta e sendo motivada pelas alterações hormonais e principalmente pelo estresse, a acne que antecede o período pré-menstrual ocorre em torno de 35% das mulheres e resulta do aumento



da progesterona com ocorrência do aumento da oleosidade facial pelo aumento da secreção de sebo rica em ácidos graxos e aumento dos óstios foliculares (CAPPEL; MAUGER; THIBOUTOT, 2005; MACEDO, 2005).

### 5.2.2 Classificação da acne

As lesões, em conjunto ou isoladamente, definem a gravidade e o tipo da acne. O comedão é a primeira lesão e surge em consequência da ceratose do pilo sebáceo. A pústula apresenta conteúdo purulento e a pápula tem dimensões pequenas de até 3mm. O nódulo já tem dimensões maiores podendo atingir até 3cm e o quisto tem um conteúdo pastoso na sua dimensão. A cicatriz é resultante da destruição folicular do pilo sebáceo através do processo inflamatório (ZAENGLEIN et al., 2012; FIGUEIREDO et al., 2011).

A partir das lesões pústula, pápulas, comedões e nódulos apresentados, a acne vulgar pode ser classificada em dois tipos: acne não inflamatória (grau I), quando apresenta somente comedões, sem inflamação e a acne inflamatória (graus II a V) corresponde ao predomínio de pápulas, pústulas e os nódulos (COSTA, 2012; PIMENTEL, 2008).

A acne grau I é também conhecida como comedogênica tem predomínio de microcomedo, comedo fechado (cravo branco) e comedo aberto (cravo preto). Na acne grau II as lesões variam intensamente, não apresentam nódulos, somente pápulas, pústulas e comedões e a seborréia está sempre presente. A grau III é nódulo-cística pois devido a reação inflamatória formam-se os nódulos furunculóides e apresenta comedos abertos, pápulas, pústulas e seborréia. A acne grau VI conhecida como acne conglobata, tem quadro associado com nódulos purulentos, numerosos e grandes, podendo formar abscessos que drenam pus. Esta forma associa-se predominantemente ao sexo masculino e acomete principalmente a face e o pescoço. A grau V é extremamente rara e grave, acomete principalmente os homens, sendo chamada de *acne fulminans* e acompanhada de vários sintomas como febre, leucocitose e poliartralgia, se não tratada corretamente pode ser fatal (PIMENTEL, 2008).

Os graus I e II, na maioria das vezes não deixam cicatrizes, já os graus III, IV, V deixam marcas e cicatrizes bem visíveis (GOMES, 2009).

Estudos afirmam que existe associação significativa entre os graus de severidade da acne e seu impacto na qualidade de vida dos doentes que sofrem os

efeitos psicológicos, como ansiedade, depressão e tendência de suicídio (AL-SHIDHAMI et al., 2014; TASOULA et al., 2012).

Estes fatores de impacto psicossocial têm repercutido na não adesão ao tratamento dos pacientes com acne, gerando discrepâncias entre as expectativas do doente e dos médicos a cerca dos protocolos de tratamentos adotados (FIGUEIREDO et al., 2011).

### **5.2.3 Protocolos de tratamento da acne e avaliação da evolução**

O tratamento deve ser adequado a extensão do problema e devem ser selecionados os ativos que apresentem o menor índice de complicações. Para que o resultado se mantenha indefinidamente deve ser feito um acompanhamento periódico a fim de instituir medidas preventivas e curativas já que a acne é um problema crônico (PICOSSE et al., 2016; PIMENTEL, 2008; JAPPE, 2003).

Os tratamentos tópicos com ácidos, retinoides, peróxido de benzoíla e antibióticos são recomendados para acne inflamatória leve a moderada. Para os casos moderados a graves, o tratamento pode ser feito com combinações tópicas ou sistêmicas de hormônios e antibióticos já que a doença é classificada como multifatorial (PICOSSE et al., 2016).

Muitos medicamentos associados vêm sendo utilizados nos tratamentos e há a preocupação sobre as interações nestas associações, pois pode ocorrer a inativação dos ativos na fórmula (PATEL; SHAH; SHAH, 2015).

O uso de retinoides como cosmeceuticos (retinol, ácido retinoico) e de retinoides farmacêuticos (tretinoína ou isotretinoína, adapaleno e tazaroteno), estão dentro de um consenso como sendo a primeira linha usada no tratamento da acne vulgar leve a moderada. Eles atuam induzindo a descamação, controlam a formação dos microcomedo, reduzem as lesões inflamatórias já existentes e minimizam o desenvolvimento de novas lesões acneicas (PICOSSE et al., 2016; COSTA, 2012; MONTAGNER; COSTA, 2010).

Quanto aos estudos com os retinoides tópicos comprovou-se que a tretinoína reduziu significativamente os comedões, porém adapaleno e tazaroteno são superiores a tretinoína para acne comedonal (ASAI YUKA et al., 2016; RAMANATHAN; HEBERT, 2011; NUNES; COSTA, 2011).

O peróxido de benzoila prescrito para o tratamento da acne leve a moderada possui atividade ceratolítica e antibacteriana menor que os retinoides, atua liberando os radicais livres de oxigênio, que oxidam as proteínas bacterianas. As formulações tópicas indicadas usam concentrações de 2,5 a 20% e o efeito é dose dependente, porém muitas vezes os pacientes relatam irritação no local, devendo então ser usado em concentrações mais baixas ou alterando os dias, com um aumento gradativo até que a pele acostume-se (MONTAGNER; COSTA, 2010; PIMENTEL, 2008; BRENNER et al., 2006).

Estudos vêm mostrando que os tratamentos citados acima quando associados a antimicrobianos tópicos apresentam ação antibacteriana e anti-inflamatória. A eritromicina e a clindamicina em combinação com o peróxido de benzoila reduzem o crescimento da *P. acnes* no ducto pilossebáceo (ASAI YUKA et al., 2016; RAMANATHAN; HEBERT, 2011; FIGUEIREDO et al., 2011).

A dapsona apresenta propriedades anti-inflamatórias derivada de uma sulfona sintética. Em gel a 5% aplicado duas vezes ao dia têm demonstrado eficácia e segurança, tanto no sexo feminino como no masculino. Mas com uma taxa de maior incidência do grau de lesão da inflamação nas mulheres e nas adolescentes (ROSSO et al., 2015).

As modernas diretrizes de abordagem da acne vulgar levam em consideração o uso tópico e o sistêmico. Em um estudo realizado com mais de 3.300 pacientes com acne vulgar, verificou-se que a prescrição de cosméticos associados aos tratamentos medicamentosos aumentava a adesão terapêutica devido ao resultado expressivo. Vários princípios ativos cosmeceúticos merecem destaques e vem sendo utilizados frequentemente nas formulações de tratamento para acne, entre eles os ácidos azelaico, salicílico, glicólico, retinoico, mandélico, óleo de melaleuca, zinco entre outros ativos (COSTA, 2012).

Para determinar a eficácia de um tratamento, pode-se utilizar, entre outros métodos, o Sistema de Classificação Global da Acne ou *Global Acne Grading System* (GAGS), que adota um sistema de pontuação quantitativo para avaliar a sua gravidade. Neste sistema considera-se cinco regiões da face (fronte, malar direito, malar esquerdo, nariz e queixo) e para cada região, com base na área da superfície, na distribuição e na densidade das unidades pilossebácea, um fator é atribuído. Para cada tipo de lesão acneica é atribuído um grau; sem lesões = 0, comedões = 1, pápulas = 2, pústulas = 3 e nódulos = 4. A pontuação para cada região é calculada

utilizando-se uma fórmula que multiplica um fator pré estabelecido e o grau (0-4) encontrado. A pontuação global é a soma das pontuações de cada região, o que determinará a gravidade: de 1-18 leve, de 19-30 moderada, de 31-38 grave e acima de 39 muito grave (MOGADDAM; ADABILI; MALEKI, 2014; HAMISAH; KHAIRANI; SHAMSUL, 2010; DOSHI; ZAHEER; STILLER, 1997).

Atualmente não existe nenhum sistema universal de classificação da acne vulgar recomendada por especialistas da área. Os médicos podem usar uma escala de classificação que engloba os números e tipos de lesões da acne, bem como a gravidade da doença, cicatrizes, localização e extensão anatômicas, para facilitar as decisões terapêuticas e avaliar a resposta do tratamento ideal para cada paciente. Métodos como padrões fotográficos vem sendo utilizados para melhorar a reprodutibilidade, que permite uma avaliação precisa e remota da acne. Algumas medidas mais específicas como ultravioleta, níveis de sebo, pH da pele e perda de água transepidermica podem também ajudar a classificar a acne de uma forma mais objetiva em um futuro bem próximo (ZAENGLIN et al., 2016).

### **5.3 Ativos cosméticos no tratamento da acne**

A seleção do tratamento e a escolha correta dos ativos cosméticos dependem do grau de acometimento da pele, o tipo de pele, e do poder aquisitivo dos pacientes. Um dos recursos terapêuticos usados são as formulações tópicas magistrais como géis, sabonetes, tônicos, cremes, pois apresentam a vantagem do emprego de um ou mais ativos antiacneicos na mesma formulação (MONTENEGRO; COSTA; BRANCO, 2013).

Os *peelings* químicos são um dos tratamentos para acne mais utilizados, sendo usados ácidos em associação com outras terapias ou isoladamente e em concentrações variadas. Outros princípios ativos têm indicação para tratar a acne, como o enxofre, própolis, camomila, óxido de zinco, hamamélis, ácido azelaico, ácido glicólico, ácido retinóico, ácido kójico, ácido mandélico entre outros (ZAENGLIN, 2016; MONTAGNER; COSTA, 2010; COTELLESA et al., 2004).

#### **5.3.1 Óleo essencial de melaleuca**

As formulações usadas no tratamento da acne incluem vários extratos de plantas e óleos essenciais, que tem efeitos antioxidantes apresentando bons

resultados e prevenindo a oxidação do sebo e a comedogênese e principalmente diminuindo a inflamação (PATEL; SHAH; SHAH, 2015).

A melaleuca (*Melaleuca alternifolia* Chell), popularmente conhecida como árvore de chá, é uma espécie aromática da família *Myrtaceae*, originária da Austrália (VIEIRA et al., 2004). É uma planta de um grande interesse econômico devido à presença do óleo essencial armazenado no tecido folicular, e este possui ação bactericida, anti-inflamatória e antifúngica comprovada com indicações de uso para cremes odontológicos, cremes para a pele, picada de inseto e até para queimaduras (FOX et al., 2016; ANSELMINI et al., 2010).

Apresenta uma complexa mistura de sesquiterpenos, monoterpenos e os álcoois e mais de 100 compostos isolados. Os principais constituintes são o  $\beta$ -pineno,  $\alpha$ -terpineol,  $p$ -cimeno, terpinen-4 ol, 1,8-cineol,  $\gamma$ -terpineno,  $\alpha$ -terpineno. O composto terpinen-4 é o principal responsável pela atividade antimicrobiana e sua concentração deve ser no máximo de 30%, já o 1,8-cetiol deve apresentar uma concentração máxima de 15% pois possui propriedades irritantes a pele (SAGAVE et al., 2015; CASTELO et al., 2013).

O mecanismo farmacológico pelo qual o óleo de melaleuca alcança sua atividade antimicrobiana consiste na inibição da respiração dos microorganismos, levando incapacidade de manter a homeostase, assim como a integridade da membrana celular (CARSON et al., 2006). Em um estudo realizado a fim de avaliar a ação do óleo essencial sobre algumas amostras de *Enterococcus faecium* e *faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Stenotrophomonas maltophilia*, algumas muito resiste a antibióticos, relataram que o óleo essencial de melaleuca inativou todas as bactérias em alguns minutos, exceto a amostra de *S. aureus* (MAY et al., 2000).

Em um estudo randomizado controlado por placebo e duplo-cego foi testado a eficácia antiacneica do óleo de melaleuca. Um gel tópico contendo o óleo a 5% mostrou-se eficaz no tratamento da acne vulgar leve a moderada quando comparado com o placebo. As lesões não inflamatórias como as inflamatórias obtiveram uma redução significativa no quadro da acne (FOX et al., 2016; ENSHAIEH et al., 2007). O uso tópico apesar da melhora mais lenta no começo do tratamento, mostra resultados tão eficazes na redução das lesões quando comparado com o uso do peróxido de benzoila (RIBEIRO, 2010). Em um estudo comparativo e randomizado, o óleo de melaleuca a 5% tópico foi comparado com o

uso do peróxido de benzoila em 124 pacientes. Após os 90 dias de estudo, foi constatado que as lesões da acne tiveram uma grande melhora e não houve diferença significativa entre os dois tratamentos (COSTA, 2012).

O óleo essencial de melaleuca não deve ser tomado por via oral e deve ser usado de preferência diluído para uso tópico, onde o contato direto com a pele pode causar dermatite de contato alérgica em peles muito sensíveis e concentrações elevadas (BACCOLI et al., 2015).

### **5.3.2 Acido Salicílico**

O ácido salicílico vem sendo usado como uma terapia tópica adicional no tratamento da acne há bastante tempo e de forma segura, compondo diferentes formulas farmacêuticas disponíveis sem prescrição médica e pode ser usado sozinho ou em combinação. Apresenta ação esfoliante moderada, comedolítica e ceratolítica sendo muito efetivo contra comedões e lesões inflamatórias evitando ainda a contaminação por bactérias e fungos e proporcionando propriedades anestésicas. Geralmente faz-se uso associado a outro principio ativo de uso tópico. Muito empregado no tratamento da acne vulgar e *peelings* químicos, sendo ainda classificado como um regulador da oleosidade (ZAENGLEIN et al., 2016; WILLIAMS et al., 2012; MURAD et al., 2010; RIBEIRO, 2010; STRAUSS et al., 2007; DRAELOS, 2005; FONSECA; PRISTA, 2000).

Pode causar, em alguns pacientes, descamação moderada, edema e eritema em formulações tópicas assim como nos *peelings*. O uso de qualquer concentração fica extremamente proibido em mulheres grávidas e durante o período de amamentação. Deve ser ressaltado que indivíduos alérgicos a aspirina devem evitar produtos contendo ácido salicílico (MURAD et al., 2010).

O uso de ácido salicílico em baixas concentrações de 0,5% a 3% age estimulando a formação da camada córnea, possuindo a atividade queratoplástica. Já em concentrações superiores, 4% a 20%, age removendo a camada córnea, com atividade exclusiva de queratolítico (PIMENTEL, 2008).

A dosagem usual desse ativo fica entre 0,5 a 2% podendo ser usado até 3 vezes ao dia. No cuidado diário em cosméticos como sabonete, tônico-adstringente e gel anti acne, visam reduzir a oleosidade, o eritema e a inflamação (ZAENGLEIN et al., 2016).

Em um estudo com participantes com acne leve a moderada na face, foram testadas duas formulações diferentes: uma de ácido salicílico 1% com peróxido de benzoila a 4% e outra de ácido salicílico 2% com peróxido de benzoila 8%, ambas aplicados duas vezes ao dia, durante oito semanas. Observou-se que a combinação dos ativos nas duas formulações testadas mostrou-se bastante eficaz no tratamento da acne vulgar, com uma redução significativa principalmente da lesão inflamatória (SCHLESINGER; MILLS, 2010).

### 5.3.3 Zinco

O zinco utilizado como adjuvante ou sozinho, apresenta algumas utilidades no combate as infecções dermatológicas, devido a sua ação sobre as funções dos neutrófilos, célula natural Killer e dos macrófagos (GUPTA et al., 2014).

Apresenta-se como acetato de zinco, gluconato de zinco, pidolato de zinco e sulfato de zinco são usados para tratamentos nos quadros de inflamação e também pelo efeito bacteriostático sobre o *P. acnes* (RIBEIRO, 2010). Possui atividade antimicrobiana (inibe a enzima lípase secretada pelo *P. acnes*, diminuindo o nível de ácidos graxos livres) assim como antiinflamatória e inibidora da enzima 5- $\alpha$ -redutase, inibem a quimiotaxia de polimorfonucleares e ativam a fagocitose por granulócitos. O tratamento com zinco induz um aumento significativo na expressão de todos os marcadores envolvidos na imunidade inata (GUPTA et al., 2014; COSTA, 2012; KAYMAK et al., 2007; DRÉNO et al., 2001; MEYNADIER, 2000).

O mecanismo de ação do zinco no tratamento da acne vulgar ainda é mal elucidado, mas estudos apontam pela ação diretamente sobre o equilíbrio inflamatório microbiano e que facilita a absorção de anti-inflamatórios quando usados em associações (JAMES; BURKHART; MORREL, 2009).

O uso do zinco em produtos tópicos e sistêmicos vem sendo utilizados para o tratamento da acne vulgar, embora alguns estudos mostrem que o uso tópico de sulfato de zinco provoca irritação no local da aplicação e não seja tão eficaz. Sharqueie et al. (2008) não concorda e relata que suas observações em um estudo duplo-cego randomizado apresentou efeitos eficazes no uso tópico de sulfato de zinco 5%. Participantes com idade entre 13 e 27 anos com acne vulgar leve na face utilizaram uma loção de uso tópico com sulfato de zinco a 5% duas vezes ao dia por 60 dias. Os resultados foram registrados pela comparação de fotografias do antes e

do depois e pela contagem do número de pápulas e pústulas. Ocorreu uma melhora significativa e moderada em alguns pacientes, porém sete dos vinte e três selecionados para o estudo não apresentaram nenhuma melhora no quadro.

Em outro estudo com 30 pacientes com acne vulgar moderada, os autores avaliaram a eficácia da terapia do zinco tópico isolado, usando um grupo placebo e observando o número ou tipo de lesão da acne. Durante as 12 semanas de estudo não houve diferença significativa entre o grupo placebo e os tratados com zinco. (KAYMAK et al., 2007).

#### **5.4 Desenvolvimento de cosméticos para acne**

Os géis proporcionam características sensoriais de toque aprazível sendo muito empregado em produtos como finalidade de proteção, hidratação, lubrificação, sendo compatíveis com vários princípios ativos (PERES, 2011). Vem sendo muito empregado no tratamento da pele acneica, pois pode-se evitar usar componentes de fase oleosa na sua preparação, não interferindo na patogênese natural da acne (MONTENEGRO; COSTA; BRANCO, 2013).

A forma farmacêutica gel é uma preparação semi sólida, obtida através da dispersão das pequenas partículas inorgânicas ou até mesmo grandes moléculas orgânicas (polímeros gelificantes) em meio aquoso, adquirindo esta conformação doadora de viscosidade (VILLANOVA et al., 2010; AULTON, 2005). Alguns géis apresentam um toque sensorial mais seco e outros mais molhados, pegajosos, que são promovidos pelos diferentes polímeros disponíveis para a formulação (ALLEN et al., 2007).

Dentre todos os polímeros usados, pode-se destacar como sendo as mais usuais as gomas naturais; materiais semi-sintéticos como hidroxietilcelulose (Natrosol®), metilcelulose, carboximetilcelulose e sintéticos como os derivados do ácido carboxivinílico (Carbopol®; Aristoflex®) que são classificados como polímeros hidrofílicos (ALLEN et al., 2007; ZANINI, 2007).

Os adjuvantes usados na preparação do gel são adicionados com a finalidade de aperfeiçoar a sua estabilidade ou sua aceitação e apresentam funções de preservar o aspecto, de estabilizar o produto e manter as características físico-químicas da formulação. São usados conservantes agentes doadores de viscosidade, veículos e antioxidantes e estes não devem prejudicar a eficácia terapêutica da fórmula (BRASIL, 2012).



#### **5.4.1 Avaliações de qualidade em cosméticos**

Para que todas as novas formulações em desenvolvimento alcancem o sucesso terapêutico é necessário que o produto se apresente estável ao consumidor, e para isso, os testes de estabilidade e controle de qualidade são determinantes na produção (LANGE, 2009).

A estabilidade de um produto cosmético é definida pela capacidade de manter suas propriedades físicas, químicas, biofarmacêuticas e microbiológicas durante o prazo de validade determinado, sustentando as mesmas características e propriedades desde quando foram fabricados (SILVA et al., 2009).

Dependendo de fatores relacionados ao próprio produto, chamados de fatores intrínsecos a estabilidade precisa ser observada como a composição da forma farmacêutica, o pH, as propriedades físico-químicas dos princípios ativos usados, o tipo e o material usado na fabricação das embalagens. Os fatores extrínsecos relacionados ao ambiente também influenciam na estabilidade, como, luz, umidade, temperatura, gases, entre outros. Esses impactos podem ser minimizados com o uso de excipientes e adjuvantes específicos, embalagens apropriadas e as condições de armazenamentos devem ser adequadas (BRASIL, 2008).

Um Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos foi lançado no Brasil pela ANVISA em 2008, e estabelece o teste de centrifugação para antecipar possíveis instabilidades pelo aumento na mobilidade das partículas; estabelece a avaliação.

Das propriedades físicas que manifestam-se por alterações na viscosidade, odor, separação de fases e formação de precipitado; estabilidade química pela integridade e potência do princípio ativo e estabilidade microbiológica, pela resistência ao crescimento microbiano bactérias e fungos, procedentes dos insumos e do ambiente durante a obtenção e estocagem de uso (BRASIL, 2012).

## 6 MATERIAIS E MÉTODOS

### 6.1 Tipo de Estudo e Local de Pesquisa

Foi realizado um estudo de caso com abordagem qualitativa e quantitativa com intervenção controlada, em 10 voluntários que utilizaram a formulação desenvolvida durante 60 dias.

O desenvolvimento e preparo da formulação e os testes de controle de qualidade e estabilidade foram realizados nos laboratórios do Curso de Farmácia da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC. O estudo *in vivo*, e os registros fotográficos foram realizados com os voluntários selecionados na Escola Nossa Senhora do Rosário, em Santa Cruz do Sul, RS.

### 6.2 Preparo da formulação

Foram preparados 2Kg da formulação. Iniciou-se pela pesagem dos componentes em balança semi analítica: o EDTA (Labsynth, lote: 177868, validade: 04/2018), e o Phenonip® (All Chemistry, lote: All 062803, validade: 05/2018), foram homogeneizados em parte da água purificada até total solubilização. O Aristoflex® (Pharma Special, lote: ESD0900899, validade: 05/2018), foi pulverizado aos poucos sobre a mistura anterior e mantido sob constante agitação para não formar grumos até obtenção de um gel homogêneo. O Zinco PCA (Biovital, lote: 1407073znb, validade: 07/2020), o ácido salicílico (All Chemistry, lote: All 063093, validade: 09/2020) foram previamente solubilizados com o polietilenoglicol 400 (All Chemistry, lote: All 061686, validade: 03/2018) e adicionados ao gel formado, assim como, o óleo de Melaleuca (Fagron, lote: 16D11-BO22-006641, validade: 03/2018). O volume final foi completado com água purificada e o pH ajustado para 4,00 com trietanolamina (All Chemistry, lote: All 8417, validade: 06/2019).

A formulação foi embalada em 10 bisnagas de alumínio de 60g cada, e rotulada com informações do produto: nome, quantidade, data de fabricação e validade. O restante da formulação foi reservado para os testes de controle de qualidade.

### **6.3 Testes de Controle de Qualidade e Estabilidade**

Das amostras para o teste, 200g foram destinadas para amostra controle e embalada em frasco de vidro âmbar com tampa mantida nas condições ambiente; 60g destinadas a análise microbiológica inicial e final, embaladas em 2 frascos de plástico branco com tampa de 30 g; 200g embaladas em frasco de vidro âmbar com tampa para o estudo da estabilidade acelerada; 10g foi usado para o teste da centrifugação.

#### **6.3.1. Centrifugação**

Após 24 horas do preparo, 10g da amostra, foram colocadas em um tubo cônico e centrifugados durante 30 minutos na velocidade de 3.000 (rpm), (Centrifuga ALCPK® 121R). Após a amostra foi retirada e avaliada em relação ao aspecto macroscópico (BRASIL, 2008).

#### **6.3.2 Análise macroscópica**

Para avaliar cor e odor e as amostras serão comparadas diretamente através da visão e do olfato, sob mesmas condições de luz branca e embalagem. O aspecto será observado visualmente verificando se ocorreu precipitação, turvação e separação de fases. A comparação sempre será com um padrão estabelecido, (BRASIL, 2008).

Esta análise foi realizada logo após 24 horas do preparo, após o teste de centrifugação, e depois dos 21 dias da estabilidade acelerada a 45°C. Uma amostra controle armazenada a temperatura ambiente foi utilizada para comparação.

#### **6.3.3 Determinação do valor do pH**

Determinou-se o pH, potenciométricamente, logo após o preparo, usando o pHmetro Mettler®/MP220, previamente calibrado com solução padrão de pH 4,0 e 7,0. O teste foi realizado em triplicata inserindo o eletrodo diretamente na amostra em triplicata. A análise foi repetida após 21 dias nas amostras de acondicionamento ambiente (temperatura ambiente) e a 45°C (em estufa).

#### **6.3.4 Determinação de viscosidade**

Para avaliar a viscosidade da amostra, utilizou - se o Viscosímetro Rotacional (Marconi Visco Plus RV 6000), utilizando-se spindle n°5, que permite medir eletronicamente a força de torção já convertida em viscosidade (MELO et al., 2013).

A viscosidade foi determinada em triplicata na amostra após o preparo e após 21 dias de acondicionamento ambiente (temperatura ambiente) e a 45°C (em estufa).

#### **6.3.5 Avaliação microbiológica**

A amostra foi submetida aos testes de contagem de microorganismos totais, leveduras e bolores, após 24 do preparo e após o período de estudo da estabilidade de 21 dias. A amostra deve apresentar valores menores que  $1 \times 10^3$  unidades formadoras de colônias por grama (UFC/g) para bactérias e  $1 \times 10^2$  UFC/g para fungos (BRASIL, 2006). Este estudo microbiológico foi terceirizado pela Central Analítica da UNISC.

#### **6.3.6 Estudos de Estabilidade Acelerada**

A amostra foi submetida a estufa (Tecnal® TE 393/2) com a temperatura de 45°C ( $\pm 2^\circ\text{C}$ ), por 21 dias. Após esse período as avaliações macroscópica, de determinação do pH, de viscosidade e a avaliação microbiológica foram realizadas.

#### **6.4 Testes *in vivo***

O projeto aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Santa Cruz do Sul – UNISC com o parecer número 1.851,805.

Os voluntários foram selecionados entre os estudantes da Escola de Ensino Médio Nossa Senhora do Rosário, Bairro Cohab, de Santa Cruz do Sul, das turmas do 8ª ano e do 1º, 2º e 3º ano do ensino médio, que foram convidados a participar do estudo, através de uma palestra realizada na escola sobre acne e seus cuidados.

Como critérios de inclusão foram aceitos voluntários do sexo masculino e feminino que apresentaram acne leve ou moderada, diagnosticados pela aplicação do GAGs; que não fizeram uso de cosméticos para acne nas últimas três semanas antecedentes ao estudo, aceitaram as orientações de uso do produto teste e responderam corretamente ao questionário para avaliação (Anexo A). Em caso de menor de 18 anos o seu responsável aceitou e assinou o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e o voluntário assinou o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido. Não foram aceitos para o estudo aqueles com sensibilidade, alergia e irritação no teste prévio ao produto teste, aqueles que não usam diariamente o filtro solar, que apresentaram distúrbios mentais; histórico de qualquer doença de pele; grávidas ou fazendo uso de anticoncepcionais orais, bem como aqueles que não concordaram com o tratamento conforme o protocolo proposto.

Inicialmente a pesquisadora e a orientadora realizaram a classificação do grau acneico dos voluntários, através de uma observação visual e realizaram a entrevista para preenchimento do questionário, conforme o Anexo A.

Os voluntários foram submetidos a um teste prévio de sensibilidade e irritação ao produto, para certificar-se que não apresentavam nenhuma reação adversa aos princípios ativos da formulação. Foi aplicada uma quantidade na parte interna do antebraço e mantida 24h, quando se avaliou se houve algum tipo de reação no local. Só seguiram no estudo os voluntários que não descreveram a presença de nenhuma reação de sensibilidade e irritação.

Os voluntários aptos receberam 60g da formulação desenvolvida. Foram orientados a aplicar uma vez ao dia, durante a noite na face inteira, e na manhã seguinte remover com a lavagem do rosto, secagem delicada com uma toalha ou papel e em seguida com a pele limpa e seca aplicar o filtro solar FPS 30 antes de qualquer exposição solar, reaplicado no mínimo durante o dia (meio dia e a tarde).

Este processo deverá ser seguido todos os dias da semana durante os sessenta dias.

Os voluntários foram fotografados sob um fundo azul, com ênfase na região da face com lesões de acne (fronte, malar direito, malar esquerdo, nariz e mento) no início e ao final do estudo, para observar a evolução do tratamento. Semanalmente foi realizado o acompanhamento individual dos voluntários na escola, em horários pré-agendados, para a contagem das lesões e estabelecimento do GAGs. Os resultados obtidos para contagem das lesões foram tratados para avaliação de significância estatística pelo software Excel 2010.

## **5 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **5.1 Preparação e Testes de Controle de Qualidade e Estabilidade**

A formulação obtida apresentou-se como um gel branco, translúcido com homogeneidade adequada para aplicação na face, límpido, com odor característico do óleo essencial de melaleuca, com uma textura delicada de toque seco, leve e agradável.

Os géis proporcionam características sensoriais agradáveis, sendo muito empregado em produtos com a finalidade de lubrificação, proteção e hidratação. Na pele, se liquefazem ao contato, deixando uma camada delgada não gordurosa e não oclusiva (PERES, 2011).

#### **5.1.1 Teste de Centrifugação**

A força da gravidade aplicada na centrifugação provoca um estresse na amostra, acelerando a mobilidade das partículas que podem causar precipitação, separação de fases e coalescência indicando instabilidades (BRASIL, 2007).

A amostra apresentou-se estável, sem alterações, em relação ao seu aspecto original, mantendo sua cor e textura, sem separação de fases ou formação de precipitados permitindo seguir com os testes previstos.

#### **5.1.2 Análise macroscópica**

As características macroscópicas dos géis são essenciais para a continuidade e persistência em tratamentos de pele, especificamente quando aplicados na face. Em se tratando desse produto, a homogeneidade, o odor e a espalhabilidade são os principais itens a serem observados pelo consumidor (NEVES et al., 2015).

Durante o período de estudo, não foram observadas alterações no aspecto, cor e odor nas amostras submetidas aos testes de centrifugação e estabilidade acelerada, quando comparadas com a amostra mantida a temperatura ambiente. As amostras mantiveram-se esbranquiçadas, translúcidas, homogêneas e com odor característico.

### **5.1.3 Teste de determinação do pH**

O pH dos cosméticos são determinados conforme sua aplicação, e devem manter-se o mais perto possível do pH da região de uso. Este teste é um dos parâmetros mais importantes, pois esta relacionado a compatibilidade dos componentes da formulação, eficácia e segurança do produto (BRASIL, 2004; MAURYA et al., 2014).

Imediatamente após o preparo, o pH da formulação foi de 4,09 ( $\pm 0,06$ ). Após o estresse térmico (45°C/21dias) a formulação apresentou pH de 4,04 ( $\pm 0,05$ ) e a amostra controle (temperatura ambiente/21 dias) apresentou pH de 4,04 ( $\pm 0,05$ ).

Considerando que a fórmula testada contém o ácido salicílico, com faixa de pH em solução de 2,4 resultando em elevada acidez, a formulação que foi ajustada a valores próximos ao pH da face teve seus valores mantidos compatíveis com valores de pH cutâneo ( 4,0 a 7,0) (MAURYA et al., 2014) sem alterar a formulação, agredir ou danificar a pele da face.

### **5.1.4 Teste da determinação de viscosidade**

Nas preparações de uso tópico, é essencial a manutenção de uma viscosidade apropriada, e assim obter a suavidade e consistência desejada para que o produto seja facilmente aplicável, permanecendo em contato com a pele e ainda produzindo sensação agradável (THOMPSON, 2006).

No teste inicial a viscosidade obtida foi de 49.406 centipoise ( $\pm 1,53$ ) do rendimento, passados 30 dias o resultado foi de 49.534 centipoise ( $\pm 3,06$ ) e a amostra que estava na estufa a 45°C apresentou um resultado de 49.537 centipoise ( $\pm 1,57$ ).

Nos resultados obtidos como informativo da viscosidade, observa que o gel mostrou-se uma variação muito pequena com o passar do tempo e apos submetido a temperatura de estudo, mantendo suas características de aplicabilidade

### **5.1.5 Avaliação microbiológica**

O controle da qualidade microbiológica é essencial para obter produtos com qualidade, confiança e estabilidade, sendo que contaminados podem causar danos á saúde do paciente, e comprometimento do produto final, como inativação e oxidação dos princípios ativos e degradação da formulação (CARVALHO; MARTINI; MICHELIN, 2011).



A formulação atendeu os parâmetros previstos na literatura, com valores para bolores e leveduras idênticos na amostra inicial e após 21 dias ( $<1,0 \times 10^2$  UFC/) e para microrganismos aeróbicos totais  $1,0 \times 10^2$  UFC/g e  $<1,0 \times 10^1$  UFC/g, respectivamente.

Os resultados obtidos evidenciam que o sistema conservante usado no desenvolvimento da formulação, foi adequado e eficiente (SILVA; SILVA, 2012).

## 5.2 Testes *in vivo*

Participaram da pesquisa 10 voluntários, 90% do sexo masculino e 10% do sexo feminino, com idade média de 16,3 ( $\pm 0,67$ ) anos, variando entre 16 a 18 anos.

A predominância do sexo masculino entre os voluntários deve-se ao fato de que o uso de anticoncepcionais orais está difundido entre as adolescentes como protocolo de tratamento para acne (ABREU et al., 2013). A gravidade é maior no sexo masculino no final da adolescência, o que é explicado pela maior concentração de androgênio e maior produção de sebo (STATHAKIS et al., 2007).

Nas respostas obtidas dos voluntários para sua inclusão na pesquisa, constatou-se que nenhum apresentou antecedentes alérgicos, nenhum estava em tratamento médico e/ou fazendo uso de qualquer tipo de medicação ou apresentava doença crônica identificada pelo médico, como diabetes, hipertensão arterial depressão entre outras.

Além disso, 60% relataram histórico de acne na família. O número e o tamanho das glândulas sebáceas são herdados através da genética, é amplamente seguro afirmar que a acne, ocorre em indivíduos de uma mesma família, no entanto, devido a alta prevalência da doença, é difícil atribuir essa presença somente a fatores genéticos (SZABÓ; KEMÉNY, 2011).

Com relação aos cuidados com a pele, 55% relataram fazer uso do sabonete Asepxia®, que apresenta em sua composição o ativo ácido salicílico com ação antimicrobiana e queratolítica, atuando na camada córnea e evitando fungos e bactérias oportunistas na pele acneica (WILLIANS et al., 2012; RIBEIRO, 2010). Todos fazem uso do protetor solar no rosto, muitos relataram utilizar o mesmo filtro solar para o corpo no rosto que pode não ser o mais apropriado, pois a pele acneica deve ser protegida diariamente com filtros solares livres de óleos (oil free) e que tenham a propriedade de controlar o brilho e a oleosidade excessiva da pele (LIKES et al., 2012). Todos foram orientados a usar produtos livre de óleos.

Para fazer a contagem total das lesões foi usado o Índice de GAGs, onde a soma das pontuações locais resulta na pontuação global, que indicava o grau de intensidade da lesão. Dos voluntários, 30% apresentaram acne leve, caracterizada na pontuação global de 1 – 18 lesões; e 70% dos voluntários apresentaram acne moderada, caracterizada na pontuação global de 19 – 30 lesões (DOSHI; ZAHEER; SILLER, 1997).

Através da pontuação da contagem global realizada foi possível verificar a evolução dos resultados ao longo das 8 semanas de acompanhamento (Tabela 1). Na avaliação de significância estatística pela ANOVA, evidenciou-se a diferença significativa ( $p>0,01$ ) entre o número de lesões no início e no final do estudo.

**Tabela 1** – Avaliação da evolução da contagem global (GAGs) durante as oito semanas de acompanhamento dos voluntários.

Nºvoluntários	Semanas							
	1ª	2ª	3ª	4ª	5ª	6ª	7ª	8ª
1	18	16	16	10	10	6	6	2
2	25	23	17	17	15	15	11	11
3	12	12	10	10	6	6	4	4
4	19	14	14	9	7	5	5	5
5	28	22	19	15	11	7	5	4
6	29	29	22	16	14	12	12	8
7	20	18	17	15	11	11	7	5
8	30	27	21	17	15	15	13	11
9	17	17	13	10	10	7	9	9
10	29	29	26	25	23	23	17	17

Fonte: Dados da pesquisadora (2017).

Com relação a classificação, inicialmente 30% dos voluntários apresentaram acne grau leve e 70% dos voluntários acne moderada. Ao término do estudo, todos foram classificados como portadores de acne leve.

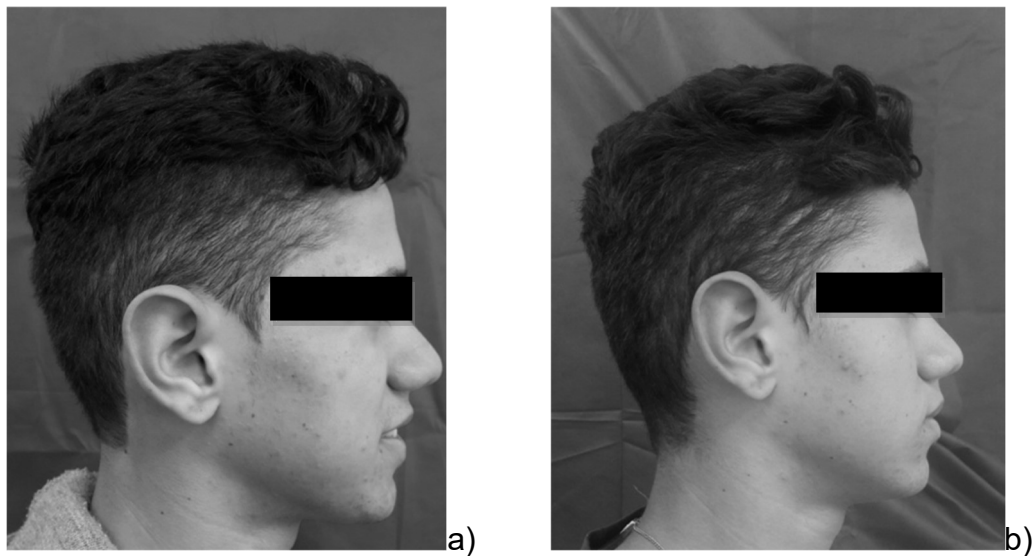
**Tabela 2 – Pontuação global do início e término do tratamento**

<b>Nº voluntários</b>	<b>Início</b>	<b>Termino</b>
1	leve	Leve
2	Moderada	Leve
3	Leve	Leve
4	Moderada	Leve
5	Moderada	Leve
6	Moderada	Leve
7	Moderada	Leve
8	Moderada	Leve
9	Leve	Leve
10	Moderada	Leve

Leve: 1- 18 lesões Leves; 19 a 30 lesões Moderadas; 31 a 38 lesões Graves

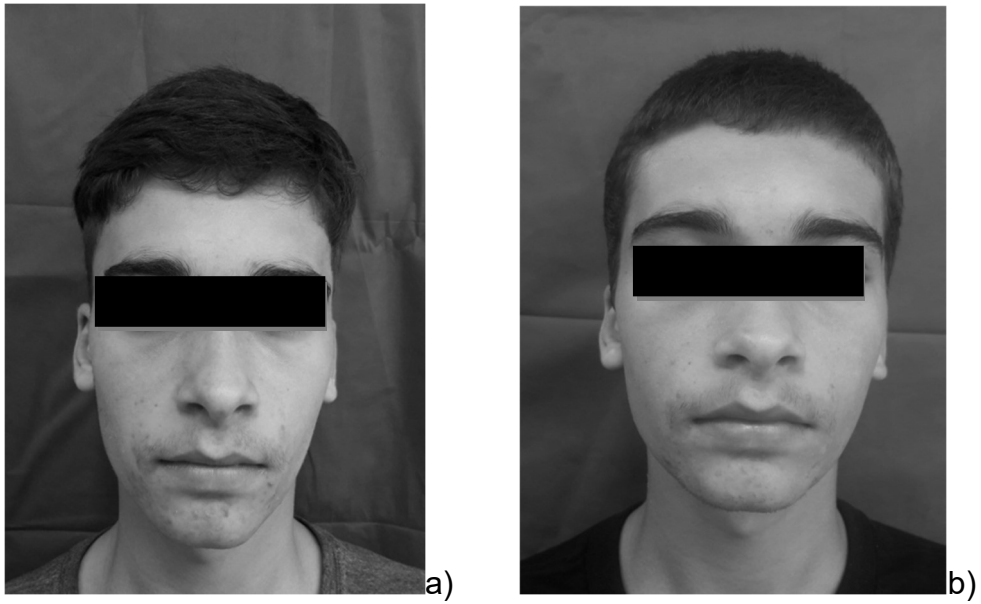
Fonte: Dados da pesquisadora (2017).

As fotografias tiradas para o acompanhamento visual dos resultados foram disponibilizadas lado a lado para que fosse possível a comparação após os 60 dias de tratamento. As figuras 1, 2 e 3 exemplificam os resultados visuais encontrados.

**Figura 1 – Voluntário 1, antes (a) e após o tratamento (b)**

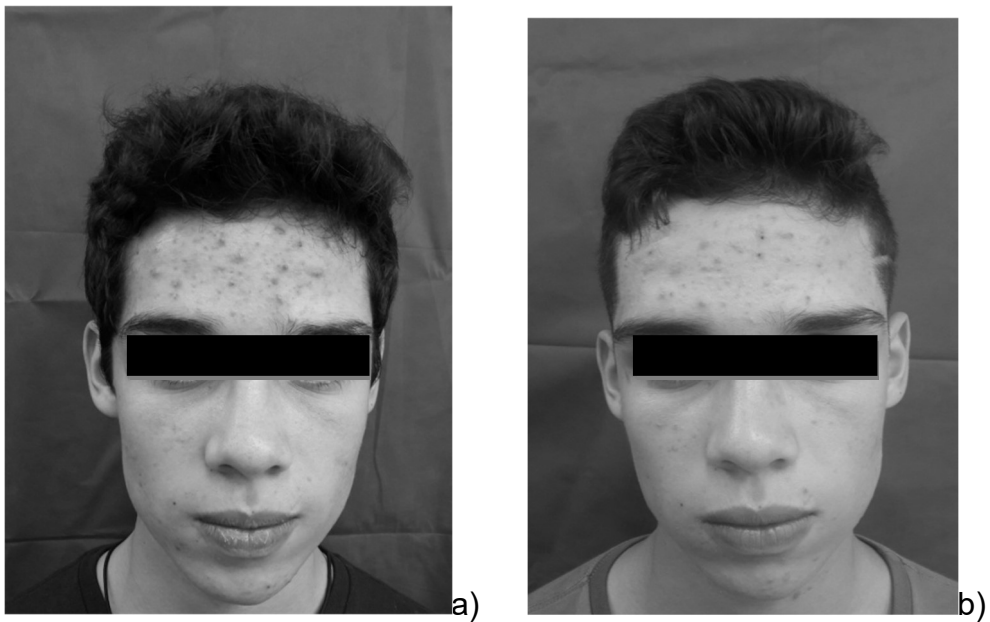
Fonte: Dados da pesquisadora (2017)

**Figura 2 – Voluntário 2, antes (a) e após o tratamento (b)**



Fonte: Dados da pesquisadora (2017)

**Figura 3 – Voluntário 3, antes (a) e após o tratamento (b)**



Fonte: Dados da pesquisadora (2017)

A redução das lesões da acne, especialmente relacionadas às pápulas e pústulas é que justifica a significância estatística obtida nos dados numéricos tratados. Acredita-se que os ativos empregados na formulação - o ácido salicílico com ação comedolítica e ceratolítica (ZAENGLERIN et al., 2016; WILLIAMS et al., 2012), o zinco e óleo de melaleuca com atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (GUPTA et al., 2014; PATEL; SHAH; SHAH, 2015), são responsáveis pelas ações sobre as manifestações da acne, sendo observados resultados com menor significância para comedões em comparação com pústulas e pápulas.

É possível analisar ainda, que nenhum dos voluntários apresentou piora no quadro de acne, alguns apresentaram uma evolução mais significativa, principalmente aqueles que foram diagnosticados com lesão moderada, podendo observar uma diminuição da vermelhidão nas lesões, do número, tamanho e intensidade de pápulas e pústulas, bem como uma redução singular dos comedões, mas mantendo as manchas de hiperpigmentação pós-inflamatória existentes.

A mancha é resultado de uma lesão inflamada de acne, podendo aparecer a partir de pápulas e ou pústulas até ferimentos mais graves. Quanto mais inflamação existir, mais óbvia será a mancha tanto em termos de tamanho como em cor. A mesma não causa cicatrizes e pode melhorar com o tempo podendo variar de cor dependendo do tom de pele e da profundidade da descoloração (ARAÚJO; BRITO, 2017; DUARTE et al., 2010; GUIMARÃES, 2010).

## 6 CONCLUSÕES

Foi possível concluir que:

A formulação desenvolvida resultou em um gel branco, translúcido com homogeneidade adequada, límpido, com odor característico do óleo essencial de melaleuca, com uma textura delicada de toque seco, leve e agradável.

Quando submetidos aos testes, a formulação mostrou-se fisicamente estável, no teste de centrifugação manteve-se estável sem alterações em relação ao seu aspecto original. Apresentou uma pequena variação no valor de pH, mantida dentro de intervalo fisiológico ao longo do período de 21 dias do estudo e nas condições propostas. A viscosidade e a avaliação microbiológica correspondem aos parâmetros esperados para a composição e formula farmacêutica desenvolvida.

Observou-se através dos resultados *in vivo* uma redução significativa das lesões comprovadas pelo índice de GAGs e uma evolução de 70% dos voluntários para um índice de acne leve em comparação ao índice moderado inicial, sendo um tratamento bem aceito, sem efeitos colaterais e com uma boa adesão.

## REFERÊNCIAS

- ABREU, E. et al., Conhecimento de alunos da Rede Pública do município e Canindé/CE sobre o tratamento da Acne Vulgar. *Revista Fisioterapia Saúde Funcional*, v.2, n.1, p. 28 – 34, 2013.
- ALLEN, L. V.; POPOVICH, N.G.; ANSEL, H. C. *Farmacotécnica: Formas Farmacêuticas e Sistemas de Liberação de Fármacos*. 8 ed. Porto Alegre. Editora Artmed, p.307-308, 2007.
- AL-SHIDHAMI, A. et al. Impact of acne on quality of life of students at Sultan Qaboos University. *Oman Medical Journal*, v. 29, n. 6, p. 42-47, 2014.
- ANSEMI, J. I. et al. Dormência e germinação de sementes de *Melaleuca alternifolia* Chell. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 12, n. 2, p. 149-152, 2010.
- ASAI YUKA et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal*. n. 2, p. 188-197, 2016.
- ARAÚJO, D.; BRITO, J. Uso do *Peeling* químico no tratamento da acne grau II. *Id on Line Revista Multidisciplinar e de Psicologia*, v. 11, n. 35, 2017.
- AULTON, M. E. *Delineamento de Forma Farmacêuticas*. 2 ed. Porto Alegre. Editora Artmed, 2005.
- BACCOLI, C. B. et al. Os benefícios do óleo de *Melaleuca* na acne grau II e III. *Revista da Universidade Vale do Rio Verde, Três Corações*, v.13, n.1, p.536-547, 2015.
- BONETTO D.V.S et al. Acne na adolescência. *Adolescência e Saúde*, v.1, n.2, 2004.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Guia de Controle de Qualidade de produtos Cosméticos: Uma abordagem sobre os ensaios Físicos e Químicos. ANVISA, 2008.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos 1. Ed. Brasília: ANVISA, 2004.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. Brasília: ANVISA, 2007.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Formulário Nacional da Farmacopéia Brasileira, 2. ed. Brasília: ANVISA, 2012.
- BRASIL. RDC nº30, de 15 de novembro de 2006. Dispõe sobre o registro, rotulagem e re-processamento de produtos médicos, e da outras providências. ANVISA.



BRENNER, F. M. et al. Acne: um tratamento para cada paciente. *Revista de Ciências Médicas*, v. 15, n. 2, p. 257-260, 2006.

CAPPEL, M. D.; MAUGER, D.; THIBOUTOT, D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, Dehydroepiandrosterone sulfate, and Dihydrotestosterone and Acne lesion counts in adult women. *JAMA The Journal of the American Medical Association*, v.83. p. 331-338, 2005.

CARSON, C. F. et al. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. *Clinical microbiology reviews*, v.19, n.1, p.50-62, 2006.

CARVALHO, L. L.; MARTIN, C. P.; MICHELIN, C. D. Avaliação da Qualidade Microbiológica de Filtros Solares manipulados em forma de gel. *Brazilian Journal of Pharmacy*, v.92, n.4, p.314-317, 2011.

CASTELO, M. V. et al, Rendimento e composição Química do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel, na região do Distrito Federal. *Revista Brasileira de Ciências Agrárias*, v.8, n.1, p.143-147, 2013.

COSTA, A.; ALCHORNE, M. M.; GOLDSCHMIDT, C. M. Etiopathogenic Features of acne vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 83. n. 5, p. 451-459, 2008.

COSTA, Adilson. *Tratado Internacional de Cosméticos*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

COTELLESA, C. et al., The use of pyruvic acid in the treatment of acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, v. 18, p. 275 – 278. 2004.

DOSHI, A.; ZAHEER, A.; STILLER, M. J. A comparison of current acne grading systems and proposal of a novel system. *International Journal of Dermatology*, v.36, p. 416-418, 1997.

DRAELOS Diana Zoes. *Cosméticos*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

DRÉNO, B. et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology*, v. 203, n.2, p. 135-140, 2001.

DUARTE, I., et al., Lesões múltiplas de osteoma na cútis da face: terapêutica minimamente invasiva em pacientes com sequelas de acne. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, v. 85, n.5, 2010.

ENSHAIEH, S. et al. The efficacy of 5 % topical tea tree oil gel in mild to moderate acne vulgaris: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, v.73, n.1, p. 22-25, 2007.

FIGUEIREDO, A. et al. Avaliação e tratamento do doente com acne – Parte I: Epidemiologia, etiopatogenia, clínica, classificação, impacto psicossocial, mitos e realidades, diagnósticos diferencial e estudos complementares. *Revista portuguesa de Clínica Geral*, Lisboa, v. 27, p. 59-65, 2011.

FONSECA, A. PRISTA, L. N. *Manual de Terapêutica Dermatológica e Cosmetologia*. São Paulo: Roca, 2000, 432p.

FOX, L. et al, Treatment Modalities for Acne. *Molecules*, v.21, 2016.

GHADIM, H. H.; SHEIKHNAVASI, M. Comparison of the efficacy of topical 0,05% Isotretinoin gel with 1% Clindamycin solution in the treatment of papulo pustular acnes vulgaris, *Live Sciences Journal*, v.10, n.4, 2013.

GOMES, K. R.; DAMAZIO, G. M. *Cosmetologia: Descomplicando os Princípios Ativos*. 3. ed. São Paulo: LMP, 2009.

GUIMARÃES M. CLAUDIA. Avaliação com fotografia digital polarizado: estudo piloto da pele Brasileira surgical. *And cosmetic Dermatology*, v. 2, n. 4, p. 276-280, 2010.

GUPTA, M. et al. Zinc therapy in Dermatology: a review. *Dermatology Research and Practice*, p. 1-11, 2014.

HAMISAH, A.; KHAIRANI, O.; SHAMSUL, A. S. Prevalence of acne and its impact on the quality of life in school-aged adolescents in Malaysia. *Journal Primary Health Care*. v.1, n. 1. P. 20-25, 2010.

HARRIS, Maria Inês Nogueira de Camargo. *Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento*. 2.ed. São Paulo: SENAC- SP, p.17-54, 2005.

JAMES, K. A. BURKHART, C. N, MORRELL, D. S. Emerging drugs for acne. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, v.14, n.4, p. 649–659, 2009.

JAPPE, U. Pathological Mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Dermato Venereologica*, v. 83, p.241-248, 2003.

KAYMAK et al., Zinc levels in patients with Acne Vulgaris. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*, v. 1, n. 3, p. 1-4, 2007.

LANGE, M. K. Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v.45, n. 1, p. 145-151, 2009.

LEONARDI, Gislaine Ricci. *Cosmetologia Aplicada*. 2.ed. São Paulo: Livraria e Editora Santa Isabel Ltda, 2008.

LIKES et al., Ação do Peeling de Ácido Salicílico a 20% associado ao uso domiciliar de peróxido de benzoíla no tratamento da acne vulgar. *Revista Inspirar Movimento & Saúde*, v.4, n.2, p. 1-6, 2012.

MACEDO, Otávio Roberti. *A Construção da Beleza*. 1. ed. São Paulo: Globo, p. 154-178, 2005.

MAURYA et al.  $\alpha$  - ( - ) - bisabolol reduces pro-inflammatory cytokine Production and ameliorates skin inflammation. *Curr Pharm Biotechnol*, v.15, n.2, p.173-181, 2014.

MAY, J. et al. Time-kill studies of tea oils on clinical isolates. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, v.45, p.639-643, 2000.

MELO et al. Análise e estudo viscosimétrico de diferentes géis de cetoprofeno 2,5 %. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v.34, n.1, p.95-99, 2013.

MEYNADIER, JACQUES. Efficacy and safety study of two zinc gluconate regimens in the treatment of inflammatory acne. *European Journal of Dermatology*, v.10, n.4, p. 269-273, 2000.

MOGADDAM, R. M.; ARDABILI, S. N.; MALEKI, N. Correlation between the severity and type of acne lesion with serum zinc levels in patients with Acne Vulgaris. *Journal - Publishing Corporation Biomed Research International*, v.2014, n. 2014, p. 1-6, 2014.

MONTAGNER, S.; COSTA, A. Current guidelines in the treatment of acne vulgaris: From the approach in the acute phase to maintaining the clinical benefits. *Surgical & Cosmetic Dermatology*. v. 3. n. 2, p. 205-213, 2010.

MONTENEGRO, C. M.; COSTA, S. C.; BRANCO, C. R. C. Avaliação de formulações tópicas magistrais para o tratamento da acne. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 34, n. 1, p. 87-94, 2013.

MURAD, A. et al. *Dermatologia Cosmética*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

NEVES, D. et al. Propionibacterium acnes e a resistência bacteriana. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, v.7, n.3, p. 27-38, 2015.

NUNES, A. P.; COSTA, M. A. Acne Vulgaris in adolescence: an update on medical treatment. *Adolescência & Saúde*. v. 8, n. 2, p. 32-39, 2011.

OBAGI, Zein E. *Restauração e Rejuvenescimento da Pele*. Rio de Janeiro: Revinter, 2004.

PATEL, D. S.; SHAH, S.; SHAH, N. A Review on Herbal Drugs Acting against Acne Vulgaris. *Journal of Pharmaceutical Science and Bioscientific Research*, v.5, n.2, p.165-171, 2015.

PERES, P. L. Desenvolvimento e Avaliação de Formulações em Gel para veiculação de Ácido Salicílico. *Revista Multidisciplinar da Saúde*, v. III, n. 5, p. 26-36, 2011.

PICOSSE R. F. et al. Tratamento da acne vulgar moderada a grave com Isotretinoína oral similar ao produto referência. *Surgical & Cosmetic Dermatology*, Brasil, v.8, n.2, p.121-127, 2016.

PIMENTEL, Arthur dos Santos. *Peeling, máscaras e acne: seus tipos e passos a passo do tratamento estético*. 1. ed. São Paulo: LMP, p. 277-313, 2008.

RAMANATHAN, S.; HEBERT, A. A. Management of Acne Vulgaris. *Journal of Pediatric Health Care*, v. 25, n.5, p. 332-337, 2011.

RIBEIRO, Cláudio. *Cosmetologia aplicada a dermoestética*. 2. ed. São Paulo: Pharmabooks, p.17-46, 2010.

ROSSO, Q. et al. Comparative efficacy and Tolerability of Dapsone 5% gel in adult versus adolescent females with Acne Vulgaris. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, v. 8, n. 1, p. 31-37, 2015.

SAGAVE, L. et al. Atividade de nanoformulações de Melaleuca alternifolia e terpinen-4-ol em isolados de *Rhodococcus equi*. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.67, n.1, p.221-226, 2015.

SCHLESINGER, T. MILLS, O. H., REPAIRE, R. An open community-based trial with combination topical (1% salicylic acid and 4% benzoyl peroxide / 2% salicylic acid and 8% benzoyl peroxide) and 5% tocopherol therapy for acne vulgaris. *Journal American Academy of Dermatology*, v.62, n.3, 2010.

SHARQUIE, K.E. NOAIMI, A. A. SALIH, M. M. Topical therapy of acne vulgaris using 2% tea lotion in comparison with 5% zinc sulphate solution. *Saudi Medical Journal*, v.29, n.12, p.1757-1767, 2008.

SILVA, K. E. R. et al. Modelos de Avaliação da Estabilidade de Fármacos e medicamentos para a indústria Farmacêutica. *Revista de Ciência Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 30, n. 2, p. 129-135, 2009

SILVA, M. F.; SILVA, L. L. Análise microbiológica de três formulações magistrais. *Caderno da Escola de Saúde*, v.2, p. 117-130, 2012.

STATHAKIS V. et al., Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Word Journal of Dermatology*, v. 38, p. 115 - 123, 1997

STRAUSS, J. S. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management, *Journal of the American Academy of Dermatology*, v.56, p. 651-666, 2007.

SZABÓ K. KEMÉNY L. Studying the genetic predisposing factors in the pathogenesis of acne vulgaris. *Human Immunol*, v. 72, p. 766 – 773, 2011

TASOULA, E. et al. The impact of acne vulgaris on quality of life and psychic health in young adolescents in Greece. Results of a population survey. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 87, n.6, p. 862-869, 2012.

THOMPSON, J. E. *A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos*. Porto Alegre: Artmed, 2006.

VIEIRA, T. R. et al. Constituintes químicos de melaleuca alternifolia (*Myrtaceae*). *Química Nova*, São Paulo, v. 27, n.4, 2004.

VILAR, N. et al. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 90, n. 5, p. 622-629, 2015.

VILLANOVA, J. C. Aplicações Farmacêuticas de Polímeros. *Polímeros: Ciências e Tecnologia*, v. 20, n.1, p. 51-64, 2010.

WILLIAMS, H. C. et al. Acne Vulgaris. *The Lancet*, v.75, n.42, p. 9767-9777, 2012.

ZAENGLEIN et al. Guidelines of Care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American academy of Dermatology*, v. 75, 2016.

ZAENGLEIN, A. L.; THIBOUTOT, D. M. *Acne Vulgaris - Dermatology*. 3 ed. Editora: Elsevier, p. 545-559, 2012.

ZANINI, M. Gel de ácido tricloroacético – Uma nova técnica para um antigo ácido. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, v. 35, n.1, p. 14-17, 2007.

## ANEXO A - Questionário para avaliação dos voluntários



### Curso de Farmácia

#### Dados Pessoais

Nome: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Série: \_\_\_\_\_ Turma: \_\_\_\_\_

Endereço \_\_\_\_\_

Nº: \_\_\_\_\_ Bairro: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

Nome do Responsável: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

#### Anamnese

1. Usa algum medicamento ou faz tratamento para acne? ( ) SIM ( ) NÃO QUAL?
2. Histórico na família de acne? ( ) SIM ( ) NÃO
3. Usa Filtro Solar no rosto Diariamente? ( ) SIM ( ) NÃO QUAL?
4. Faz uso de alguma medicação? ( ) SIM ( ) NÃO QUAL?
5. Toma anticoncepcional? ( ) SIM ( ) NÃO QUAL?
6. Possui alergia ou irritação na pele? ( ) SIM ( ) NÃO TIPO?
7. Quais são os cuidados diários com a pele e quais os produtos que utiliza no rosto?
8. Faz algum tratamento médico? ( ) SIM ( ) NÃO QUAL?
9. Antecedentes alérgicos? ( ) SIM ( ) NÃO QUAIS?
10. Possui alguma doença crônica identificada pelo médico, como: diabete, hipertensão arterial, depressão entre outras. ( ) SIM ( ) NÃO QUAL?

Grau de intensidade da lesão: ( ) Leve ( ) Moderada

### Avaliação da Gravidade.

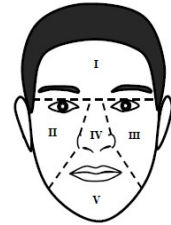


Tabela 3. Índice de GAGs

Sistema de Classificação da Acne			
Localização	Fator	Fator X Grau	Pontuação Local
I- Fronte	2	2X	
II- Malar Direito	2	2X	
III- Malar Esquerdo	2	2X	
IV- Nariz	1	1X	
V- Mento	1	1X	
<b>PONTUAÇÃO GLOBAL</b>			
(1) LEVE (2) MODERADA (3) GRAVE (4) MUITO GRAVE			
GRAU, conforme tipo de lesão Sem lesões = 0 Comedões = 1 Pápulas = 2 Pústulas = 3 Nódulos = 4		<b>PONTUAÇÃO GLOBAL = Soma das pontuações locais.</b>  <b>1 – 18 = LEVE</b> <b>19 – 30 = MODERADA</b> <b>31 - 38 = GRAVE</b> <b>ACIMA 39 = MUITO GRAVE</b>	
PONTUAÇÃO LOCAL: Fator X Grau (0-4)			

Fonte: DOSHI; ZAHEER; STILLER (1997)

