

Desenvolvimento e estudo da estabilidade de um creme para tratamento do fibro edema geloide contendo cafeína

Development and study of the stability of a cream
for the treatment of fibroid edema containing caffeine

Adriane Aparecida Ribeiro

Discente do curso de Farmácia – UNIPAM. e-mail: adrianeribeiro_2011@hotmail.com

Larissa Costa Keles de Almeida

Orientadora. Professora doutora atuante no UNIPAM. e-mail: larissa@unipam.edu.br

Resumo: Para as mulheres, os cuidados com o corpo vêm sendo uma preocupação em suas vidas. Isso se deve a padrões culturais, individuais e sociais, levando a uma baixa de autoestima e desestabilização da imagem corporal. O fibro edema geloide pode surgir por um aumento do número e do volume dos adipócitos e, por fim, pela ação do estrogênio durante a puberdade. O objetivo do presente trabalho é desenvolver e realizar o estudo de estabilidade preliminar de um creme na forma de emulsão para fibro edema geloide contendo cafeína. Os testes foram realizados em triplicata, e avaliaram-se ensaios organolépticos e ensaios físico-químicos, em que F1 é a amostra e F2 é o padrão para comparação que permaneceu em temperatura ambiente. As amostras permaneceram inalteradas em todos os testes realizados. Os parâmetros analisados indicaram que a formulação cumpriu os requisitos do estudo de estabilidade preliminar.

Palavras-chave: Cafeína. Celulite. Estudo de estabilidade.

Abstract: For women, body care has become a concern in their lives. This is due to cultural, individual and social patterns leading to a low self-esteem, and destabilization of body image. Fibroid edema may arise due to an increase in the number and volume of adipocytes and, finally, by the action of estrogen during puberty. The objective of the present work was to develop and carry out the preliminary stability study of an emulsion cream for fibrous edema containing caffeine. The tests were carried out in triplicate, organoleptic tests and physical-chemical tests were evaluated, where F1 is the sample and F2 is the standard for comparison that remained at room temperature. Samples remained unchanged in all tests performed. The parameters analyzed indicated that the formulation met the requirements of the preliminary stability study.

Keywords: Caffeine. Cellulitis. Stability study.

1. Introdução

Os cuidados com o corpo e com a aparência estética vêm sendo uma preocupação na vida da maioria das pessoas, especialmente para as mulheres. Isso se deve a padrões culturais, individuais e sociais levando a uma baixa de autoestima, ansiedade e desestabilização da imagem corporal (SANT'ANA *et al.*, 2007).

A vaidade pode afetar o consumo de cosméticos e tratamentos, a frequência de cuidados estéticos e o envolvimento do indivíduo com a beleza. Uma demonstração desse fato está nos volumes de recursos financeiros que as mulheres colocam para obter uma melhoria na aparência. No Brasil, a indústria de higiene pessoal, perfumaria e cosmética cresceu em média 10,5% nos últimos 14 anos, passando de R\$ 4,9 bilhões em 1996 para R\$ 24,9 bilhões em 2009. (STREHLAU, 2015). Subiu da quarta para a terceira posição no ranking mundial de consumo de cosméticos, deixando para trás países como a Alemanha, França e Inglaterra (XEYLA, 2007).

Neste contexto, os fitocosméticos têm atraído os consumidores, e podem ser definidos como os cosméticos que contêm ativo natural, de origem vegetal, seja um extrato, óleo ou óleo essencial, cuja ação define a atividade do produto, devendo, portanto, passar por todas as etapas de pesquisa: proposição, criação e desenvolvimento, incluindo os testes de estabilidade que indicam o comportamento do produto, em diferentes condições ambientais e em determinado intervalo de tempo para assegurar a atividade durante toda sua vida útil (FIGUEIREDO, 2014).

Muitos desses produtos são aplicados diretamente na pele, que é considerada o maior e mais extenso órgão do corpo humano, com aproximadamente 15% do peso corporal. É um tecido complexo com capacidade metabólica, sensorial e imunológica. Possui espessura irregular, variando de uma região para outra com certo grau de impermeabilidade (FERREIRA, 2011). É constituída por três camadas: epiderme, derme e hipoderme e seus anexos. (TORTORA *et al.*, 2006). A epiderme é a camada mais externa, funciona como uma barreira protetora contra o ambiente externo, retenção do conteúdo hídrico, nutrientes e eletrólitos. (HARRIS, 2005). Já a derme localiza-se abaixo da epiderme, é composta por tecido conjuntivo, vasos sanguíneos e nervos, e é responsável pela defesa imunológica (TORTORA *et al.*, 2006). A hipoderme está localizada abaixo da derme, é composta por tecido conectivo gorduroso ou tecido adiposo, funciona no isolamento térmico e depósito nutricional (GUIRRO *et al.*, 2004).

O fibro edema gelóide, conhecido como celulite, afeta 80 a 90% da população feminina após a puberdade. Pode surgir por um aumento do número e do volume dos adipócitos e, por fim, pela ação do estrogênio. É um distúrbio do pânículo adiposo que apresenta alterações da pele, como depressões irregulares, sendo que os lugares mais afetados são as coxas e região glútea (SANT'ANA *et al.*, 2007).

Segundo o aspecto clínico e fisiopatológico, o fibro edema gelóide pode ser classificado em quatro estágios ou graus (GUIRRO *et al.*, 2004). No grau 1 as celulites não são visíveis, e muitas vezes são percebidas pela compressão dos tecidos ou na contração muscular voluntária. Podem-se observar alterações na rede capilar da derme, com diminuição da vascularização na região papilar. No grau 2 as depressões são visíveis mesmo sem a compressão dos tecidos, caracterizada por um tecido esponjoso flutuante

e flácido. Há alteração da sensibilidade, diminuição da elasticidade, alterações histopatológicas e hipotermia. Para ser classificada como grau 3, a celulite deve possuir uma consistência pastosa com múltiplos nódulos e dor à palpação, diminuição da elasticidade e hipotermia. As fibras do tecido conjuntivo estão quase sempre totalmente danificadas e há um comprometimento circulatório. Já no grau 4 observam-se as características múltiplas do grau 3, presença de nódulos duros e palpáveis, visíveis e dolorosos, aderência a planos profundos e heterogeneidade na superfície.

O estudo da estabilidade contribui para orientar o desenvolvimento das formulações e do material adequado de acondicionamento, oferecer subsídios para o aperfeiçoamento das formulações, estimar o prazo de validade e auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, oferecendo informações da eficácia e segurança do produto (BRASIL, 2004).

O objetivo geral do trabalho foi desenvolver e realizar o estudo de estabilidade preliminar de um creme para tratamento do fibro edema geloide contendo cafeína.

2. Metodologia

2.1. Desenvolvimento, armazenamento e estudo de estabilidade da formulação

2.1.1. Desenvolvimento da formulação

Foi preparada uma formulação de um creme no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, tomando-se os cuidados com as Boas Práticas de Fabricação. A tabela 1 descreve a composição da formulação.

Tabela 1 - Formulação do creme para fibro edema geloide.

CONSTITUINTES	%
Fase A	
Propilenoglicol	10
Água purificada qsp	100
Fase B	
Óleo de calêndula	5
Óleo de semente de uva	5
Polawax	12
Fase C	
Extrato glicólico de castanha da índia	0,5
Extrato glicólico de centella asiática	0,5
Extrato glicólico de ginkgo biloba	0,5
Phenonip	0,6
Silicone volátil	3,0
Silicone DC9040	1,5
Essência	0,5
Cafeína	3,0
Vitamina E	1,0

Fonte: Autoria própria, 2016.

2.1.2. Embalagem e armazenamento

As amostras para teste de estabilidade foram acondicionadas em potes de 100g e identificadas como F1(1), F1(2), F1(3), para amostras de creme e F2(1), F2(2), F2(3), para amostras de creme armazenadas a temperatura ambiente para comparação (BRASIL, 2004).

2.1.3. Estudo de Estabilidade

O teste de estabilidade foi realizado conforme as diretrizes da ANVISA, através do Guia para Realização de Estudos de Estabilidade da RE nº1, de 29 de julho de 2005 (BRASIL, 2005), do Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2004) e do Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos (BRASIL, 2008). No presente trabalho, realizou-se o Estudo de Estabilidade Preliminar (EEP).

2.1.4. Estudo de Estabilidade Preliminar da formulação

Para a determinação da estabilidade preliminar, as amostras foram avaliadas 24 horas após o seu preparo em triplicata, sendo submetidas às condições de estresse térmico (BRASIL, 2004).

Produzidas as formulações, após 24 horas, os seguintes testes foram realizados:

- **Centrifugação:** o teste de centrifugação foi realizado em triplicata, e as amostras foram submetidas à centrifugação a 3000 rpm durante 30 minutos em centrífuga. Após a centrifugação, as amostras foram avaliadas visualmente a fim de verificar se ocorreu ou não algum processo de instabilidade como separação de fases (BRASIL, 2004).
- **Estresse térmico:** as amostras foram submetidas aos ensaios de temperaturas elevadas e ciclos gelo-degelo. Para o ensaio de temperatura elevada, as amostras foram mantidas em banho-maria por 10 minutos nas temperaturas de 40, 50, 60 e 70°C, respectivamente. Após o arrefecimento das amostras à temperatura ambiente, estas foram analisadas visualmente para verificar se houve ou não algum processo de instabilidade como turvação ou separação de fases.
- **Nos ciclos gelo-degelo,** as amostras foram submetidas por 12 dias às seguintes condições: 24 horas à 40°C ± 2°C em estufa elétrica da marca Lemaq do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica e 24 horas à 4°C ± 2°C em geladeira da marca Consul do Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos do UNIPAM, sendo caracterizado um ciclo. Foram avaliados diariamente os seguintes parâmetros: avaliação das características organolépticas, determinação dos valores de pH, da condutividade elétrica e da densidade. Para o teste de viscosidade, as amostras foram avaliadas nos tempos 24h, 3 dias, 5 dias, 7 dias, 9 dias e 11 dias.

2.1.5. Caracterização da amostra de referência

Para a determinação das características organolépticas da amostra de referência, foram considerados os seguintes itens: aspecto, cor, odor, sensação de tato e processos de instabilidade como cremação e separação de fases (BRASIL, 2004).

Segundo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos, as características para a amostra padrão a ser utilizada nos ensaios devem ser determinadas pelo fabricante (BRASIL, 2008). As características para a amostra de referência (padrão), bem como os defeitos aceitáveis e sérios para as amostras, serão previamente estabelecidos e estão descritos na tabela 2.

Tabela 2 - Características da amostra de referência

Características organolépticas	Característica padrão	Modificação aceitável	Modificação séria
Aspecto	Homogeneidade	Homogêneo	Heterogêneo
	Brilho	Brilho	Opaco
Cor	Branco	Levemente modificado	Modificado
Odor	Característico de essência	Levemente modificado	Modificado
Sensação de tato	Liso	Levemente modificado	Áspero

Fonte: Autoria própria, 2016.

2.2. Análises físico-químicas

2.2.1. Determinação do pH

Para a determinação do pH foi utilizado um pHmetro digital da marca Gehaka, PG1800, do Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos do UNIPAM, previamente calibrado com as soluções tampão 4 e 7 à temperatura ambiente. O eletrodo foi inserido diretamente nas amostras (BRASIL, 2004).

2.2.2. Determinação da condutividade elétrica

Foi utilizado um condutímetro da marca Analion, do Laboratório de Controle de Qualidade de Medicamentos do UNIPAM, previamente calibrado com a solução 1413 μ S/cm e as amostras a temperatura ambiente (BRASIL, 2004).

2.2.3. Determinação da viscosidade

Para determinação deste parâmetro foi utilizado um viscosímetro rotacional de Brookfield, marca Fungilab, modelo Visco Basic Plus do Laboratório de Controle de

Qualidade de Medicamentos do UNIPAM, e para esse teste foi utilizado o spindle de número 5 (BRASIL, 2004).

2.2.4. Determinação da densidade

Para a determinação desta análise, foi utilizado um picnômetro de vidro de 25 mL e uma solução aquosa a 10% de cada amostra a temperatura ambiente (BRASIL, 2004).

2.3. Análise estatística

A avaliação estatística dos dados foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA) utilizando-se o programa Microsoft Excel® 2010, e para a análise descritiva das variáveis foram calculados a média e o desvio padrão.

3. Resultados e discussão

A Resolução RDC nº 211, de 14 de julho de 2005 define cosméticos, produtos de higiene pessoal e perfumes como preparações constituídas por substâncias naturais ou sintéticas de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral. Têm o objetivo principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e/ou corrigir odores corporais e/ou protegê-los ou mantê-los em bom estado.

Para o desenvolvimento de uma formulação cosmética estável, segura e eficaz, é obrigatória a escolha adequada das matérias-primas que farão parte da sua composição, ou seja, estas devem ser compatíveis entre si e com as substâncias ativas selecionadas para atender a indicação de uso do produto (ANCONI, 2008).

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica em literatura científica, para coletar informações sobre as matérias-primas utilizadas no presente trabalho, como suas funções, ações, características e utilização das mesmas. Suas características estão descritas abaixo.

A cafeína é um composto químico de fórmula $C_8H_{10}N_4O_2$, classificado como alcaloide do grupo das xantinas. É extraído do *Coffea arabica*, e pode ser encontrado nas folhas e talos da *Ilex paraguariensis*, nas folhas da *Camellia sinensis*, nos frutos da *Theobroma cacao* e nos frutos da *Paullinia cupana* (SIMÕES, 2003). Causa a lipólise dos adipócitos, através da inibição da fosfodiesterase e do aumento da adenosina monofosfato cíclica (RAWLINGS, 2006; DUNCAN, 2007; RIBEIRO, 2006). Essa ação pode ser potencializada pela coenzima A e pelo aminoácido L-carnitina, os quais potencializam os efeitos da cafeína por aumentar o consumo e a quebra dos ácidos graxos livres, induzindo o seu transporte ativo através da membrana mitocondrial, que libera ATP, aumentando a eficiência da triglicéride lipase, facilitando a hidrólise dos triglicérides (LEONARDI, 2008).

Na área cosmética, o extrato de castanha-da-índia é utilizado em xampus, cremes, loções e pastas de dentes. Apresenta ação sequestradora de oxigênio ativo e efeito protetor celular relacionado com propriedades antienvhecimento dos antioxidantes. A

concentração utilizada foi de 0,5%. O principal componente é a escina, uma mistura natural de saponinas tripertênicas que apresenta propriedades antiedema, anti-inflamatória e venotônica (BALOGH, 2011).

A centella asiática é de origem vegetal sendo composta de asiaticosídeo (40%), ácido madecássico (30%) e ácido asiático (30%). Ela normaliza o tecido conjuntivo e seus derivados, acelera a integração e o metabolismo de lisina e prolina, fundamentais na estrutura do colágeno, e também tem flavonoides cujo efeito na microcirculação reduz edemas. Na formulação utilizou-se a concentração de 0,5% (KRUPEK *et al.*, 2012).

A planta de *Ginkgo biloba* apresenta flavonoides, biflavonoides, proantocianidinas, lactonas dipertênicas e sesquiterpênicas, ácidos carboxílicos e catequinas. Possui propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, vasculares e promotoras das funções cognitivas. Na área cosmética é utilizada para tratar o envelhecimento e é foto-protetora devido a altas concentrações de flavonoides. É capaz de estimular a síntese de colágeno e a atividade antioxidante do mesmo, podendo ser empregada na tentativa de proteção da pele frente aos danos causados pela radiação ultravioleta (BALOGH, 2011). Estudos mostram que além de aumentar a resistência dos capilares, ela diminui a permeabilidade vascular, aumenta a tonicidade dos vasos, diminui a agregação plaquetária, tem ação antirradical livre, ativa o metabolismo celular e inibe a fosfodiesterase. Na formulação foi utilizada em concentração de 0,5% (KRUPEK *et al.*, 2012).

A calêndula é nativa do centro e sul da Europa, da Ásia Ocidental e da América do Norte, essencialmente em climas temperados. Suas aplicações em cosmética e dermatologia incluem loções faciais, géis, tinturas, pomadas e suspensões. O extrato aquoso possui atividade antioxidante e demonstra uma potente ação antirradicalar pela presença de betacaroteno. Pode também ajudar na cicatrização de feridas, promovendo o crescimento epitelial. O óleo de calêndula apresenta ação antimicrobiana, antifúngica e antiviral pela presença de álcoois e lactonas sesquiterpênicas. Foi utilizada na concentração de 5% (RUIVO, 2012).

O óleo de semente de uva foi utilizado em concentração de 5%, é rico tocoferol principalmente sob a forma de alfa-tocoferol. Possui grandes quantidades de ácidos graxos, destacando-se o elevado teor de ácido linoleico (72-75%), sendo esse teor bem menor no óleo de girassol (60-62%) e no óleo de milho (52%). É importante por possuir biflavonoides, complexo conhecido como *Procyanidolic oligomeric* (PCO ou OPC), que se acredita ser vinte vezes mais potente como removedores de radicais livres que a vitamina C e cinquenta vezes mais potente que a vitamina E (PEREIRA, 2008).

Foi utilizado 1% de vitamina E, que é um antioxidante lipossolúvel presente nas membranas celulares protegendo os ácidos graxos poli-insaturados da oxidação lipídica, e assim, prevenindo as reações com os radicais livres, diminuindo deterioração das células e envelhecimento (GUIMARÃES *et al.*, 2010).

O silicone volátil foi adicionado na concentração de 3%. Ele melhora a permanência do veículo em contato com a pele e possui propriedade de espalhamento e redução da oleosidade. É compatível com uma grande variedade de matérias-primas (FERREIRA, 2010).

O silicone DC 9040 (Cyclomethicone (and) Dimethicone Crosspolymer) é uma mistura de silicones elastômeros de alto peso molecular. Diminui a viscosidade de cremes, emulsões e géis, conferindo-lhes toque seco e macio. Tem leve efeito de absorção da gordura da pele (NEVES, 2011).

A base utilizada foi a Polawax[®], em uma concentração de 12%: trata-se de uma cera autoemulsificante não iônica, sendo uma combinação otimizada de emulsificantes e estabilizantes de origem vegetal. Ela pode ser utilizada em cremes, loções, protetores solares, desodorantes, condicionadores para cabelo, entre outros (BARZOTTO, 2009).

Como agente conservante, foi utilizado o Phenonip[®] em concentração de 0,6%, que é uma mistura de fenoxietanol e parabenos. Os parabenos são uma das classes mais utilizadas como conservantes, por possuírem amplo espectro de atividade contra bactérias gram-positivas, gram-negativas, fungos e leveduras. Porém, possuem baixa solubilidade em água. O fenoxietanol é um biocida fraco, é mais ativo contra as bactérias gram-negativas. É sempre usado em combinação com outros conservantes (FERREIRA, 2010).

O propilenoglicol é um cossolvente e conservante, e foi utilizado em uma concentração de 10%. É melhor solvente que a glicerina, dissolvendo fenóis, corticosteroides, sulfas, barbitúricos, vitaminas A e D, diversos alcaloides e anestésicos locais. Como antisséptico é similar ao etanol e à glicerina (BRANDÃO, 2015).

A água utilizada foi purificada por osmose reversa. A água possui a capacidade de se agregar a diversos compostos, o que favorece a sua contaminação química e/ou microbiológica. Por essa razão, é importante sua purificação. A membrana de osmose reversa atua como uma barreira seletiva a todos os sais dissolvidos, moléculas orgânicas e inorgânicas (BRASIL, 2010).

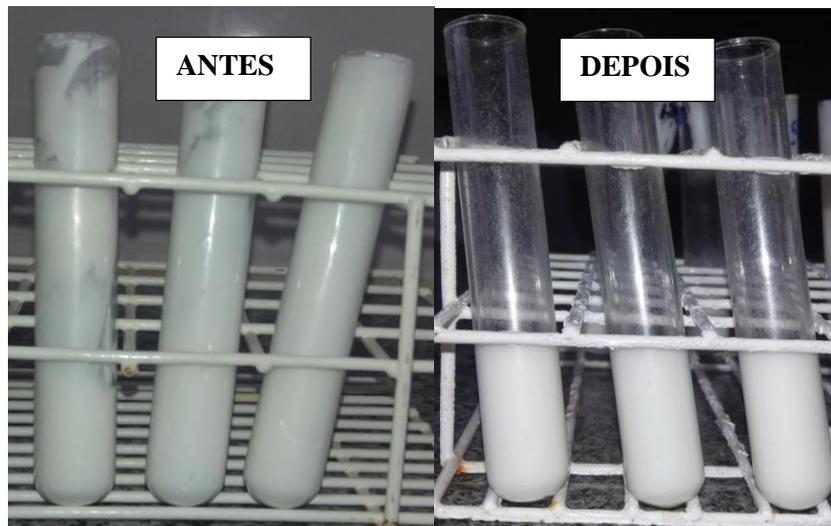
As essências são empregadas em várias formulações, tanto para fins alimentícios, com propriedades funcionais em formulações farmacêuticas ou mesmo adjuvantes com finalidade de aromatizar a preparação, mascarar odores, entre outros. Na formulação foi utilizada a essência de erva doce em concentração de 0,5% (BORSATO *et al.*, 2004).

A formulação foi preparada e mostrou-se homogênea, com cor branca e odor característico. Após o seu preparo procedeu-se ao estudo de estabilidade, conforme descrito anteriormente no item 2.1.4.

O estudo de estabilidade preliminar tem como objetivo auxiliar e orientar a escolha das formulações. Ele consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida (MORAIS *et al.*, 2011).

O teste final em centrífuga determina o comportamento apresentado pela formulação ao término das condições de estocagem, permitindo, com isso, obterem-se parâmetros iniciais e finais de comportamento (BRASIL, 2004). A formulação não sofreu nenhum tipo de alteração após a centrifugação, ou seja, não houve separação de fases ou alterações que evidenciem instabilidade (Figura 3).

Figura 3 - Teste de centrifugação

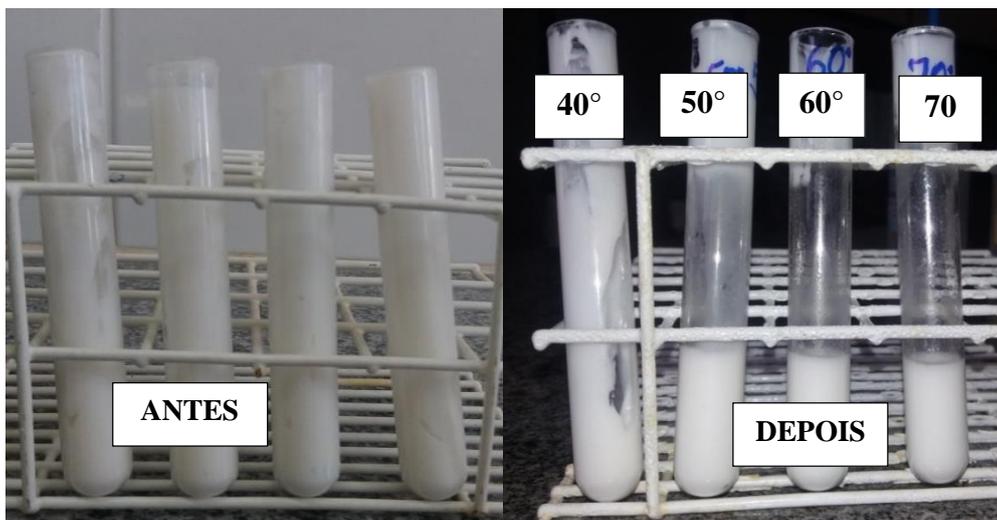


Fonte: Arquivo pessoal, 2016.

No teste de estresse térmico, avaliou-se como a temperatura afeta a estabilidade de uma formulação por meio do aumento da velocidade da reação, ocasionando alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto. Por outro lado, baixas temperaturas aceleram possíveis alterações físicas como turvação, precipitação e cristalização (BRASIL, 2004).

As formulações foram analisadas visualmente (Figura 4) e verificou-se que não houve processo de instabilidade como turvação ou separação de fases, quando submetidas ao aumento de temperatura.

Figura 4 - Teste de estresse térmico.



Fonte: Arquivo pessoal, 2016.

No ciclo gelo-degelo, avaliou-se a estabilidade, antecipando os processos de separação passíveis de ocorrerem durante as condições normais de estocagem (BRASIL, 2004). Através desta análise verificam-se alterações importantes, podendo influenciar nas análises descritas a seguir.

Em relação às características organolépticas, as formulações F1 e F2 apresentaram-se aparentemente homogêneas, com brilho, coloração branca e odor característico da essência, com aspecto normal em todo o período de estudo correspondente à estabilidade preliminar (ciclo gelo-degelo).

Os resultados obtidos demonstraram a estabilidade da emulsão nesses parâmetros, uma vez que mudanças nas características macroscópicas (cor, odor e aspecto) não foram evidenciadas em todos os dias do estudo de estabilidade preliminar.

A avaliação físico-química é importante para pesquisar as alterações na estrutura da formulação que não são perceptíveis visualmente. Este tipo de análise pode indicar problemas de instabilidade entre os ingredientes ou problemas decorrentes do processo de fabricação (MORAIS *et al.*, 2011).

O pH da pele desempenha um papel importante nas condições da mesma. O manto ácido é essencial para a barreira protetora da pele, pois neutraliza agressores à base de alcalinos, inibe o crescimento de bactérias, restaura e mantém o ambiente ácido ideal para a flora natural. Quando a função de barreira da pele é comprometida, pode tornar-se seca, sensível ou com hipersensibilidade. É susceptível a infecções, doenças, tais como a dermatite atópica, e condições tais como rosácea, e a sua capacidade de proteger o corpo fica comprometida. A pele tem normalmente um pH médio de 5,5, embora este valor possa variar ligeiramente consoante as diferentes zonas do corpo. O pH natural da pele provém das secreções das glândulas apócrinas e endócrinas que conduzem à formação de uma película de proteção sobre toda a superfície cutânea, designada de filme hidrolipídico (BARATA, 2003).

A determinação do pH da formulação informa o quanto ácida ou alcalina é a amostra analisada. Deve haver um equilíbrio acidobásico, preservando o manto ácido da epiderme (BRANDÃO, 2015). É um parâmetro de extrema importância que deve ser mantido durante seu prazo de validade, pois caso haja alteração, pode ser considerado uma instabilidade da formulação (LEONARDI, 2004).

Na determinação do pH (Gráfico 1), os resultados mostraram que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os valores encontrados no Estudo de Estabilidade Preliminar (Tabelas 8 e 9), uma vez que para F1 o valor de F (0,157818) é menor que o valor de F crítico (3,284918) ao nível de 0,05, e para F2, o valor de F (1,361089) é menor que o valor de F crítico (3,284918) ao nível de 0,05, indicando que a formulação se mostrou estável em relação a esse parâmetro durante todo o estudo de estabilidade.

Tabela 8 - Análise estatística entre os valores de pH apresentados por F1 (n=3).

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	0,010617	2	0,005308	0,157818	0,854646	3,284918
Dentro dos grupos	1,109983	33	0,033636			
Total	1,1206	35				

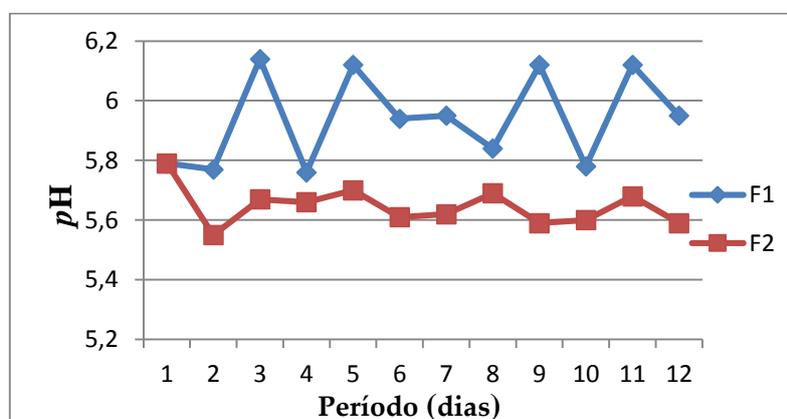
Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Tabela 9 - Análise estatística entre os valores de pH apresentados por F2 (n=3).

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	0,016239	2	0,008119	1,361089	0,270398	3,284918
Dentro dos grupos	0,196858	33	0,005965			
Total	0,213097	35				

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Gráfico 1 - Estudo de Estabilidade Preliminar: pH



Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

A condutividade é a medida da habilidade em conduzir corrente elétrica. Diferentes íons variam nessa habilidade, mas, em geral, a maior concentração de íons na água natural corresponde à maior condutividade. Pode-se utilizar o parâmetro da condutividade elétrica para obter uma noção da quantidade de sais na água, uma vez que está diretamente ligada à quantidade de sólidos dissolvidos totais (MACHADO, 2006).

Trata-se de um método utilizado para avaliar a medida da passagem da corrente elétrica, no meio avaliado, empregando-se condutímetros. Alteração na condutividade

elétrica de sistemas dispersos pode ser indicativa de instabilidades. O aumento da condutividade pode estar relacionado com a coalescência; enquanto a diminuição, com a agregação (BRASIL, 2004).

No que se refere à determinação da condutividade elétrica (Gráfico 2), no Estudo de Estabilidade Preliminar, não houve diferença estatisticamente significativa. Para F1 o valor de F (1,198604) é menor que o valor de F crítico (3,284918) ao nível de 0,05, e para F2, o valor de F (0,066336) é menor que o valor de F crítico (3,284918) ao nível de 0,05. Isso indica que a formulação se mostrou estável durante todo o Estudo de Estabilidade (Tabelas 11 e 12).

Tabela 11 - Análise estatística entre os valores de condutividade elétrica apresentada por F1 (n=3).

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	6,660139	2	3,330069	1,198604	0,314406	3,284918
Dentro dos grupos	91,68356	33	2,77829			
Total	98,3437	35				

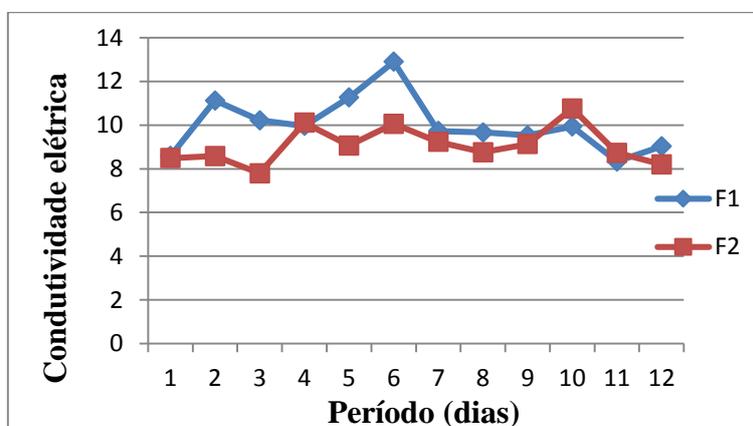
Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Tabela 12 - Análise estatística entre os valores de condutividade elétrica apresentada por F2 (n=3).

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	0,119572	2	0,059786	0,066336	0,93594	3,284918
Dentro dos grupos	29,74146	33	0,901256			
Total	29,86103	35				

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Gráfico 2 - Estudo de Estabilidade Preliminar: Condutividade elétrica



Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

A viscosidade (Gráfico 3) é a grandeza que mede o atrito entre as camadas consecutivas de fluido e a resistência a qualquer mudança do seu volume, sendo função da resistência, denominada de cisalhamento, que é a força necessária para causar o movimento das camadas, ocorrendo quando o fluido se move fisicamente ou é distribuído. Assim, fluidos viscosos necessitam de mais força para se mover que aqueles menos viscosos (BONTORIM, 2009). A análise estatística mostrou também que não houve diferença significativa: para F1 o valor de F (0,701418) é menor que o valor de F crítico (3,68232) ao nível de 0,05, e para F2, o valor de F (1,072652) é menor que o valor de F crítico (3,68232) ao nível de 0,05, indicando que a formulação se mostrou estável em relação a esse parâmetro durante todo o estudo de estabilidade (tabelas 14 e 15).

Tabela 14 - Análise estatística entre os valores de viscosidade apresentada por F1 (n=3).

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	1327,754	2	663,8772	0,701418	0,511437	3,68232
Dentro dos grupos	14197,19	15	946,4793			
Total	15524,94	17				

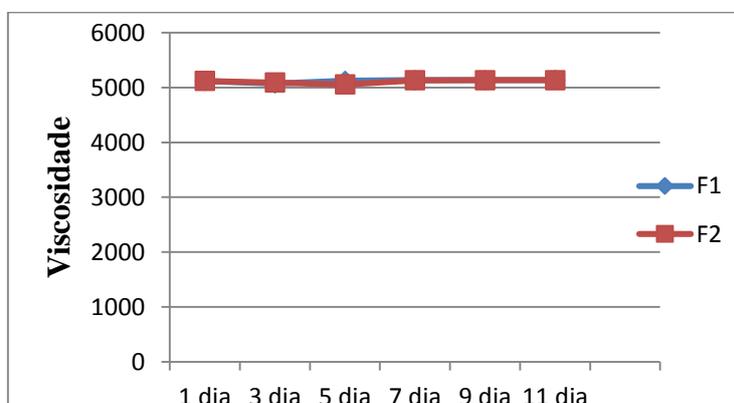
Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Tabela 15 - Análise estatística entre os valores de viscosidade apresentada por F2 (n=3).

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	3750,028	2	1875,014	1,072652	0,36694	3,68232
Dentro dos grupos	26220,24	15	1748,016			
Total	29970,27	17				

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Gráfico 3 - Estudo de Estabilidade Preliminar: Viscosidade



Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

A densidade (Gráfico 4) é representada pela relação entre a massa de uma substância e o volume que ela ocupa. No caso de líquidos ou semissólidos, alterações neste parâmetro podem indicar a incorporação de ar ou a perda de ingredientes voláteis (BRASIL, 2004).

No Estudo de Estabilidade Preliminar, no parâmetro de determinação da densidade, também não houve diferença estatisticamente significativa, onde para F1 o valor de F(0,065845) é menor que o valor de F crítico (3,284918) ao nível de 0,05, e para F2, o valor de F(0,081815) é menor que o valor de F crítico (3,284918) ao nível de 0,05, indicando que a formulação se mostrou estável (Tabelas 17 e 18).

Tabela 17 - Análise estatística entre os valores de densidade apresentados por F1 (n=3)

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	0,000264	2	0,000132	0,065845	0,936398	3,284918
Dentro dos grupos	0,066202	33	0,002006			
Total	0,066466	35				

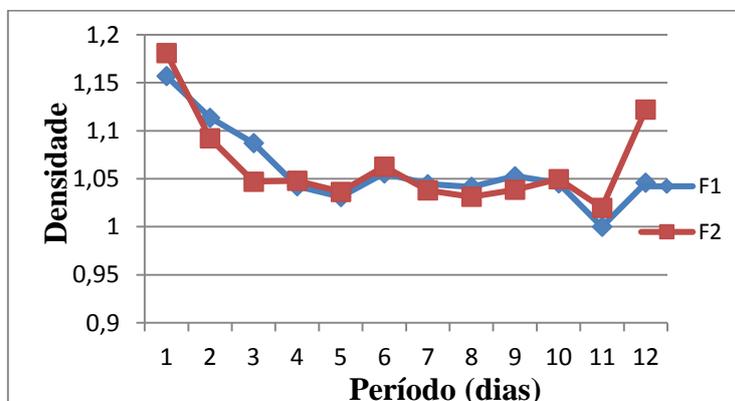
Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Tabela 18 - Análise estatística entre os valores de densidade apresentados por F2 (n=3)

ANOVA						
Fonte da variação	SQ	gl	MQ	F	valor-P	F crítico
Entre grupos	0,000357	2	0,000179	0,081815	0,921629	3,284918
Dentro dos grupos	0,072039	33	0,002183			
Total	0,072396	35				

Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

Gráfico 4 - Estudo de Estabilidade Preliminar: Densidade



Fonte: Elaborado pelo autor, 2016.

A instabilidade física das emulsões é causada pela separação de fases, promovendo mudanças na aparência, consistência, redispersibilidade e na *performance* do produto. Este tipo de instabilidade pode apresentar-se na forma de cremeação, sedimentação, floculação e coalescência. Instabilidades químicas que podem ocorrer são mudanças nos valores de *pH*, hidrólise de tensoativos, contaminação microbiana e processos fotoquímicos. Pode ocorrer ainda devido a inversão de fases provocada pela perda de água e conseqüentemente pela variação da relação entre as fases dispersa e contínua (MORAIS, 2006).

A formulação desenvolvida não apresentou nenhuma instabilidade organoléptica e físico-química. Todos os testes realizados apresentaram um resultado conforme para os valores encontrados durante o tempo que foram avaliados.

4. Conclusão

No estudo de estabilidade preliminar, durante os 12 dias de análises, as formulações F1 e F2 mantiveram-se inalteradas nos parâmetros macroscópicos (aspecto, cor e odor e sensação de tato). Nos ensaios físicos químicos, não houve variações estatisticamente significativas nos valores de *pH*, viscosidade, condutividade elétrica e densidade.

Todos os parâmetros avaliados indicam que a formulação para tratamento do fibro edema geloide cumpre os parâmetros do estudo de estabilidade preliminar. Estudos futuros de estabilidade acelerada e de longa duração devem ser realizados para se aperfeiçoar melhor a estabilidade da formulação e se estimar a validade.

Referências

ANCONI, G. L. *Aplicação de peptídeos em cosméticos: Desenvolvimento de formulações, eficácia e segurança*. 2008. 22 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

BALOGH, T. S. *Uso cosmético de extratos glicólicos: avaliação da atividade antioxidante, estudos de estabilidade e potencial fotoprotetor*. 2011. 267 f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Fármaco e Medicamentos Área de Produção e Controle farmacêuticos) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

BARATA, E. A. F. *A cosmetologia: princípios básicos*. São Paulo: Tecnopress, 2003.

BARZOTTO, I. L. M. *et al.* Estabilidade de emulsões frente a diferentes técnicas de homogeneização e resfriamento. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v. 10, p. 1-7. jul./dez. 2009.

BONTORIM, Gisela. *Estudo de estabilidade de emulsão cosmética utilizando reologia e técnicas*

convencionais de análise. 2009. 74f. Dissertação de mestrado (Curso de pós-graduação em química) Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2009.

BORSATO, D. *et al.* *Detergentes naturais e sintéticos: um guia técnico*. 2. ed. Londrina: Eduel, 2004.

BRANDÃO, D. C. *Desenvolvimento e estudo de estabilidade de uma espuma de barbear contendo extrato glicólico de Mentha spicata L.* 2015. 70 f. Monografia (Trabalho de conclusão de curso) – Centro Universitário de Patos de Minas, UNIPAM, Patos de Minas, 2015.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Estabelece a Definição e Classificação de Produtos de Higiene Pessoal, 44 Cosméticos e Perfumes e outros com abrangência neste contexto. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 18 de julho de 2005.

_____. *Formulário Nacional da Farmacopeia Brasileira*. 5. ed. 2010.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos*. 2. ed. Brasília: ANVISA, 2008. 121 p.

_____. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos*. Brasília: ANVISA, 2004. 52 p.

DUNCAN, R. E. *et al.* Regulation of lipolysis in adipocytes. *Annual Review of Nutrition*, Berkeley, v. 27, p. 79-101, 2007.

FERREIRA, B. A. *Avaliação da eficácia antimicrobiana do monoéster de C-8 xilitol como alternativa conservante para produtos cosméticos*. 2010. Disponível em: <<http://www.bibliotecadigital.unicamp.br/document/?code=000781046>>. Acesso em: 24 ago. 2016.

FERREIRA, L.O. *Análise morfológica e imunológica da pele de acordo com as características epidemiológicas de idosos autopsiados*. 2011. 63 f. Tese (Pós-graduação em Patologia) Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2011.

FIGUEIREDO, B. K. *et al.* Desenvolvimento e estabilidade preliminar de um fitocosmético contendo extrato de chá verde (*Camellia sinensis*) (L.) Kuntze (Theaceae). *Revista Brasileira de Farmácia*, Araras, v.2, p. 770-788, 2014.

GUIMARÃES, M. R. M. *et al.* Vitamina E e função cognitiva: Uma revisão de literatura, *Revista neurociências*, Rio de Janeiro, v. 2, p. 240-255, 2010.

GUIRRO, E. C. de O. *et al.* *Fisioterapia: dermatofuncional*. 3. ed. Rio de Janeiro: Manole, 2004.

HARRIS, M. I. N. de C. *Pele: estrutura, propriedades e envelhecimento*. 3. ed. Baueri: Senac, 2005.

KRUPEK, T. *et al.* Mecanismo de ação de compostos utilizados na cosmética para o tratamento da gordura localizada e da celulite. *Revista Saúde e Pesquisa*, Maringá, v. 5, p. 555-566, set./dez. 2012.

LEONARDI, G. R. *Cosmetologia aplicada*. 2. ed, São Paulo: Santa Izabel, 2008.

LEONARDI, G. R. Eleito do ultra-som na permeação cutânea do tiratricol: análise histológica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, Piracicaba, v. 8, p. 53-60, 2004.

MACHADO, B. C. *Avaliação da qualidade dos efluentes das lagoas de estabilização em série da estação de tratamento de esgoto de samambaia – df para o cultivo de tilápia (Oreochromis niloticus)*. 2006. 146 f. Dissertação (Mestrado em tecnologia ambiental e recursos hídricos) - Faculdade de Tecnologia Departamento de Engenharia Civil e Ambiental, Universidade de Brasília, Brasília, 2006.

MORAIS, G.G. *Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidos de xantina para tratamento de hidrolipodistrofia ginóide (celulite)*. 2006. 181 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

MORAIS, I. P. *et al.* *A importância da estabilidade em produtos cosméticos*. 2011. 53 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso para Título de Farmacêutico) - Unidade Universitária de Ciências Exatas e Tecnológicas Curso de Farmácia, Universidade Estadual de Goiás, Anápolis, 2011.

NEVES, B. M. *Desenvolvimento de emulsões contendo Microsilve visando o uso em pacientes com dermatite atópica*. 2011. 28 f. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso para Título de Farmacêutico) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto alegre, 2011.

PEREIRA, G. G. *Obtenção de nanoemulsões O/A à base de óleo de semente de uva e oliva aditivadas de metoxicinamato de octila e estudo do potencial antioxidante e fotoprotetor das emulsões*. 2008. 138 f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Ciências farmacêuticas) - Faculdade de Ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

PEYREFITTE, G. *et al.* *Cosmetologia, biologia geral e biologia da pele*. São Paulo: Organização Andrei Editora Ltda, 1998.

RAWLINGS, A. V. Cellulite and its treatment. *International Journal of Cosmetic Science*, Cheshire, v. 28, p. 175-190, jun. 2006.

RIBEIRO, C. *Cosmetologia aplicada à dermoestética*. São Paulo: Pharmabooks, 2006.

RUIVO, J. S. P. *Fitocosmética: aplicação de extratos vegetais em cosmética e dermatologia*. 2012. 96 f. Monografia (Mestrado em Ciências farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2012.

SANT'ANA, E. M. C. *et al.* Fibro edema geloide (celulite): fisiopatologia e tratamento com endermologia, *Fisioterapia Especialidades*, [S. l.], v.1, n.1, p. 30-35, 2007.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* *Farmacognosia: da planta ao medicamento*: 5. ed. revista e ampliada. Porto Alegre/ Florianópolis: Editora da UFSC/ EFRGS Editora, 2003.

STREHLAU, V. I. *et al.* A vaidade impulsiona o consumo de cosméticos e de procedimentos estéticos cirúrgicos nas mulheres? Uma investigação exploratória. *Revista de Administração*, São Paulo, v. 50, p.73-88, jan-mar. 2015.

TORTORA, G. J. *et al.* *Corpo Humano: Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 6. ed. Porto Alegre: Artemed, 2006.

XEYLA, R. Agência Sebrae de Notícias: Brasil é o terceiro maior consumidor de cosméticos no mundo. ASN - Agência Sebrae de Notícias – DF, 2007. Disponível em: <<http://www.interjornal.com.br>>. Acesso em: 19 fev. 2016.