

ANÁLISE DE ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE XAMPUS DE CETOCONAZOL MANIPULADOS

Physicochemical stability analysis of manipulated ketoconazole shampoo

Caroline Balbinot Rapellini¹
Marinês Pérsigo Morais Rigo²
Luísa Scheer Ely Martines³

RESUMO

O cetoconazol é o fármaco mais utilizado para o tratamento de caspa. O presente trabalho tem como objetivo avaliar os parâmetros de qualidade de três xampus de cetoconazol manipulados comparando com uma amostra de cetoconazol industrializado. Foram analisados rotulagem, organolépticas e físico-químicas. Observa-se, uma considerável variação entre os valores de pH e percebe-se que a amostra B não atendeu de forma adequada aos parâmetros de pH e viscosidade, bem como a amostra A não demonstrou viscosidade adequada. Conclui-se que os testes de controle de qualidade não estão sendo executados de forma adequada em todas as farmácias de manipulação analisadas, porém também pode-se acreditar que possa ser erro de lote.

Palavras-chave: Farmácia, Cetoconazol, Controle de Qualidade.

ABSTRACT

Ketoconazole is the most commonly used drug for the treatment of dandruff. The present work aims to evaluate the quality parameters of three manipulated ketoconazole shampoos compared with a sample of industrialized ketoconazole. Labeling, organoleptic and physical-chemical were analyzed. A considerable variation was observed between pH values and it was noticed that sample B did not adequately meet the pH and viscosity parameters, as well as sample A did not demonstrate adequate viscosity. It is concluded that the quality control tests are not being performed properly in all compounding pharmacies analyzed, but we can also believe that it could be a batch error.

Key-words: Ketoconazole, Pharmacy, Quality Parameters.

1. INTRODUÇÃO

As micoses são infecções fúngicas que atingem a pele, unhas e cabelos e estão entre as causas mais comuns de doenças cutâneas. Dentre elas, destacam-se a caspa, frequentemente associada à colonização por fungos do gênero *Malassezia* (STAUB, 2007).

A caspa é considerada uma alteração crônica, não contagiosa e recorrente, ocorrendo inflamação da pele e do couro cabeludo, onde existe um maior número de glândulas sebáceas. Ela afeta 50% da população mundial e está relacionada ao fungo lipofílico *Malassezia spp.*, previamente

¹ Farmacêutica, graduada na Universidade do Vale do Taquari – Univates, caroline.rapellini@universo.univates.br.

² Mestre, Professora do Curso de Farmácia Universidade do Vale do Taquari – Univates, mpmr@univates.br.

³ Doutora, Professora do Curso de Farmácia Universidade do Vale do Taquari – Univates, luisa.ely@univates.br.

conhecido como *Pityrosporum ovale*. Esses fungos se aloca na superfície do couro cabeludo retirando o excesso da oleosidade do couro cabeludo e se alimentando dos triglicerídeos (PONS JÚNIOR, 2011).

O cetoconazol é um antifúngico da classe dos imidazólicos. Tem como mecanismo de ação a inibição da biossíntese do ergosterol, importante componente para a formação da membrana celular fúngica, apresentando assim, atividade fungicida (PONS JÚNIOR, 2011). As formas de uso tópico do cetoconazol como xampus, loções capilares ou cremes são largamente empregados (FORMARIZ, 2005). É comumente apresentado nas concentrações de 1 e 2% (BULMER; BULMER, 1999), sendo, a concentração de 2% a mais efetiva para o tratamento da caspa e dermatite seborreica (PADILHA, 1995) tópico com cetoconazol exige aplicação regular deste produto sobre a pele, para evitar as recidivas da doença (Formulário Nacional, 2010).

A RDC nº79 de 27 de agosto de 2000 classifica os produtos de uso capilar quanto ao grau de risco que oferecem de acordo com a sua finalidade de uso, dessa forma os xampus anticaspa são classificados como grau de risco dois.⁷ Hoje em dia, a produção de xampus de cetoconazol é muito comum em farmácias de manipulação. Porém, sabe-se que a estabilidade desses xampus é dificultada em função do alto quantitativo de matérias-primas em pó adicionadas à formulação (BRASIL, 2000).

Conforme a RDC no 67 de outubro de 2007, o farmacêutico é responsável pela supervisão da manipulação e pela aplicação das normas de Boas Práticas, devendo possuir conhecimentos científicos sobre as atividades desenvolvidas pelo estabelecimento. As matérias-primas devem ser analisadas, no seu recebimento, efetuando-se no mínimo os testes de controle de qualidade, como características organolépticas, verificação de pH, densidade, viscosidade e índice de espuma, respeitando-se as suas características físicas e mantendo os resultados por escrito: a) caracteres organolépticos; b) solubilidade; c) pH; d) peso; e) volume; f) ponto de fusão; g) densidade; h) avaliação do laudo de análise do fabricante/fornecedor (BRASIL, 2007).

O controle de qualidade das preparações magistrais deve ser realizado de acordo com a Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019) (Quadro 1).

Quadro 1: Preparação magistral.

Líquidas não-estéreis	Descrição, aspecto, caracteres organolépticos, pH, peso ou volume antes do envase.
-----------------------	------------------------------------------------------------------------------------

Fonte: Farmacopeia Brasileira (2019)⁹.

Sendo assim, a qualidade dos produtos pode ser controlada por meio de métodos de ensaios de referência ou métodos desenvolvidos pela empresa, de forma a garantir a segurança e eficácia para o consumidor. Deve-se ter comprovada a confiabilidade dos resultados, demonstrando que o procedimento conduz efetivamente ao objetivo desejado (BRASIL, 2008)

O presente trabalho objetivou avaliar a estabilidade físico-química dos xampus de cetoconazol 2% manipulados e comparar com um xampu de cetoconazol 2% industrializados afim de analisar se os testes de controle de qualidade estão sendo seguidos conforme o que preconiza a RDC nº 67 de outubro de 2007 e RDC nº 68 de outubro de 2007.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Doenças fúngicas

As infecções causadas por fungos podem ser micoses superficiais ou sistêmicas. Entre os fungos leveduriformes causadores de infecções superficiais cutâneas está a *Candida* spp., levedura componente da microbiota humana. A *Malassezia* spp., agente de micose superficial estrita é levedura lipofílica que faz parte da microbiota normal da pele e do couro cabeludo (SANABRIA *et al.*, 2003).

As infecções causadas por fungos representam um dos principais problemas sanitários ao nível mundial, responsável por cerca de 10 a 15% das infecções hospitalares transmitidas a pacientes internados, em alguns casos podendo levar a morte, além de causar 5 a 10% das consultas dermatológicas (PONS JUNIOR, 2011).

Sabe-se que alguns dos fatores desencadeantes da dermatite seborreica são a transpiração, oleosidade excessiva, falta de higiene, dieta inadequada e estresse são aliados na proliferação dos microrganismos causadores da doença (JOHNSON; NUNLEY, 2000). Uma das hipóteses para o surgimento da dermatite seborreica, é a proliferação do fungo *Malassezia furfur*, encontrado especialmente em regiões ricas em glândulas sebáceas (FUJIWARA *et al.*, 2009). Pouco cuidado com o cabelo, uso excessivo de condicionador próximo ao couro cabeludo, enxague inadequado, uso de água quente (leva ao ressecamento e causa efeito rebote com produção excessiva de óleo), excesso de exposição solar, estresse emocional, ingestão de alimentos gordurosos, bebida alcoólica e fumo podem levar ao agravamento do problema (FORMARIZ, 2005; SCHULMAN, 2013).

2.2 Xampus de cetoconazol

Atualmente, os cabelos são uma preocupação constante para todos. Eles podem indicar características importantes sobre o estilo da pessoa, o estado de saúde, o nível de cuidados pessoais, a autoestima e outros detalhes pessoais (GOMES, 1999).

O cetoconazol é um fármaco da classe dos imidazólicos, caracterizado por apresentar três átomos de carbono e dois átomos de nitrogênio, formando um núcleo imidazol. Os azóis são compostos antifúngicos totalmente sintéticos, divididos em dois grupos, caracterizados por um anel pentagonal na estrutura molecular, contendo três átomos de carbono e dois de nitrogênio (imidazólicos), ou dois de átomos de carbono e três de nitrogênio (triazólicos) (MARTINEZ, 2006).

O xampu de cetoconazol 2% é classificado com cosmético de grau de risco 2. Conforme da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, produtos com grau de risco 2 são produtos que possuem indicações específicas que necessitam de comprovação de segurança e/ou eficácia, de informações sobre cuidados, modo e restrições de uso.

2.3. Produção e Controle de Qualidade em Farmácias Magistrais

As farmácias de manipulação produzem cosméticos e medicamentos manipulados e devem seguir os requisitos estabelecidos pela RDC nº 67 de outubro de 2007, que discorre sobre as boas práticas de manipulação em farmácia, envolvendo a produção e o controle de qualidade dos produtos.

O inciso dois (2) do anexo I da RDC nº 67 de outubro de 2007, diz que a farmácia é responsável pela qualidade das preparações magistrais e officinais que manipula, conserva, dispensa e transporta. Também a farmácia deve assegurar a qualidade físico-química e microbiológica (quando aplicável) de todos os produtos reembalados, reconstituídos, diluídos, adicionados, misturados ou de alguma maneira manuseados antes da sua dispensação.

Conforme a RDC nº 67 de outubro de 2007, a farmácia de manipulação deve contar com uma infraestrutura adequada às atividades a serem desenvolvidas, possuindo, no mínimo: área ou sala para as atividades administrativas; área ou sala de armazenamento; área ou sala de controle de qualidade; sala ou local de pesagem de matérias-primas; sala (s) de manipulação; área de dispensação; vestiário; sala de paramentação; sanitários; área ou local para lavagem de utensílios e materiais de embalagem; depósito de material de limpeza.

O controle de qualidade é um conjunto de atividades que auxiliam a verificar e garantir que os ensaios necessários e relevantes sejam executados e que o produto não seja disponibilizado para uso e venda até que cumpra com a qualidade necessária preestabelecida. O Controle de Qualidade não deve se limitar às operações laboratoriais, mas abranger todas as decisões relacionadas à qualidade do produto. Para isso, é necessário que as empresas disponibilizem de recursos para garantir que todas as atividades a ele relacionadas sejam realizadas adequadamente e por pessoas devidamente treinadas (GUIA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS – ANVISA, 2008).

Os ensaios de Controle de Qualidade têm por objetivo avaliar as características físicas, químicas, microbiológicas das matérias-primas, embalagens, produtos em processo e produtos acabados (GUIA DE CONTROLE DE QUALIDADE DE PRODUTOS COSMÉTICOS – ANVISA, 2008).

3. METODOLOGIA

3.1 Tipo de pesquisa

Estudo do tipo quantitativo e de caráter experimental.

3.2 Amostras

Foram adquiridas 3 amostras de xampu de cetoconazol a 2% manipuladas em farmácias magistrais de diferentes municípios do interior do Rio Grande do Sul, na quantidade de 100mL cada uma. Também foi adquirida uma amostra de xampu de cetoconazol 2% industrializado, sendo este da marca Medley.

As amostras foram encaminhadas para o laboratório de controle de qualidade do Curso de Farmácia e foram identificadas como amostra A, B e C e o industrializado como REF.

3.3 Ensaios de controle de qualidade

Os ensaios de controle de qualidade seguiram os testes preconizados pelo Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos e pela Farmacopeia Brasileira 6ª edição e sendo realizados em duplicata para cada amostra.

Os testes foram realizados apenas no tempo 0, ou seja, no momento em que foram adquiridos e levados até o laboratório de análise. Antes da realização de cada teste, as amostras foram homogeneizadas para garantir a uniformidade do produto.

3.4 Determinação da viscosidade

O viscosímetro utilizado foi o modelo tipo Ford. Em seguida, foi selecionado o orifício adequado, o de número 4. A diretriz para a seleção do orifício deve ser a obtenção de um tempo de escoamento do líquido em teste ao redor de 60 segundos. Deve-se ter um tempo de escoamento entre 20 e 100, segundos, para a amostra a 25 °C. No momento do ensaio, o viscosímetro e o material a ser ensaiado estavam a 25°C ± 0,1. Foi fechado o orifício com lâmina de vidro plana e preenchido o copo com amostra até o nível mais elevado. Em seguida, foi vertida a amostra, lentamente, evitando a formação de bolhas. A amostra foi nivelada no copo utilizando placa de vidro plana. Em seguida, foi retirada a lâmina do orifício. A amostra ficou retida dentro no copo. Foi removida a placa de vidro plana e acionado o cronômetro quando a amostra começou a escoar pelo orifício. Quando ocorreu a primeira interrupção do fluxo de escoamento, parou-se o cronômetro e sendo anotado o tempo transcorrido em segundos. A viscosidade foi a média dos valores obtidos, expressa em mm²/s ou Centistokes, sendo permitido um desvio padrão máximo de 3% (BRASIL, 2008).

3.5 Determinação de pH

O pH foi analisado utilizando um peagâmetro digital, por potenciometria, pela determinação da diferença de potencial entre dois eletrodos (o de referência e o de medida) que foram imersos na amostra analisada, após a calibração do aparelho. O procedimento foi realizado em duplicata. A escala de pH vai de 1 (ácido) a 14 (alcalino), sendo que o valor 7 é considerado pH neutro (BRASIL, 2008).

3.6 Determinação de densidade

A densidade foi medida utilizando-se picnômetro de vidro. Utiliza-se o de vidro para os produtos líquidos. Pesou-se o picnômetro vazio e anotou-se o seu peso (M0). A seguir, foi enchido completamente com água purificada, evitando-se a introdução de bolhas. Após foi seco cuidadosamente, pesado novamente e anotou-se seu peso (M1). O próximo passo foi encher completamente o picnômetro (limpo e seco) com a amostra, evitando a formação de bolhas. Após secá-lo cuidadosamente, ele foi pesado mais uma vez e anotou-se seu peso (M2) (BRASIL, 2008).

Cálculo:

$$d = \frac{M_2 - M_0}{M_1 - M_0}$$

Onde:

d = densidade

M0 = massa do picnômetro vazio, em gramas

M1 = massa do picnômetro com água purificada, em gramas

M2 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas

3.7 Teste de centrifuga

As amostras foram centrifugadas em temperatura, tempo e velocidade padronizados. Em seguida, procedeu-se à avaliação visual para analisar a estabilidade (BRASIL, 2008).

3.8 Ensaios organolépticos

As amostras foram avaliadas macroscopicamente quanto às características de cor, odor, aspectos gerais.

3.9 Índice de espuma

O poder espumante foi determinado a partir de uma solução aquosa (0,25 g da amostra q.s.p. 25 mL de água) com água destilada, em uma proveta de 100 mL, agitando e girando a coluna 5 vezes. Foi realizada a medida da altura de espuma inicial e após 5 minutos em repouso.

Além dos testes de controle de qualidade físico-químicos, foram avaliados as embalagens e os rótulos dos produtos manipulados, conforme indicado pela RDC no dia 67 de outubro de 2007 (BRASIL, 2007).

3.10 Análise estatística

Os dados foram tabulados em planilha do Microsoft Excel e foram feitas as análises por meio de frequência, média e desvio padrão dos resultados.

3.11 Aspectos éticos

Os nomes das farmácias de manipulação que produziram os produtos analisados não foram divulgados. Foi solicitada para a Coordenadora dos Laboratórios do Curso de Farmácia, a autorização para a utilização do Laboratório de Controle de Qualidade da Univates.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisadas três amostras manipuladas de xampu de cetoconazol a 2% e comparadas com as análises realizadas do xampu de cetoconazol a 2% industrializado afim de poder comparar as amostras manipuladas da amostra de referência.

A tabela 1 demonstra as características organolépticas dos produtos. Uma das características que chama a atenção é que todos os xampus são de aspecto perolado, isso se deve pelo fato de que o cetoconazol não fica totalmente solúvel, sendo o xampu na forma cosmética suspensão.

Tabela 1: Características organolépticas das amostras analisadas.

AMOSTRA	ODOR	COR	ASPECTO
A	Aromatizado com essência	Vermelho cereja	Líquido, fino e perolado
B	Sem aroma	Vermelho cereja	Espesso e perolado
C	Sem aroma	Vermelho cereja	Espesso e perolado
REF	Leve aroma	Vermelho cereja	Espesso e perolado

Legenda: REF = produto de referência; A, B e C = nomenclatura dada aos produtos manipulados.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Tabela 2: Determinação de pH das amostras analisadas.

AMOSTRA	1ª MEDIDA	2ª MEDIDA	MÉDIA
A	4,4	4,4	4,4
B	3,8	3,7	3,8
C	5,1	5,2	5,2
REF	6,3	6,4	6,4

Legenda: REF = produto de referência; A, B e C = nomenclatura dada aos produtos manipulados.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

É aconselhável que os xampus de uso diário tenham o pH na faixa de 5 a 7, pois com pH acima de 7, abrirá as cutículas dos cabelos mais profundamente.¹² Desta forma, um xampu que apresente pH neutro é melhor para os cabelos que um de pH alcalino, porém o ideal é que ele possua

um pH levemente ácido.¹³ O xampu levemente ácido melhora a ação antimicótica do cetoconazol, servindo ainda como proteção ao couro cabeludo (PONS JÚNIOR, 2011).

Sendo assim, é possível visualizar na tabela 2 a descrição do pH dos xampus analisados, sendo que o pH do xampu de referência foi de 6,4, considerado um pH neutro a levemente ácido e o mais adequado para o cabelo, enquanto as amostras manipuladas apresentaram pH mais baixo, sendo a amostra C a que mais se aproxima do pH do xampu referência e do pH fisiológico do fio do cabelo e a amostra B com pH bastante ácido. Esse resultado mostra-se preocupante, uma vez que se percebe que o teste de controle de qualidade não está sendo realizado ou realizado de forma incorreta, pois pode-se acreditar que o produto está sendo dispensado com um pH inadequado, principalmente quando tem a finalidade de tratamento de uma patologia, como no caso do xampu de cetoconazol.

Tabela 3: Viscosidade.

AMOSTRA	1ª MEDIDA	2ª MEDIDA	MÉDIA
A	981,90	1150,34	1066,12
B	1212,14	1406,49	1309,31
C	2112,61	2195,69	2154,15
REF	3084,11	3253,88	3168,99

Legenda: REF = produto de referência; A, B e C = nomenclatura dada aos produtos manipulados.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A viscosidade está relacionada a qualidade do produto, por isso o comportamento da mesma deve ser adequado a formulação, de modo a garantir uma fácil espalhabilidade no couro cabeludo, permitindo uma boa aderência para ter a ação antimicrobiana e sem escorrer das mãos durante a aplicação (CASTELI, 2008; FERREIRA, 2008).

Conforme literatura, a viscosidade dos xampus deve estar entre 2000 e 5000 cPs.

Sendo assim, os produtos A e B foram os que menos se aproximaram da viscosidade do produto de referência e do produto C (Tabela 3).

Tabela 4: Densidade obtidas das amostras analisadas.

AMOSTRA	1ª MEDIDA	2ª MEDIDA	MÉDIA
A	1,0759	1,0341	1,0550
B	1,0662	1,0528	1,0595
C	1,0389	1,0354	1,0371
REF	1,0466	1,0652	1,0559

Legenda: REF = produto de referência; A, B e C = nomenclatura dada aos produtos manipulados.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

Quanto à densidade, não se tem parâmetros oficiais informando a faixa ideal para xampus, porém, de acordo com Lourenço e Lyra (2015) a densidade ideal para xampus e sabonetes líquidos está na faixa de 1,010 e 1,020 g/mL (LOURENÇO; LYRA, 2015).

Os resultados variam de 1,037 a 1,059 g/mL conforme pode ser observado na Tabela 4. Sendo assim, nenhum dos quatro (4) produtos então de acordo com os parâmetros oficiais. Porém, Lourenço e Lyra (2015) afirma que mesmo uma densidade alta, não acarreta problema na qualidade do produto.

Tabela 5: Índice de espuma das amostras analisadas.

AMOSTRAS	MÉDIA
A	Inicial: 42,5 mL
	Repouso: 35 mL
B	Inicial: 45 mL
	Repouso: 38,5 mL
C	Inicial: 33,5 mL
	Repouso: 32,5 mL
REF	Inicial: 40 mL
	Repouso: 33 mL

Legenda: REF = produto de referência; A, B e C = nomenclatura dada aos produtos manipulados.

Fonte: Dados da pesquisa (2022).

A espuma como a viscosidade não tem influência no poder de limpeza, porém, comercialmente é importante, sobretudo do ponto de vista do consumidor que muitas vezes associa à quantidade de espuma à eficácia do produto (COUTO, 2007).

Pode-se perceber, conforme a tabela 5, que a amostra B teve maior índice de espuma inicial e de repouso comparado com o de referência e a amostra C teve um índice de espuma menor, sendo que a amostra A foi a que mais se aproximou dos resultados do xampu de referência.

No teste de centrífuga, pode-se perceber que não houve separação de fases e nem precipitados em nenhuma das amostras.

A Resolução 211/2005 da ANVISA informa que o Anexo IV define embalagem primária como: envoltório ou recipiente que se encontra em contato direto com os produtos, e embalagem secundária: a embalagem destinada a conter a embalagem primária ou as embalagens primárias (BRASIL, 2005). A RDC nº 67 de outubro de 2007 também dispõe sobre normas de rotulagem e embalagem. Toda preparação magistral deve ser rotulada com: a) nome do prescritor; b) nome do paciente; c) número de registro da formulação no Livro de Receituário; d) data da manipulação; e)

prazo de validade; f) componentes da formulação com respectivas quantidades; g) número de unidades; h) peso ou volume contidos; i) posologia; j) identificação da farmácia; k) C.N.P.J; l) endereço completo; m) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia (BRASIL, 2007).

Já na Resolução 211/2005, informa que é obrigatório que a rotulagem desses produtos contenha: 1- nome do produto composição por grupo a que pertence e marca; 2- número de registro; 3- lote ou partida; 4- prazo de validade (mês/ano ou equivalente); 5- conteúdo. Já na embalagem primária devem conter as seguintes informações: modo de uso se for o caso; advertências e restrições de uso. E na embalagem secundária, é preciso constar o país de origem; identificação do fabricante/importador/titular: nome, endereço, CNPJ; modo de uso, rotulagem específica, composição e ingredientes. Caso não exista embalagem secundária, todas as informações deverão constar na embalagem primária (BRASIL, 2005).

Ao analisar as embalagens, percebe-se que os xampus manipulados e de referência vieram acondicionados em frasco de plástico de cor branca fosca, protegendo o mesmo da luz, consideradas adequadas conforme a legislação.

Quanto aos rótulos, conforme a RDC nº 67 de 2007, todos os produtos continham as informações solicitadas, tais como:

- a) nome do prescritor;
- b) nome do paciente;
- c) número de registro da formulação no Livro de Receituário;
- d) data da manipulação;
- e) prazo de validade;
- f) componentes da formulação com respectivas quantidades;
- g) número de unidades;
- h) peso ou volume contidos;
- i) posologia;
- j) identificação da farmácia;

k) C.N.P.J;

l) endereço completo;

m) nome do farmacêutico responsável técnico com o respectivo número no Conselho Regional de Farmácia.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Respondendo ao objetivo do trabalho, ao analisar os parâmetros físico-químicos dos xampus de cetoconazol, observa-se, uma considerável variação entre os valores de pH (4,4 - 6,4). E percebeu-se que a amostra B não atendeu de forma adequada aos parâmetros de pH e viscosidade, bem como a amostra A não demonstrou viscosidade adequada.

Quanto aos parâmetros de espuma, observa-se que a amostra B teve a maior concentração de espuma, porém não pode-se dizer que por ter maior índice de espuma que seja mais eficaz, pois espuma não é sinônimo de limpeza.

Dessa forma, conclui-se que os testes de controle de qualidade não estão sendo executados de forma adequada em todas as farmácias de manipulação analisadas, porém também acredita-se que possa ser erro de lote.

É fundamental estar com todos documentos atualizados, registrados e armazenados de forma acessível, bem como descreve a RDC nº 67 de 2007. O controle de qualidade deve ser feito não apenas por questões legais, mas, principalmente, para garantir a qualidade dos produtos e sua eficiência, e para resolver os problemas de saúde dos pacientes, gerando credibilidade ao medicamento manipulado.

REFERÊNCIAS

ANVISA. **Agência nacional de vigilância sanitária. Farmacopeia brasileira**. 6ª. ed. v. 1, Brasília. 2019. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>. Acessado em: Nov. 2022.

BARBOSA, A. B.; SILVA, R. R. Xampus. **Química Nova na Escola** (2):3-6, 1995. Disponível em: <<http://qnesc.sbq.org.br/online/qnesc02/>>. Acessado em: Nov. 2022.

BEZERRA, P. X. **Avaliação da qualidade de sabonetes íntimos (TCC)**. Cuité, Bacharelado em Farmácia - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, 2013. Disponível em: <<http://dspace.sti.ufcg.edu.br:8080/jspui/handle/riufcg/10053>>. Acessado em: Nov. 2022.

BRASIL. **RDC n. 79, de 28 de agosto de 2000**. Definição de produtos cosméticos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2000/rdc0079_28_08_2000.html>. Acessado em: Out. 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. RDC n. 211, de 14 de julho de 2005. Registro de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e outros. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0211_14_07_2005.html>. Acessado em: Out. 2022.

BRASIL. **RDC n. 67, de 08 de outubro de 2007**. Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada. Disponível em: <https://bvs.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2007/res0067_08_10_2007.html>. Acessado em: Out. 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos – uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos. 2^a. ed. Brasília: Anvisa. p. 20-26, 2008. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>>. Acessado em: Out. 2022.

BRASIL. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**. Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos. 2^a. ed. Brasília, 2008. 121 p. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>>. Acessado em: Out. 2022.

BULMER, A. C.; BULMER, G. S. The antifungal action of dandruff shampoos. **Mycopathologia** 147 (2): 63 - 65, 1999. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1023/A:1007132830164>>. Acessado em: Nov. 2022.

CASTELI, V. V. *et al.* Desenvolvimento e estudos de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo Cetoconazol 2,0%. **Acta Sci. Health Sci.** 30:121-128, 2008. Disponível em: <<https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ActaSciHealthSci/article/view/812/812>>. Acessado em: Nov. 2022.

COUTO, V. W. *et al.* Avaliação de parâmetros físico-químicos em formulações de sabonetes líquidos com diferentes concentrações salinas. **Revista eletrônica de farmácia** 4 (2):144-7, 2007. On line. Disponível: <<https://www.mysciencework.com/publication/show/89d9773bceb6565329bbff22ad95b28c>>. Acessado em: Nov. 2022.

FORMARIZ, T. P. *et al.* Dermatite seborreica: causas, diagnóstico e tratamento. **Infarma**, 16: 77-80, 2005. Disponível em: <<https://revistas.cff.org.br/infarma/article/view/291>>. Acessado em: Nov. 2022.

FUJIWARA, G. M. *et al.* Avaliação de diversas formulações de xampus de cetoconazol quanto ao emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. **Visão Acadêmica**, v. 10, p. 1-16, 2009. Disponível em: <<https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/21335>>. Acessado em: Nov. 2022.

FORMULÁRIO TERAPÊUTICO NACIONAL: **Rename 2010**. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. 2ª. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 1135 p. 2010.

FERREIRA, A. **Guia prático da farmácia magistral**. 3ª. ed. São Paulo: Pharmabooks, 1, 2008.

GOMES, A. L. **O uso da tecnologia cosmética no trabalho do profissional cabeleireiro**. São Paulo, 1999.

JOHNSON, B. A.; NUNLEY, J. R. Treatment of seborrheic dermatitis. **Am Fam Physician**, 61:2703-2713, 2000. Disponível em: <<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2000/0501/p2703.html>>. Acessado em: Nov. 2022.

LOURENÇO, E.; LYRA, M. Desenvolvimento e estudo de estabilidade de Xampu Anti-caspa a base de Piritionato de Zinco 2%. - **Revista Eletrônica da Estácio Recife**, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/334411317_DESENVOLVIMENTO_E_ESTUDO_DE_ESTABILIDADE_FISICO-QUIMICA_DE_FORMULACOES_COSMETICAS_ANTIENVELHECIMENTO>. Acessado em: Set. 2022.

MARTINEZ, R. Atualização no uso de agentes antifúngicos. **Jornal Bras. Pneumologia**, 32(5):449-60, 2006. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/gq9LxbY8MTg4RPg5pv3T3MC/abstract/?lang=pt>>. Acessado em: Nov. 2022.

PADILHA, S. L. Tratamiento de pitiriasis capitis com shampoo de ketoconazol 1 por ciento y 2 por ciento vs disulfuro de selenio. **Rev. Mex. Dermatol.** 39(1):22-5, 1995. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-151317>>. Acessado em: Set, 2022.

PONS JÚNIOR, F. R. **Suspensões e formulações tópicas contendo nanocápsulas e micropartículas de cetoconazol: avaliação da estabilidade e atividade antimicrobiana** (Dissertação). Mestrado em Nanociências, Rio Grande do Sul, Centro Universitário Franciscano, Santa Maria, Rio Grande do Sul, 2011. Disponível em: <<http://www.tede.universidadefranciscana.edu.br:8080/handle/UFN-BDTD/348>>. Acessado em: Nov. 2022.

SANABRIA, R.; SAMUDIO M. **Dermatofitos y hongos leveduriformes produtores demicosis superficiais**. 2001. Disponível em: <<http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v1n1/v1n1a12.pdf>>. Acessado em: Ago. 2021.

SCHULMAN, M. Caspa e seborréia: inconvenientes que se manifestam principalmente no inverno. **Estetic derm.** Rio de Janeiro, 2003. Disponível em: <<https://arquivo.fmu.br/prodisc/farmacia/rcpbr.pdf>>. Acessado em: Nov. 2022.

STAUB, I. *et al.* Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade in vitro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, (43):301-307, 2007. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/B7rCzMRpvdzFq4Jz3kssSnb/abstract/?lang=pt>>. Acessado em: Nov. 2022.