

AValiação Físico-Química e Potencial de Irritação pelo Método do HET-CAM de Xampus de Cetoconazol em uma Capital Brasileira

Data de submissão: 12/11/2024

Data de aceite: 02/01/2025

Daniel de Matos da Costa

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/2739052666676456>

Ivana Pereira Santos Carvalho

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/3367820885169851>

Rafael Pires Veloso

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/8439978913618596>

André Luiz Pinheiro de Moura

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/1304133161743506>

André Luís Menezes Carvalho

Laboratório de Dermofarmácia (LADERMO), Universidade Federal do Piauí (UFPI). Teresina, Piauí, Brasil.
<http://lattes.cnpq.br/6874869711888371>

RESUMO: O xampu de cetoconazol é um medicamento com potente atividade contra dermatófitos e leveduras, promovendo alívio do prurido e da descamação associados à dermatite seborreica, caspa ou pitiríase. Devido as particularidades físico-químicas, o cetoconazol, requer cuidados para incorporação em cosméticos, sobretudo por questões de solubilidade e estabilidade. Esse medicamento é amplamente prescrito e usado em todo o mundo, seja na forma industrial ou magistral. Desta forma, o trabalho objetivou caracterizar as propriedades físico-químicas e avaliar a irritabilidade *in vitro* por HET-CAM de xampus de cetoconazol comercializados na cidade de Teresina-PI. Foi realizado o levantamento das farmácias magistrais de Teresina -PI com posterior amostragem e sorteio das farmácias para obtenção dos xampus de cetoconazol. As amostras foram caracterizadas quanto a aspectos organolépticos, identificação dos analito por UV/VIS, densidade, índice de espuma, pH e teste de centrifuga. Além disso foi feita análise de irritabilidade *in vitro* por método alternativo HET – CAM. Com a amostragem obteve-se 25 farmácias magistrais nas quais 5 foram selecionadas e identificadas de A-E. Os xampus analisados se mostraram dentro

dos padrões esperados de acordo com as características organolépticas, densidade, índice de espuma, enquanto que análises de pH evidenciaram inconformidades dos produtos. Apenas o produto C apresentou pH ácido, que é o pH ótimo para solubilização do cetoconazol. Quanto ao ensaio de irritabilidade, todos os xampus apresentaram algum grau de irritação cutânea, levando aos pesquisadores sugerirem que seja identificado no rotulo dos produtos os cuidados na utilização, especialmente se o produto entrar em contato com área dos olhos.

PALAVRAS-CHAVE: Xampu; Cetoconazol; Manipulação; HET-CAM; propriedades físico-químicas.

ABSTRACT: Ketoconazole shampoo has potent activity against dermatophytes and yeasts, providing relief from itching and flaking associated with seborrheic dermatitis, dandruff or pityriasis. Due to its physicochemical characteristics, ketoconazole requires care to be incorporated into cosmetics, especially for reasons of solubility and stability. This drug is widely prescribed and used throughout the world, whether in industrial or magistral form. The aim of this study was to characterize the physicochemical properties and assess the in vitro irritability by HET-CAM of ketoconazole shampoos sold in the city of Teresina-PI. A survey of pharmacies in Teresina-PI was carried out, with subsequent sampling and random selection of pharmacies to obtain ketoconazole shampoos. The samples were characterized in terms of organoleptic aspects, identification of analytes by UV/VIS, density, foam index, pH and centrifuge test. In addition, in vitro irritancy analysis was carried out using the alternative HET - CAM method. The sampling yielded 25 pharmacies, 5 of which were selected and identified A-E. The shampoos analyzed were within the expected standards in terms of organoleptic characteristics, density and foam index, while pH analyses showed that the products did not comply. Only product C had an acid pH, which is the optimum pH for solubilizing ketoconazole. As for the irritancy test, all the shampoos showed some degree of skin irritation, leading the researchers to suggest that the product label should indicate the precautions for use, especially if the product comes into contact with the eye area.

KEYWORDS: Shampoo; Ketoconazole; Manipulation; HET-CAM; physicochemical properties.

1 | INTRODUÇÃO

Desde os primórdios a humanidade se preocupa com a higiene. Os primeiros registros do uso de produtos de higiene datam de 600 a.C., quando os árabes desenvolveram o sabonete, utilizados para lavar corpo e cabelo. O primeiro xampu surgiu posteriormente, como uma variação do detergente líquido, iniciando amplo comércio durante a Segunda Guerra Mundial (CRUZ, *et al*, 2021). O uso dos xampus estão cada vez mais crescente pelas pessoas, seja pela busca da limpeza do couro cabeludo, embelezamento do cabelo e/ou tratamento de doenças (CHIROLI *et al*, 2013). Dentro desse contexto, estão incluídos os xampus medicamentosos, como o de cetoconazol, amplamente utilizado para tratamento de caspas por dermatite seborreica (GARY *et al*, 2015). A dermatite seborreica é causada principalmente por leveduras do gênero *Malassezia*, que causa infecção geralmente benigna, não contagiosa, crônica com várias recidivas, atingindo uma ampla faixa etária, porém suscetível à cetoconazol (DALL'OGGIO *et al*, 2022).

O cetoconazol é um fármaco antimicótico de amplo espectro, com ação sistêmica e tópica, apresentando versatilidade para incorporação em várias formas farmacêuticas, tendo seu mecanismo de ação a inibição do sistema enzimático responsável por manter a estrutura e estabilidade da membrana dos microrganismos (STAUB, 2005). Em formulações tópicas, o cetoconazol costuma ser incorporado à uma concentração de 1 a 2%, apresentando maior eficiência na concentração de 2%, requerendo sucessivas aplicações para evitar recidivas de caspas por dermatite seborreica (RAPELLINI; RIGO; MARTINS, 2023)

O fármaco apresenta baixa solubilidade em água e sensibilidade à luz, logo, apresenta dificuldades para incorporação em veículos aquosos, como os xampus (PUBCHEM, 2024). Além disso, o cetoconazol apresenta problemas de estabilidade, formando produtos de degradação quando exposto à iluminação natural ou artificial (STAUB, *et al* 2007).

Além de ser amplamente prescrito em xampus magistrais, é sabido que o cetoconazol possui a capacidade de alterar a estabilidade dos xampus, sobretudo cor e viscosidade (STAUB, 2005). Visando assegurar a excelência, a proteção e o desempenho satisfatório dos produtos magistrais, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 67/2007. Tal normativa determina os critérios a serem cumpridos para a implementação das diretrizes de Qualidade na fabricação dos produtos magistrais. Apesar disso, Vogel *et al* (2022), citam que há uma carência de estudo sobre boas práticas de fabricação de cosméticos magistrais. Não obstante, Almeida *et al* (2020), colocam que, devido à falta de controle de qualidade lote a lote e ausência de estudos de estabilidade, existe uma preocupação quanto à qualidade dos produtos magistrais frente aos industrializados.

A realização de testes físico-químicos é fundamental na produção de medicamentos e cosméticos magistrais para garantir a qualidade, estabilidade e eficácia dos produtos. Esses testes avaliam aspectos como o pH, viscosidade, uniformidade de conteúdo e aspecto visual, além de detectar possíveis alterações na composição. Por meio deles, assegura-se que os ingredientes estão bem incorporados e que o produto mantém suas características ao longo do tempo, evitando, por exemplo, separações de fases ou degradações químicas que possam comprometer seu desempenho e segurança (RAPELLINI; RIGO; MARTINS, 2023).

No entanto, Vieira e Colaboradores (2020), afirmam que para garantir uma aplicação segura, não basta que o produto seja estável e eficaz. Testes de segurança também são essenciais para verificar a ausência de efeitos adversos, como irritação, sensibilização, fototoxicidade e fotoalergia. Esses testes asseguram que o produto, ao entrar em contato com a pele ou ser exposto ao sol, não causará reações indesejadas, protegendo a saúde do consumidor e garantindo a segurança de uso.

Nesse contexto, a membrana corioalantoide (CAM) do embrião de galinha tem sido amplamente empregada na análise de toxicidade e segurança de produtos farmacêuticos,

sendo um método valioso nesse tipo de avaliação. Sua sensibilidade permite que reaja rapidamente a estímulos químicos e biológicos, facilitando a detecção de reações adversas em formulações. Esse modelo se posiciona entre os testes celulares *in vitro* e os ensaios pré-clínicos em mamíferos, possibilitando uma alternativa eficaz e ética para o estudo inicial da segurança de medicamentos e cosméticos, promovendo o avanço seguro e responsável desses produtos (BEZERRA, 2023).

Dado o exposto, o presente trabalho objetivou analisar aspectos físico-químicos e de irritabilidade dos xampus de cetoconazol 2% comercializados em Teresina, bem como comparar as amostras nos aspectos analisados.

2 | METODOLOGIA

Inicialmente, foi realizado um levantamento das farmácias magistrais de Teresina através do Conselho Regional de Farmácia do estado do Piauí (CRF-PI). Em seguida, fez-se uma amostragem e sorteio dos estabelecimentos identificados para aquisição dos xampus de cetoconazol. Após adquirir os produtos, foi feita a rotulagem de forma que não identificasse os estabelecimentos, utilizando letras alfabéticas. Todas as amostras foram caracterizadas físicoquimicamente e avaliadas quanto ao teste de irritabilidade *in vitro*, utilizando método alternativo ao uso em animais denominado HET-CAM. Os ensaios físico-químicos e de irritabilidade estão descritos a seguir.

2.1 Identificação do princípio ativo

A identificação de cetoconazol nas amostras foi qualitativa, realizada via espectrofotometria UV-VIS (Shimadzu® UV Spectrophotometer) seguindo o descrito por Boarolli e Bender (2019), com devidas adaptações. Inicialmente, fez-se uma varredura de cetoconazol SQR, utilizando uma solução de 5 µg/mL entre 210 e 270 nm, afim de identificar o pico máximo de absorbância. Em seguida, as amostras foram preparadas à uma concentração teórica de 20 µg/mL, e lidas na faixa de máxima absorção identificada na varredura do padrão

2.2 Características organolépticas

As amostras foram analisadas qualitativamente pelos pesquisadores, buscando estabelecer características atrativas ao consumidor. Foram feitas análises da cor, odor e aspectos gerais, como fluidez e opacidade (BRASIL, 2022).

2.3 Densidade

A densidade das amostras foi determinada pelo método do picnômetro, conforme

preconizado na Farmacopeia Brasileira, utilizando um picnômetro de 25 mL. Inicialmente, fez-se a calibração do picnômetro, utilizando sua massa vazia e sua massa com água destilada à 20 °C. Em seguida encheu-se o picnômetro com as amostras e determinou-se a massa. A densidade relativa foi obtida pela razão entre a massa do xampu e a massa de água. A densidade de massa foi obtida pela razão entre a massa do xampu e seu volume (BRASIL, 2022).

2.4 Resistência à centrifugação

Seguindo o Guia de Controle de Qualidade de Produtos cosméticos da ANVISA (2020), a partir das amostras coletou-se alíquotas de 10 mL, e centrifugou-se a 3000 RPM por 15 minutos, a fim de observar a formação de sedimento, separação de fases e formação de caking. (ANVISA, 2008; SOUZA e NÓBREGA, 2018).

2.5 Determinação do pH

O pH foi determinado por potenciometria com aparelho Simpla pH 140, na qual a amostra foi analisada em triplicata, e o valor médio foi utilizado para discussão (BRASIL, 2022)..

2.6 Índice de espuma

O índice de espuma foi obtido pelo método da proveta conforme Souza e Nóbrega (2018). Coletou-se 5 mL de cada amostra e transferiu-se para provetas de 100 mL, e completouse o volume com água até 50 mL, seguida por agitação durante 10 segundos, onde a espuma formada foi medida nos tempos 0, 5, 15 e 30 minutos.

2.7 Ensaio de irritabilidade

Os ensaios de irritabilidade foram realizados através do HET-CAM, método que visa avaliar o potencial irritante de produtos tópicos. A amostra é aplicada sobre a membrana carioalantóide (CAM) de ovos de galinha férteis encubados durante 10 dias. Os ovos foram encubados numa chocadeira Premium Ecológica® IP70 à 37 °C por 10 dias, onde cada amostra foi analisada em sextuplicata, utilizando controles positivos e negativos.

Para exposição CAM, é necessária a identificação e demarcação da bolsa de ar dos ovos, seguida pela remoção da membrana da casca, expondo assim a membrana corioalantóide.

(imagem 1).

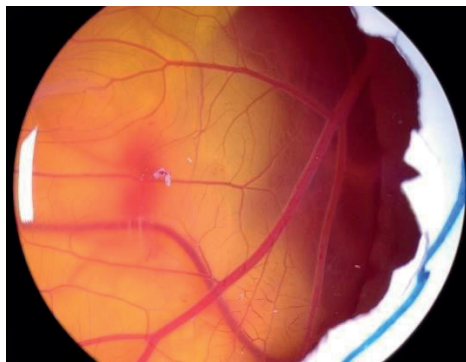


Imagem 1 – Fotografia da membrana cario-alantóide exposta.

Fonte – acervo próprio (2024).

A inoculação da amostra seguiu o descrito por Oliveira *et al*, (2012), onde 300 μ L de amostra foram inseridos sobre a CAM, seguida por lavagem após 20 segundos de contato direto. A partir de então, no intervalo de 30 segundos, 120 segundos e 300 segundos, observouse a ocorrência de hiperemia, hemorragia e coagulação, atribuindo notas conforme o tempo de aparecimento dos eventos (tabela 1). Com a soma das notas, tem-se o score de irritação. O controle positivo foi realizado com a inoculação de uma solução de hidróxido de sódio à 0,1 mol/L, enquanto o controle negativo se deu pela inoculação de uma solução salina.

EVENTOS	TEMPO		
	0 a 30 segundos	30 segundos a 2 minutos	2 a 5 minutos
Hiperemia	5	3	1
Hemorragia	7	5	3
Coagulação	9	7	5

Tabela 1 – Graduação dos eventos de acordo com o tempo.

Fonte – adaptado de Oliveira *et al*, (2012).

Após atribuído o escore de irritação, cada produto foi classificado quanto ao potencial de irritação, conforme expresso na tabela 2.

ESCORE DE IRRITAÇÃO	Classificação
0,0 – 0,9	Não irritante (N. I.)
1,0 – 4,9	Irritante leve (I. L.)
5,0 – 8,9	Irritante moderado (I. M.)
9,0 – 21	Irritante severo (I.S.)

Tabela 2 – classificação do produto quanto ao potencial de irritação

Fonte - adaptado de Oliveira *et al*, (2012).

3 I RESULTADOS E DISCUSSÃO

O levantamento realizado no CRF apontou 25 estabelecimentos cadastrados, dos quais 5 foram sorteados para aquisição das amostras.

A identificação qualitativa, o pico de absorvância para o cetoconazol SQR se deu em 245 nm, e as amostras foram lidas na mesma faixa, e todas apresentaram pico de absorção (gráfico 1). Portanto, qualitativamente, todas as amostras apresentaram resultados satisfatórios quanto à presença de cetoconazol.

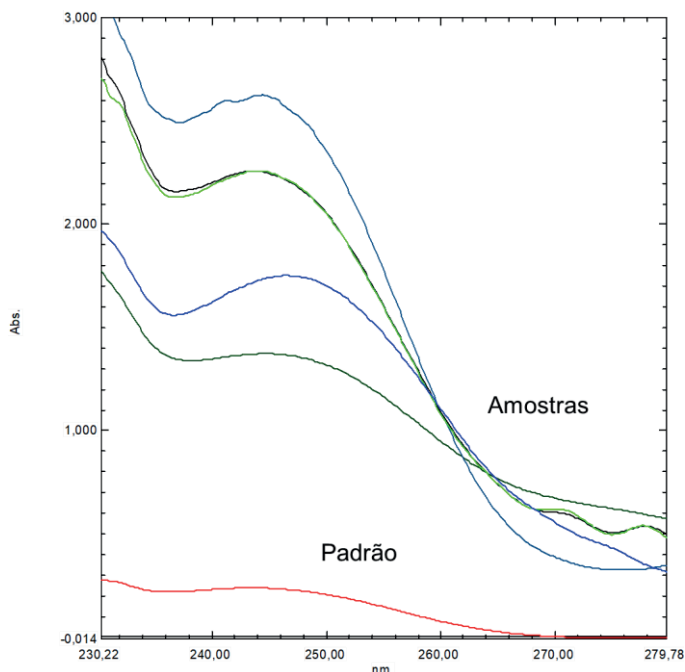


Gráfico 1 – Espectro de varredura das amostras e padrão para análise qualitativa.

Fonte – elaboração própria.

Os aspectos gerais dos produtos analisados estão expressos na tabela 3. Sem contar com a parte do efeito terapêutico, segurança e qualidade dos produtos farmacêuticos, sabe-se que a estética e características organolépticas adequadas resultam numa maior aceitabilidade do produto. Alterações nas características organolépticas, bem como nos aspectos visuais, como odor ácido, presença de materiais sólidos, separação de fases são indicativos de manipulação inadequada do produto ou perda de estabilidade (SOUZA e NÓBREGA, 2018). Nesta perspectiva, dentre os materiais estudados, somente os produtos B e C se mostraram aceitáveis.

Quanto a densidade de massa, o resultado de cada produto analisado está expresso na tabela 3. Todos os produtos apresentaram densidades semelhantes, com valor médio de 1,05 g/mL e desvio padrão de 0,01.

No que se refere o pH, todas as amostras se apresentaram próximo à neutralidade (tabela 3), com exceção da amostra A, que se mostrou mais básica, enquanto a amostra de menor pH foi a C.

A literatura aponta que, em condições fisiológicas, o couro cabeludo tem pH entre 5 e 7, que pode ser alterado pelo uso diário de xampus, levando a alterações na estrutura capilar. Portanto, xampus de uso diário devem ter no máximo pH 7 (OLIVEIRA *et al*, 2021). Não existe uma faixa ideal de pH para xampus de cetozonazol a 2%, mas Gindri *et al*, (2012) sugerem que seja necessário um pH levemente ácido para melhor ação antimicrobiana, além de facilitar a diluição do ativo. De acordo com o exposto, todos os produtos testados, com exceção do C, não apresentaram resultados inferiores ao pH 7.

Amostra	Cor	Odor	Fluidez	Aspectos gerais	Densidade pH
A	Vermelho 7,99±0,2	Característico	Cremoso	Límpido/ fundo com sedimento	1,06±0,01
B	Branco 7,42±0,1	Característico perolado	Cremoso homogêneo	Opaco/	1,04±0,01
C	Alaranjado 6,90±0,3	Frutado homogêneo	Espesso	Límpido/	1,05±0,01
D	Alaranjado 7,2±0,2	Característico	Fluido	Límpido/ fundo com sedimento	1,03±0,01
E	Vermelho 7,13±0,1	Característico	Fluido	Límpido/ fundo com sedimento	1,05±0,01

Tabela 3– Resultados das características organolépticas, densidade e pH das amostras de xampu de cetozonazol identificadas por ordem alfabética.

Fonte – Autoria própria (2024).

Outro parâmetro relevante dos xampus é a espuma gerada pelo produto, que sob o ponto de vista do consumidor está associada à qualidade e eficácia (COUTO *et al*, 2007).

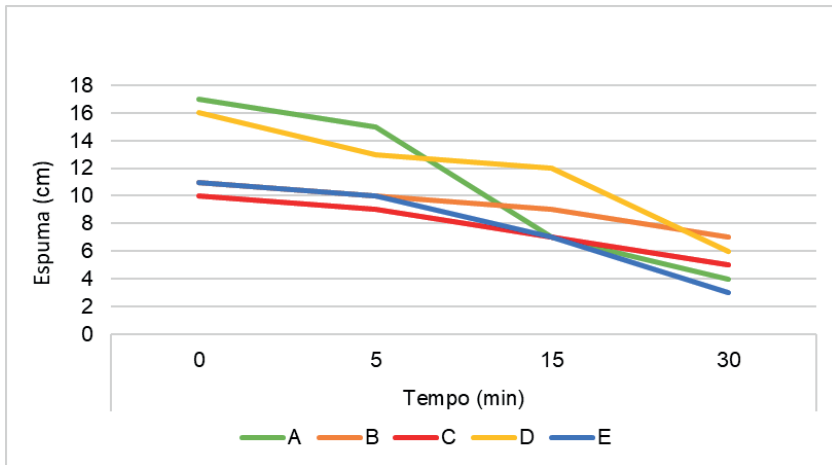


Gráfico 2 – Índice de espuma pelo tempo.

Fonte – autoria própria (2024).

Logo após agitação, as medidas variaram entre 10 cm para amostra C e 17 cm para amostra A, com diminuição variando entre 3 cm para a amostra E e 4 cm para amostra A após 30 minutos. As espumas mais estáveis foram as formadas pelos produtos B e C, com maior consistência ao demorar mais a diminuir em relação às outras amostras. Em contraste, as amostras A e D tiveram espumas menos consistentes, com decaimento mais rápido que as demais. As espumas mais duradouras e estáveis sugerem o emprego de tensoativos secundários (não iônicos e anfóteros) nas formulações, que além de estabilizar a espuma, são capazes de reduzir a irritação (FUJIWARA *et al*, 2009). Portanto, a variação no índice de espuma está relacionada à qualidade, quantidade e variedade de tensoativos que podem ser incorporados nas formulações (LUZ, 2018; PEITER, 2022).

Já no teste de centrifugação, nenhuma das amostras analisadas demonstrou separação de fases na base. Contudo, todas as amostras apresentaram um precipitado branco ao fundo, com exceção da amostra C, apresentaram algum precipitado após o teste (imagem 2).

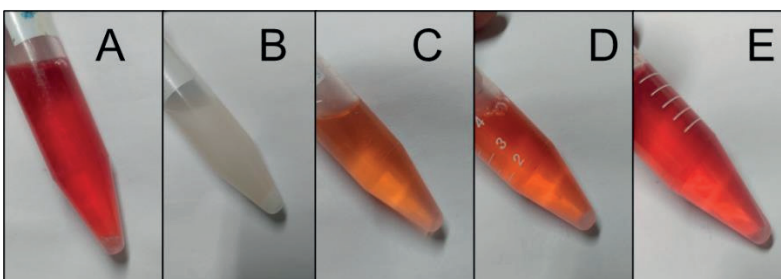


Imagem 2 – Teste da centrifuga

Fonte – autoria própria (2024).

A amostra B se destacou por apresentar um precipitado aparentemente mais volumoso que as demais amostras, enquanto a amostra C permaneceu uniforme. O resultado pode evidenciar dificuldades de incorporação do fármaco ao xampu, dada a baixa solubilidade do cetoconazol em meio aquoso, bem como sugere contaminação microbiana, alterações físicas e químicas (FUJIWARA *et al*, 2009; OLIVEIRA, 2021).

Outro ponto importante nos produtos tópicos é a irritabilidade. O teste de irritabilidade mais empregado em produtos é o protocolo de Draize, no qual a amostra é inoculada em olhos de coelhos, método que tem sido cada vez mais alvo de críticas por razões éticas (RIVERO *et al*, 2021). A membrana carioalantóide (CAM) ao décimo dia de encubação mimetiza o tecido conjuntivo do olho de coelho, tanto nos aspectos histológicos bem como características inflamatórias, por ser vascularizada, porém isento de sofrimento animal (SANTOS, 2018). Todos os produtos testados no referido experimento, apresentaram algum grau de irritação (gráfico 3). As amostras B e C foram as menos irritantes, sugerindo o emprego de tensoativos secundários (não iônicos e anfóteros), coincidindo com os que tiveram espumas mais estáveis, conforme exposto por Fujiwara *et al* (2009).

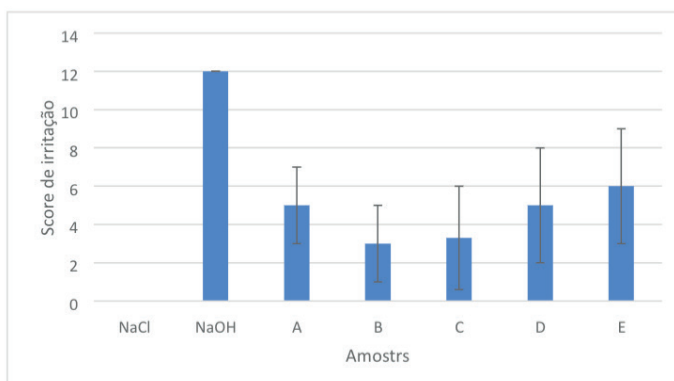


Gráfico 3 – Teste de irritabilidade por modelo alternativo HET-CAM.

Fonte – autoria própria (2024).

A irritabilidade dos xampus pode ser atribuída, principalmente, ao emprego dos tensoativos utilizados, que de acordo com a finalidade do produto, podem ser mais agressivos ou mais suaves, como as formulações infantis (RIVERO *et al*, 2021). Somado a isso, Staub *et al* (2007) demonstraram que o cetoconazol também contribui para irritação em produtos tópicos. Portanto, quanto a irritabilidade, todos os produtos estão coerentes com a literatura.

Com esses resultados observa-se que em todos os xampus analisados existe algum grau de irritação, sugerindo que se deve ter cuidado na utilização do xampu de cetoconazol perto da área dos olhos. Desta forma, deve-se fazer alertas sobre a utilização do xampu na embalagem do produto para evitar risco de irritação ocular pelos usuários do medicamento.

4 | CONCLUSÃO

O estudo permitiu verificar a coerência entre os parâmetros físico-químicos e de irritabilidade *in vitro* com a literatura, facilitando a comparação entre os produtos comercializados. De acordo com o exposto, observou-se que em todas as amostras foi identificada a presença de cetozonazol; além disso, apenas uma amostra apresentou pH levemente ácido, em conformidade com o indicado na literatura. As características organolépticas mostraram-se aceitáveis. Ademais, todos os xampus apresentaram níveis de irritação leve ou moderada no teste HET-CAM. Portanto, os resultados insatisfatórios ressaltam a importância de avaliações rigorosas de segurança e eficácia. Testes como o HETCAM são essenciais para detectar e corrigir possíveis reações adversas, garantindo formulações seguras.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. C., *et al.* Avaliação da qualidade de formulações magistrais fotoprotetoras géiscremes comercializadas na região centro-oeste de Minas Gerais. **Revista conexão ciência**, [S. L.], v. 15, n. 3, p. 24-42, out. 2020. Disponível em: <https://periodicos.unifmg.edu.br:21011/ojs/index.php/conexaociencia/article/view/1202>. Acesso em: 29 ago. 2023.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**, 6ª ed. Brasília: Anvisa, 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos: Uma abordagem sobre ensaios físicos e químicos**. 2 edição, Brasília: Anvisa, 2008.

BOAROLLI, J.; BENDER, S. Avaliação da estabilidade e concentração do xampu de cetozonazol manipulado em função do tempo comparado a um xampu comercial. **Fag journal of health (fjh)**, [S. L.], v. 1, n. 1, p. 189-202, abr. 2019. Disponível em: <https://fjh.fag.edu.br/index.php/fjh/article/view/7>. Acesso em 19 jun. 2023.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 67, de 21 de outubro de 2007. Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias. Diário Oficial da União, Brasília-DF, 2007. Disponível em: <http://antigo.anvisa.gov.br/legislacao/#/visualizar/28030>. Acesso em: 29 ago. 2023.

BEZERRA, Arthur Antunes Costa. **Avaliação da toxicidade de anestésicos tópicos de uso odontológico por meio do modelo da membrana corioalantóica do embrião de galinha**. 2023. Tese de Doutorado. [sn].

CHIROLI, M.; CAMPOS, R.; SILVA, L. L. Doadores de viscosidade utilizados em xampus: revisão de literatura. **Visão acadêmica**, Curitiba, v. 1, n. 1, p. 71-83, jan./mar. 2013. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/29965>. Acesso em: 29 ago. 2023.

COUTO, W. F. *et al.* Avaliação de parâmetros físico-químicos em formulações de sabonetes líquidos com diferentes concentrações salinas. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiânia, v. 4, n. 2, 2007. Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/2782>. Acesso em: 31 jan. 2024.

CRUZ, A. O. *et al.* **Xampu em barra com base no extrato de alecrim e aloe vera com efeito antimicótico anti-caspas**. Monografia (Técnico em Química) – Centro de Educação Tecnológica Paula Souza. São Paulo-SP, p. 88, 2021. Disponível em: <https://ric.cps.sp.gov.br/handle/123456789/7514>. Acesso em: 29 ago. 2023.

DAAL'OGGIO, F. *et al.* An Overview of the Diagnosis and Management of Seborrheic Dermatitis. **Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology** [S.L.], v. 15, p. 1537–1548, ago. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9365318/>. Acesso em: 31 jan. 2024. Doi: <https://doi.org/10.2147/CCID.S284671>.

FUJIWARA, G. M. *et al.* AVALIAÇÃO DE DIVERSAS FORMULAÇÕES DE XAMPUS DE CETOCONAZOL QUANTO AO EMPREGO DE DIFERENTES ANTIOXIDANTES E SOLUBILIZANTES. **Visão Acadêmica**, [S.l.], v. 10, n. 2, dez. 2009. ISSN 15188361. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/21335>. Acesso em: 28 jan. 2024. doi: <http://dx.doi.org/10.5380/acd.v10i2.21335>.

GARY, W. C.; SARA, M. P.; KHALID, A. J. Diagnosis and Treatment of Seborrheic Dermatitis. **American Family Physician**, [S.L.], v. 91, n. 3, fev. 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25822272/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

GINDRI, A. L. *et al.* Estudo da estabilidade acelerada de formulações contendo cetozonazol xampu a 2%. **Saúde (Santa Maria)**, [S. l.], v. 38, n. 1, p. 139–149, 2012. DOI: 10.5902/223658344587. Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasaude/article/view/4587>. Acesso em: 31 jan. 2024.

LUZ, G. F. S. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com óleos vegetais para cabelos cacheados**. 2018. Monografia (Graduação em Farmácia) – Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro preto, 2018. Disponível em: https://www.monografias.ufop.br/bitstream/35400000/1075/1/MONOGRRAFIA_DesenvolvimentoFormulaçõesCosméticas.pdf. Acesso em: 31 jan. 2024.

OLIVEIRA, F. C. S. *et al.*, análise de características organolépticas e pH de xampus líquidos. **Journal of Exact Sciences – JES**, Ipatinga, v. 30, n. 1, p. 05-07, 2021. Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20210816_110255.pdf. Acesso em: 31 jan. 2024.

OLIVEIRA, A. G. L. *et al.* Ensaios da membrana córneo-alantoide (HET-CAM e CAMTBS): alternativas para a avaliação toxicológica de produtos com baixo potencial de irritação ocular. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, Brasil, v. 71, n. 1, p. 153-159, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8985>. Acesso em: 31 jan. 2024.

PEITER, A. **Elaboração de xampus e condicionadores sólidos a base de Extratos vegetais**. 2022. Monografia (graduação em Engenharia Química) – Faculdade Horizontina, Horizontina, 2022. Disponível em: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwJv0qLgpluEAxXcgGEGHTsCCnkQFnoECBYQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.fahor.com.br%2Fpublicacoes%2F134-tfcs%2Ftfcs-engenharia-quimica%2F3065-tfcsengenhariaquimica%3Fano%3D2022%26doc%3D146163c373fb8f920f9b1ffd5fe13d4b946&usq=AOvVaw3EWWKMOGizTmFvd2m_I&opi=89978449. Acesso em: 31 jan. 2024.

PUBCHEM, **Ketoconazole** [S.L.], 2024. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/456201#section=Depositor-SuppliedSynonyms>. Acesso em: 27 fev. 2022.

RAPELLINI, C. B.; RIGO, M. P. M.; MARTINES, L. S. E. Análise de estabilidade físico- química de xampus de cetozonazol manipulados. **Revista Eletrônica Multidisciplinar de Investigação Científica**, Brasil, v. 2, n. 3, 2023. DOI: 10.56166/remici.2023.5.v2n3.12.26. Disponível em: <https://remici.com.br/index.php/revista/article/view/86>. Acesso em: 31 jan. 2024.

RIVERO, M. N., *et al.*, Comparison between HET-CAM protocols and a product use clinical study for eye irritation evaluation of personal care products including cosmetics according to their surfactant composition. **Food and Chemical Toxicology**, [S. l.], v. 153, abr. 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33887397/>. Acesso em: 31 jan. 2024.

SANTOS, G. A. P. **Utilização dos métodos alternativos no desenvolvimento e avaliação de formas farmacêuticas dermatológicas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal de Pernambuco. Recife, p. 149, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/32966>. Acesso em: 19 jun. 2023.

SOUZA, J. B. P.; NÓBREGA, R. S. Avaliação de parâmetros físico-químicos e eficácia de formulações comerciais de xampus de cetoconazol. **Revista Saúde e Ciência Online**, [S. L.], v. 7, n. 1, p. 45-64, jan./abr. 2018. Disponível em: <https://rsc.revistas.ufcg.edu.br/index.php/rsc/article/view/80>. Acesso 19 jun. 2023.

STAUB, I. **Avaliação da fotoestabilidade do cetoconazol e determinação da atividade antifúngica e da segurança biológica *in vivo* e *in vitro* do xampu de cetoconazol**. 2005. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/76832>. Acesso em: 31 jan. 2024.

VIEIRA, Luciana Madureira de Araujo Lowndes et al. **Comparação dos diferentes protocolos do ensaio da membrana corioalantóide de ovo embrionado de galinha (HET-CAM) pela avaliação do potencial irritante ocular de substâncias químicas**. 2020. Tese de Doutorado.

VOGEL, E. M., *et al.* Quality of cosmetics with active caffeine in cream and gel galenic bases prepared by compounding pharmacies. **Brazilian journal of Biology**, [S. L.], v. 82, p. 1-16, out. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34105653/>. Acesso em 19 ago. 2023.