

CENTRO UNIVERSITÁRIO SAGRADO CORAÇÃO – UNISAGRADO



TIFFANY PIVA GASPAROTTO

DESENVOLVIMENTO DE EMULSÃO O/A COM ÓLEO ESSENCIAL DE *Melaleuca alternifolia* (tea tree) PARA O TRATAMENTO DA ACNE

BAURU

2022

TIFFANY PIVA GASPAROTTO

DESENVOLVIMENTO DE EMULSÃO O/A COM ÓLEO ESSENCIAL DE *Melaleuca alternifolia* (tea tree) PARA O TRATAMENTO DA ACNE

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como parte dos requisitos para obtenção do título de bacharel em Farmácia - Centro Universitário Sagrado Coração.

Orientador: Profº Dr. Danilo Antonini Alves

BAURU

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com
ISBD

G249d

Gasparotto, Tiffany Piva

Desenvolvimento de emulsão o/a com óleo essencial de
Melaleuca alternifolia (*tea tree*) para o tratamento da acne / Tiffany
Piva Gasparotto. -- 2022.
42f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Danilo Antonini Alves

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) -
Centro Universitário Sagrado Coração - UNISAGRADO - Bauru - SP

1. Acne. 2. *Melaleuca alternifolia*. 3. Óleo essencial. 4. Emulsão.
I. Alves, Danilo Antonini. II. Título.

TIFFANY PIVA GASPAROTTO
DESENVOLVIMENTO DE EMULSÃO O/A COM ÓLEO ESSENCIAL DE *Melaleuca
alternifolia (tea tree)* PARA O TRATAMENTO DA ACNE

*Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
como parte dos requisitos para obtenção do
título de Bacharel em Farmácia - Centro
Universitário Sagrado Coração.*

Aprovado em: ___/___/___.

Banca examinadora:

Prof.º Dr. Danilo Antonini Alves (Orientador)
Centro Universitário Sagrado Coração

Profº. Dra. Ana Carolina Polano Vivan
Centro Universitário Sagrado Coração

Dedico este trabalho aos meus pais por todo apoio e incentivo, a minha irmã pela força e compreensão e amigos por todo auxílio.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida e por me proporcionar sabedoria, paciência e determinação para ultrapassar todos os obstáculos encontrados e chegar até aqui;

Aos meus pais e irmã pelo incentivo, apoio, força e auxílio em todas as etapas enfrentadas nesse período;

Ao meu orientador por toda paciência, conhecimento, auxílio e orientação frente às dificuldades encontradas;

Aos meus amigos pela amizade e apoio demonstrado ao longo dessa etapa;

A todos aqueles que contribuíram de alguma forma, para a realização deste trabalho.

RESUMO

A acne é uma patologia de etiologias variadas que acomete grande parte da população. Na indústria farmacêutica e de cosméticos existem uma ampla variedade de ativos que auxiliam no tratamento e prevenção da acne, uma alternativa para este tipo de tratamento são os óleos essenciais. As emulsões são formas farmacêuticas que permitem a incorporação de ativos lipossolúveis e hidrossolúveis, e dispõem de alta permeabilidade na pele. O presente trabalho desenvolveu uma emulsão O/A seguido da incorporação de óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) nas concentrações de 0,5% e 1,5%. Foi realizada a avaliação das características físico-químicas e da estabilidade da emulsão, além da avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) sobre a bactéria causadora da acne. Os resultados obtidos para as análises da base emulsionada foram pH de 5,83, viscosidade de 1.150cps, odor e coloração característicos, presença de estabilidade comprovada pelos testes de centrifugação e estresse de temperatura, além do mais, a avaliação da densidade indicou valor de 1,074g/ml. Do mesmo modo denotou os resultados para a base emulsionada ativada a 0,5% e 1,5%, respectivamente, demonstrando pH de 6,5 e 6,03, viscosidade de 1.480cps e 1.420cps, odor e coloração característicos, presença de estabilidade comprovada pelos testes de centrifugação e estresse de temperatura, e densidade de 1,1380g/ml e 1,1472g/ml. Por fim, o teste microbiológico apresentou relevante efetividade do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) perante a bactéria *Cutibacterium acnes*, representado através da formação dos halos inibitórios com diâmetro de 14 milímetros.

Palavras-chave: Acne; *Melaleuca alternifolia*; óleo essencial; emulsão;

ABSTRACT

Acne is a pathology of varied etiologies that affects a big portion of the population. In the cosmetic and pharmaceutical industries, there is a variety of active ingredients that help in the treatment and prevention of acne. An alternative for these types of treatments are the essential oils. Emulsions are pharmaceutical forms that allow the incorporation of liposoluble and hydro soluble ingredients, that have high permeability on the skin. The present work developed an emulsion O/W followed by the incorporation of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in the concentration of 0,5% and 1,5%. The physical-chemical characteristics and stability of the emulsion were evaluated, as well as the antimicrobial activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil on acne-causing bacteria. The results obtained for the analysis of the emulsified base were pH of 5.83, viscosity of 1150cps, characteristic odour and colouration, presence of stability proven by the centrifugation and temperature stress tests. In addition, the evaluation of the density indicated a value of 1.074g/ml. Similarly, denotes the results for the emulsified base activated at 0.5% and 1.5% respectively, showing pH of 6.5 and 6.03, viscosity of 1480cps and 1420cps, characteristic odour and colouration, presence of stability proven by centrifugation and temperature stress tests, as well as density of 1.1380g/ml and 1.1472g/ml. Finally, the microbiological test indicated showed significant relevant of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) essential oil against the bacteria *Cutibacterium acnes*, as proven by the formation of inhibitory halos with a diameter of 14 millimetres.

Key words: Acne; *Melaleuca alternifolia*; essential oil; emulsion.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Tipos de acne.....	15
Figura 2 - Visualização microscópica da bactéria da acne.....	17
Figura 3: Micelas	19
Figura 4: Base após teste de centrifugação	29
Figura 5: Base ativada a 0,5% após centrifugação	30
Figura 6: Base ativada a 1,5% após centrifugação	30
Figura 7: Resultado para análise à temperatura de 40°C.....	31
Figura 8: Resultado para análise à temperatura de 50°C.....	32
Figura 9: Resultado para análise à temperatura de 60°C.....	32
Figura 10: Resultado para análise à temperatura 70°C.....	33
Figura 11: Teste de densidade aparente.....	34
Figura 12: Ensaio microbiológico	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classificação da acne	16
Tabela 2: Formulação emulsão base	23

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
---	------------------	----

1.1	Objetivos	13
1.1.1	Geral	13
1.1.2	Específico	13
1.2	Justificativa	13
2	DESENVOLVIMENTO	14
2.1	Revisões de Literatura.....	14
2.1.1	Acne	14
2.1.2	Bactéria	16
2.1.3	Tratamento da Acne	17
2.1.4	Emulsões	18
2.1.5	Tipos de Emulsão	18
2.1.5.1	Emulsão O/A	19
2.1.5.2	Emulsão A/O	19
2.1.6	Óleos Essenciais	20
2.1.7	Óleo Essencial de <i>Melaleuca Alternifolia</i> (Tea Tree)	20
2.2	Materiais.....	21
2.3	Métodos.....	22
2.3.1	Formulação da Base Emulsionada	22
2.3.2	Incorporação do Óleo de <i>Melaleuca Alternifolia</i> (Tea Tree)	23
2.3.3	Análises Físico-Químicas	23
2.3.3.1	Ph.....	24
2.3.3.2	Viscosidade	24
2.3.3.3	Testes Organolépticos.....	24
2.3.3.4	Teste de Centrifugação	24
2.3.3.5	Teste de Estresse De Temperatura	25
2.3.3.6	Densidade Aparente.....	25
2.3.4	Ensaio Microbiológico	26
2.3.4.1	Preparação do Meio de Cultura Mueller Hinton.....	26
2.3.4.2	Preparo da Suspensão Bacteriana.....	27
2.3.4.3	Preparo da Emulsão de Óleo Essencial	27
2.3.4.4	Método de Difusão Em Poço	28
2.4	Resultados.....	28
2.4.1	Ph	28
2.4.2	Viscosidade	28

2.4.3	Testes Organolépticos.....	29
2.4.4	Teste de Centrifugação.....	29
2.4.5	Teste de Estresse de Temperatura	31
2.4.6	Densidade Aparente.....	33
2.4.7	Ensaio Microbiológico	34
2.5	Discussões	35
3	CONCLUSÃO	36
	REFERÊNCIAS.....	37

1 INTRODUÇÃO

A acne é uma das principais patologias dermatológicas que acometem indivíduos de todas as idades, especialmente adolescentes. Sua manifestação na pele varia conforme o grau de inflamação que se apresenta, e mediante a isso é viável a realização de tratamentos associados a limpezas de pele visando amenizar o problema (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT. 2008).

Na indústria farmacêutica, assim como na indústria cosmética existem diversos ativos e fármacos de uso oral e tópico, que auxiliam no tratamento e prevenção da acne como, por exemplo, a Isotretinoína. No entanto, em muitas situações desenvolvem efeitos colaterais e o tratamento é interrompido. Os óleos essenciais são ativos que adquiriram grande importância comercial e interesse industrial em razão de sua atividade terapêutica apresentar resultados satisfatórios, além de possuir reduzidos efeitos adversos (CRUZ; PAIXÃO, 2021).

Sendo assim, o uso do óleo essencial além de ser uma forma mais simples, possui um caráter natural e de melhor custo-benefício, visto que na maioria das vezes necessitam ser diluídos para serem aplicados sobre a pele (SAMPAIO; BAGATIN, 2008).

Os óleos essenciais, além de possuírem um odor agradável, são muito empregados devido a sua atividade terapêutica. Nesse sentido, destaca-se o óleo essencial *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*), o qual é utilizado para o tratamento da acne, em razão principalmente de sua atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (BIZZO; REZENDE, 2009).

A utilização do óleo essencial é viável quando diluído, tendo como exemplo desses veículos os óleos vegetais, géis ou emulsões. As emulsões são as formas farmacêuticas mais utilizadas, devido a sua possibilidade de incorporação de ativos com caráter lipossolúvel e hidrossolúvel, além de possuírem uma boa espalhabilidade e absorção na pele (CORREA, 2012).

1.1 Objetivos

1.1.1 Geral

Produção de uma base emulsionada ativada com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree) e avaliação da eficácia do óleo essencial frente à bactéria *Cutibacterium acnes*.

1.1.2 Específico

- a) Realizar a produção de formulações emulsionadas utilizadas como base;
- b) Incorporar o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* nas formulações de base emulsionadas;
- b) Realização do controle de qualidade organoléptica e verificar os parâmetros físico-químicos da formulação;
- c) Avaliar a atividade antibacteriana do óleo essencial;

1.2 Justificativa

Em razão de a acne ser uma patologia que acomete grande número de indivíduos, principalmente jovens os quais buscam o tratamento constantemente, a utilização do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree) é uma opção de tratamento natural e não invasivo, além de possuir uma baixa incidência de efeitos colaterais.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Revisões de Literatura

2.1.1 Acne

A acne é uma patologia inflamatória da pele que está associada ao folículo piloso e as glândulas sebáceas. Está relacionada ao desequilíbrio hormonal, o qual promove o aumento da produção de sebo pelas glândulas sebáceas localizadas na derme, de modo que esse excesso se acumule, e isso favorece a proliferação da bactéria *Cutibacterium acnes*, localizada na superfície da pele, eclodindo, o processo inflamatório (COSTA; ALCHORNE; GOLDSCHMIDT. 2008).

As principais causas do acometimento da acne são a produção excessiva de sebo, conhecido como hiperseborreia, o que torna a pele mais gordurosa favorecendo a obstrução dos poros, propiciando a formação de cravos. O excesso de sebo favorece a multiplicação bacteriana, uma vez que é nutriente para essas, sendo assim, desencadeia-se um processo inflamatório. Por fim, a hiperqueratinização da pele também é um fator que culmina na obstrução dos poros, e consequentemente favorece a formação de cravos na superfície da pele (FRANCO et al., 2021).

Essa patologia acomete principalmente adolescentes e jovens, em decorrência das alterações hormonais ocasionadas pela puberdade. No entanto, o desequilíbrio hormonal pode afetar indivíduos de todas as idades, seja pelo estresse, ou período pré-menstrual. Além de outros fatores que estão associados, como medicamentos, cosméticos e exposição excessiva aos raios solares (CORREA, 2012).

A acne possui diferentes graus de classificação de acordo com o aspecto inflamatório que se apresenta. Os cravos ou comedões são caracterizados quando o folículo piloso se apresenta preenchido de células mortas e de sebo, formando uma espécie de tampões (BARROS et al., 2020).

Os comedões podem ser classificados em brancos ou pretos, dependendo da composição e da localização na pele. Os comedões pretos, normalmente são originados pelo excesso de queratina, células mortas e bactérias que se acumulam. Esses são recobertos por sebo e adquirem a coloração escura em detrimento de um processo de oxidação dessas substâncias em contato com o ar. Já os comedões brancos, são formados dentro da pele e normalmente são recobertos por queratina, a

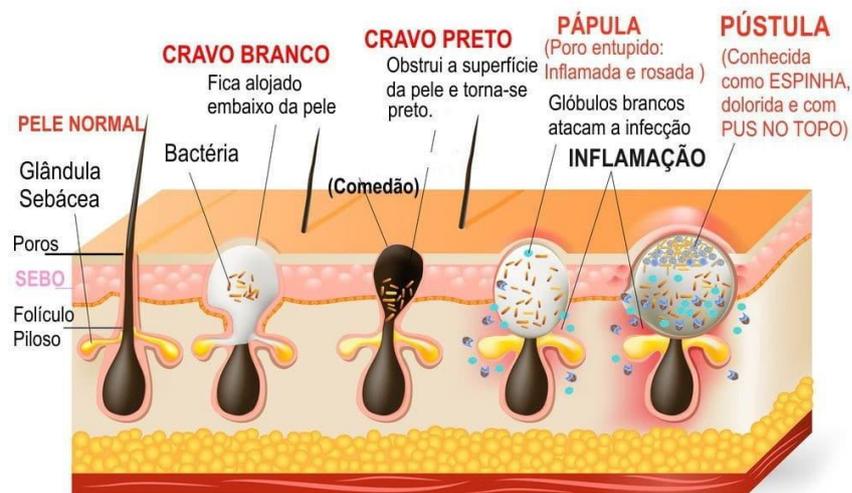
qual impede o contato com o ar, e conseqüentemente não há oxidação (ARAÚJO; DELGADO; MARÇAL, 2011).

Já as pápulas são caracterizadas pelo início de um processo inflamatório, com lesões arredondas e avermelhadas. As pústulas consistem nas pápulas com a presença de pus, caracterizando um processo inflamatório mais intenso e geralmente provocam cicatrizes, essas são conhecidas popularmente como espinhas (RIBAS; OLIVEIRA; RIBEIRO, 2008).

A Figura 1 apresenta os diferentes tipos de acne existentes.

Figura 1: Tipos de acne

TIPOS DE ACNE



Fonte: LEONEL, 2019

A Tabela 1 apresenta a classificação de acordo com a gravidade do processo inflamatório provocada pela acne, sendo caracterizada em diferentes graus.

Tabela 1: Classificação da acne

GRAU	TIPO DE LESÃO
GRAU 1	Ausência de inflamação e presença de cravos.
GRAU 2	Presença de cravos, pápulas e pústulas com leve inflamação.
GRAU 3	Presença de cravos, pústulas e cistos inflamados. Lesões profundas e dolorosas
GRAU 4	Presença de cravos, pústulas e lesões císticas, com deformidade e cicatrizes

Fonte: RIBAS; OLIVEIRA; RIBEIRO, 2008.

Para cada grau é direcionado um tratamento específico, no entanto, de modo geral, manter uma alimentação balanceada, realizar a limpeza da pele diariamente e utilizar cosméticos adequados para cada tipo de pele, são fatores que contribuem para a melhoria da acne (COSTA; LAGE; MOISÉS, 2009).

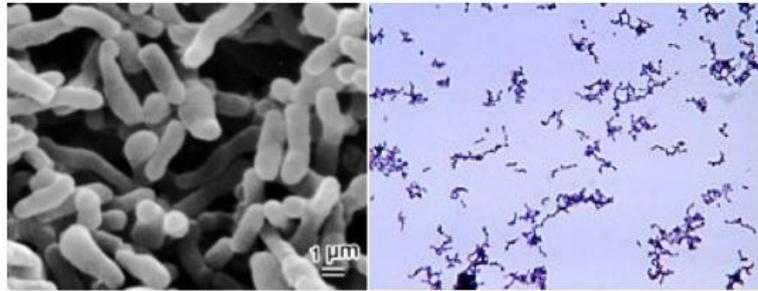
A presença dessa patologia, promove atitudes e sensações desagradáveis aos indivíduos que as contém, sendo normalmente descrito a frustração com a aparência física, ansiedade, manipulação da lesão e o receio das possíveis cicatrizes (RIBAS; OLIVEIRA; RIBEIRO, 2008).

2.1.2 Bactéria

A bactéria responsável pelo processo de formação da acne é denominada *Cutibacterium acnes*, caracterizada como gram-positivas devido a sua espessa parede celular formada de peptidoglicano, os quais coram em roxo pelo método de Gram. São anaeróbicas, possuem ausência de cílios e flagelos, e são caracterizadas morfológicamente do tipo haste como mostradas na Figura 2 (ABATE; 2013).

Essa bactéria está associada à biota natural da pele, de cavidades orais e do trato urinário, o desequilíbrio dessas microbiotas favorece a proliferação exacerbada da mesma, e conseqüentemente o surgimento da acne (NEVES. et al. 2015).

Figura 2 - Visualização microscópica da
bactéria da acne



Fonte: ABATE, Miseker. 2013.

2.1.3 Tratamento da Acne

O tratamento para a acne varia de acordo com o grau das lesões e com o tipo de pele, sendo avaliadas todas as características antes da utilização de um medicamento tópico ou oral.

Esse processo consiste em utilizar diariamente sabonetes contendo ativos que auxiliam na redução da quantidade de sebo e promovam a esfoliação e renovação da pele, como o ácido salicílico e o ácido glicólico. A associação da limpeza da pele com produtos que contenha ativos específicos para a acne auxilia nesse tratamento. Dentre os principais ativos tem-se o peróxido de benzoíla, ácido azeláico e isotretinoína, e em casos mais graves se associa ao uso de antibióticos, como a tetraciclina (BARROS; et al., 2020).

O peróxido de benzoíla é um ativo bactericida que atua contra a bactéria *Cutibacterium acnes* liberando oxigênio, de forma a interferir no seu metabolismo anaeróbico, além da sua atividade antisseborreica que contribui para a redução da produção de sebo (ARAUJO; KAMMERS; GONÇALVES, 2017).

O ácido azeláico apresenta grande utilização no tratamento da acne em decorrência da sua atividade antimicrobiana, antibacteriana, antiinflamatória e antioleosidade da pele, fatores que em associação favorecem a melhora do aspecto da pele acneica (BRENNER; et al., 2012).

A isotretinoína, derivada da vitamina A, é o fármaco de escolha para o tratamento da acne grave. Sua principal ação é diminuir a secreção de sebo e a inflamação. No entanto, apresentam diversos efeitos adversos e é necessária a sua utilização com acompanhamento médico (DINIZ; LIMA; FILHO, 2002).

2.1.4 Emulsões

As emulsões são um tipo de forma farmacêutica muito utilizada, pois apresentam características de maior fluidez que os cremes e consistem em sistemas bifásicos formados por duas fases imiscíveis, a fase dispersa, interna ou descontínua e a fase externa, dispersante ou contínua. Portanto, uma emulsão é formada basicamente por uma fase oleosa, uma fase aquosa e o agente emulsionante e essas fases apresentam-se intimamente dispersas entre si (CORREA, 2012).

Nessa forma farmacêutica, para que se apresente estabilidade entre as fases imiscíveis, é necessária a utilização do agente emulsionante, esse componente apresenta a finalidade de reduzir a tensão interfacial das fases, evitando a sua separação e a formação de um sistema heterogêneo (FRANZOL; REZENDE, 2015).

O uso de emulsões nas formulações é de grande relevância uma vez que nesse tipo de formulação é possível a inserção de substâncias lipossolúvel e hidrossolúvel, em decorrência da presença das duas fases na mesma formulação. Outros fatores relevantes para a escolha de uma emulsão como forma farmacêutica, consiste no mascaramento de sabor e odor desagradáveis e na possibilidade de inserção de ativos irritantes (CORREA, 2012).

2.1.5 Tipos de Emulsão

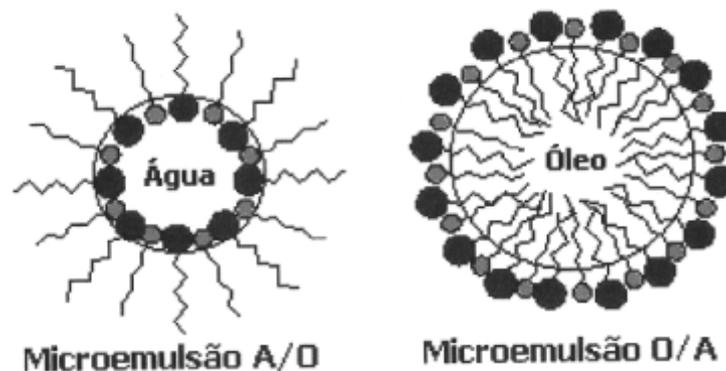
As emulsões são classificadas de acordo com a lipofilia ou hidrofilia da fase dispersante, podendo ser denominada emulsão água óleo, emulsão óleo água e emulsões múltiplas, com caráter água óleo água ou óleo água óleo (CORREA, 2012).

Além dessa, as emulsões também podem ser classificadas quanto à carga que apresentam, denominada iônicas (carga positiva ou negativa), não iônica (sem carga) e anfóteras (apresentam as duas cargas de acordo com o meio em que estão dispersas) (CORREA, 2012).

A fase interna de uma emulsão se apresenta na forma de gotículas dispersas na fase externa. Essas gotículas são formadas por uns agregados de moléculas que apresentam caráter polar e apolar e se comportam conforme o meio em que estão inseridas, mantendo-se em constante movimento, denominado de movimento browniano (FRANZOL; REZENDE. 2015).

Os agregados dessas partículas são conhecidos como micelas, os quais apresentam um tipo de configuração baseado na característica da fase interna. Moléculas de água irão apresentar as micelas interagindo com a parte polar, já moléculas de óleo apresentam as micelas interagindo com a parte apolar (Figura 3) (OLIVEIRA; et al., 2003).

Figura 3: Micelas



FONTE: OLIVEIRA et al., 2003

2.1.5.1 Emulsão O/A

Emulsões do tipo O/A, apresentam como fase externa a água e como fase interna o óleo. Esse tipo é caracterizado por uma sensação menos oleosa, rapidamente absorvida e com aspecto de frescor, além de serem facilmente laváveis.

O agente emulsionante empregado nesse tipo de emulsão deve apresentar caráter de solubilidade em água, uma vez que a fase dispersante é aquosa (CORREA, 2012).

2.1.5.2 Emulsão A/O

Emulsões do tipo A/O apresentam como fase externa o óleo e como fase interna a água, portanto, sua característica é de mais viscosidade, sensibilidade mais oleosa e de fácil espalhabilidade, no entanto são mais difíceis de serem removidas com água. O agente emulsionante empregado nesse tipo de emulsão deve ser solúvel em óleo, devido à fase dispersante ser oleosa (CORREA, 2012).

2.1.6 Óleos Essenciais

Óleos essenciais são matérias primas derivadas de extrações específicas de plantas, frutos, raízes ou caule. Os métodos mais utilizados são destilação a vapor, prensagem, extração com solvente e extração por dióxido de carbono supercrítico. Em razão do alto custo desses processos extrativos, da complexidade, da elevada quantidade de matéria prima empregada e do baixo rendimento, esses óleos possuem um alto valor comercial (BIZZO; REZENDE, 2009).

Os óleos essenciais são compostos basicamente de terpenóides e fenilpropanóides, substâncias voláteis e com atividade terapêutica, o qual em diferentes proporções e de forma combinada favorece diferentes aromas. Possui grande aplicação na perfumaria, produtos cosméticos e na técnica da aromaterapia, o qual é empregado para o tratamento de diversas situações físicas e psicológicas. Como exemplo dos principais óleos essenciais mais comercializados no Brasil tem-se o óleo essencial de *Citrus sinensis* (Laranja), o de *Mentha arvensis*, *Eucalyptus globulus*, *Cymbopogon winterianus* (Citronela), *Mentha piperita*, *Citrus limon*, dentre outros (BIZZO; REZENDE, 2009).

2.1.7 Óleo Essencial de *Melaleuca Alternifolia* (Tea Tree)

O óleo essencial de Melaleuca é obtido a partir da extração da planta *Melaleuca alternifolia*, pertencendo à família *Myrtaceae*. Essa espécie arbórea é originada na Austrália, se desenvolvendo em regiões de pântanos, podendo atingir até 6 metros de altura. A extração do óleo essencial ocorre pelo método de destilação a vapor, utilizando as folhas dessa planta. Essas, possuem formato de foice com cerca de 1 a 2 cm de comprimento, e aspecto enrijecido (SILVA et al., 2019).

A *Melaleuca alternifolia*, possui grande utilização medicinal e na aromaterapia devido a suas amplas propriedades, como exemplo, antibacterianos, fungicida, anti-inflamatório, anti-infeccioso, antisséptica, expectorante e imunoestimulante. Sendo assim, o óleo essencial de melaleuca é muito utilizado no combate e tratamento da acne, principalmente pela sua atividade bactericida (SAMPAIO; OLIVEIRA; FILHO, 2020).

Os principais componentes dos óleos essenciais são constituintes químicos advindos da extração. No óleo essencial *Melaleuca alternifolia* (tea tree) os constituintes presentes consistem em terpineno-4-ol (40%), gammaterpineno (21,21%), alfa terpineno (10,63%), alfa terpineol (3,92%), terpinolene (3,35%), alfa pineno (2,76%), para cimeno (2,20%), aromadandreno (1,28%), eucaliptol 1-8 cineol (2,13%), limoneno (1,31%), delta cadineno (1,11%), ledeno (0,68%), sabineno (0,53%), globulol (0,03%) e viridiflorol (0,03%) (TEA TREE, 2021).

Dentre as formas de utilização do óleo essencial para o tratamento da acne tem-se na forma diluída em óleos vegetais ou incorporado em emulsões, cremes ou gel (BACCOLI; et al., 2015).

2.2 Materiais

- Béquer de alumínio
- Bastão de vidro
- Espátula
- Papel de pesagem
- Balança analítica
- Espátula de metal
- Banho-maria
- Agitador mecânico Gehaka
- pHmetro Gehaka PG 1800
- Viscosímetro Brookfield modelo DV-I +
- Pote plástico
- Plástico filme
- Termômetro
- Proveta
- Centrífuga
- Bastão de plástico
- Graal e pistilo de porcelana
- Pipeta Pasteur
- Vidro de relógio

- Papel absorvente

2.3 Métodos

A metodologia empregada baseou-se na manipulação da base emulsionada, realização de testes para analisar os parâmetros físico-químicos, incorporação do ativo na base em diferentes concentrações, e avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial empregado na formulação.

2.3.1 Formulação da Base Emulsionada

A forma farmacêutica formulada para a realização dos testes baseou-se em uma emulsão base, o qual foi manipulado de acordo com seu método específico de preparação. Para tal formulação foi realizado a pesagem de todos os componentes de forma individual, aquecendo separadamente os ativos da fase oleosa dos ativos da fase aquosa a uma temperatura de 75°C e 80°C respectivamente. Em seguida, a fase aquosa foi vertida lentamente e sob agitação na fase oleosa, até que atingissem a temperatura ambiente, adquirindo consistência característica. Por fim, adicionaram-se os compostos da fase C, sendo esses a Hidroxietilcelulose e o silicone DC 193 para a finalização da formulação.

Foram manipulados 900g da emulsão base seguindo a formulação apresentada pela tabela 2.

Tabela 2: Formulação emulsão base

COMPONENTES	QUANTIDADES
Álcool cetearílico e sulfato de sódio (Lanette N)	8%
Monoestearato de glicerila	2,5%
Álcool cetosteárico	2%
Palmitato de isopropila	5%
Propilparabeno	0,05%
Butilhidroxitolueno	0,01%
Glicerina	1,5%
EDTA	0,01%
Metilparabeno	0,15%
Hidroxietilcelulose	5%
Silicone DC 193	2%
Água qsp	100%

Fonte: Elaborada pela autora.

2.3.2 Incorporação do Óleo de *Melaleuca Alternifolia* (Tea Tree)

A partir da emulsão base foi realizada a ativação com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree). Realizou-se a pesagem em balança analítica de qsp 300 gramas de emulsão base para a ativação com óleo essencial a 0,5%, para isso pesou-se o ativo e com auxílio de um gral de porcelana foi realizado a incorporação. Dessa mesma forma, incorporou-se óleo essencial a 1,5% pesando o ativo e completando a quantidade para 300 gramas de emulsão base, seguindo a mesma forma de manipulação.

2.3.3 Análises Físico-Químicas

Diante disso, a partir da emulsão previamente manipulada realizaram-se as análises físico-químicas da base pura e da base após a incorporação do ativo, respectivamente a 0,5% e 1,5%. As análises realizadas foram teste de pH, viscosidade, teste organolépticos, teste de centrifugação, teste de estresse de temperatura, densidade aparente, e ensaio microbiológico.

2.3.3.1 pH

Para essa análise utilizou-se o pHmetro, equipamento que mede o potencial hidrogeniônico (pH) das amostras indicando acidez ou alcalinidade. Foram inseridos em um béquer de vidro aproximadamente 60 gramas de cada amostra, sendo a base emulsionada pura, ativada a 0,5% e ativada a 1,5%. Em seguida, foi introduzido o eletrodo do equipamento na amostra e por diferença de potencial elétrico, determinou-se o valor do pH da amostra indicando no aparelho (ANVISA, 2008).

2.3.3.2 Viscosidade

A viscosidade foi avaliada utilizando o equipamento viscosímetro. Para esse teste foram inseridos em um béquer de vidro aproximadamente 150 gramas das amostras, sendo a base pura, ativada a 0,5% e ativada a 1,5%. Em seguida, inseriram-se os *pindle* no equipamento e posicionou-se a amostra configurando a 20 rotações por minuto. O resultado obtido é verificado no visor do equipamento após alguns minutos (ANVISA, 2008).

2.3.3.3 Testes Organolépticos

Dentre as características organolépticas analisadas, o odor foi avaliado diretamente através do olfato. Assim como, a coloração da amostra foi verificada visualmente na presença de luz branca e o aspecto da emulsão a partir do tato (ANVISA, 2008).

2.3.3.4 Teste de Centrifugação

Esse ensaio objetiva avaliar as características de estabilidade da formulação depois de submetidas a um estresse provocado pela centrífuga. As possíveis alterações poderiam ser avaliadas por separação de fases ou precipitações. Avaliou-se a estabilidade da formulação pura, ativada a 0,5% e ativada a 1,5%, realizando essas análises em duplicata.

Para esse teste pesou-se aproximadamente 5 gramas de cada amostra inserindo em tubos Falcon, e centrifugou-se por 30 minutos a uma velocidade de 300

rotações por minuto, em temperatura ambiente. Decorrido esse tempo, as amostras foram retiradas e avaliadas as possíveis alterações visualmente (LIMA VC, et al., 2008).

2.3.3.5 Teste de Estresse De Temperatura

Esse teste tende a avaliar as possíveis características de instabilidade das amostras perante as condições variadas de temperaturas. As alterações poderiam ser observadas por mudança no aspecto, separação de fase ou sedimentações. Avaliou-se esses aspectos para a formulação pura, ativada a 0,5% e ativada a 1,5% utilizando o banho-maria.

Para isso, foram inseridos individualmente em três béqueres de vidro aproximadamente 60 gramas de cada amostra, e submetidas ao banho-maria nas respectivas temperaturas de 40°C, 50°C, 60°C e 70°C durante 30 minutos cada. Decorrido o tempo de cada temperatura, as amostras foram retiradas e avaliadas visualmente a ocorrência de possíveis alterações (LIMA VC, et al., 2008).

2.3.3.6 Densidade Aparente

Esse ensaio baseia-se em calcular a densidade aparente que as amostras da formulação apresentam. Para isso, foi pesada uma quantidade da base e introduzida em uma proveta, anotando o volume obtido para posterior realização dos cálculos (ANVISA, 2008). Esse procedimento se repetiu para a base pura, ativada a 0,5% e ativada a 1,5% e o cálculo foi realizado utilizando a fórmula da densidade aparente.

$$D = \frac{\text{massa}}{\text{volume}}$$

Sendo,

D = densidade aparente em g/cm³;

M = massa da amostra em g;

V = volume final em cm³;

Para a base pura foi pesado em balança analítica 5,370 gramas de amostra, e inseridas em uma proveta de vidro, obtendo um volume aparente de 5 ml. Pesou-se 5,235 gramas de base ativada a 0,5% inserindo na proveta, e obtendo um volume de 4,6 ml. Da mesma forma, procedeu-se pesando 5,048 gramas de base ativada a 1,5%, apresentando volume aparente de 4,4 ml.

2.3.4 Ensaio Microbiológico

O ensaio microbiológico consiste em inocular a bactéria *Cutibacterium acnes* em um meio de cultura específico de modo que essa possa se desenvolver, para posteriormente, avaliar a atividade do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree) adicionando-o no meio de cultura (BRASIL, 2010).

2.3.4.1 Preparação do Meio de Cultura Mueller Hinton

A utilização do Ágar Mueller Hinton se deve em razão de ser um meio de cultura muito empregado para avaliar a sensibilidade de antimicrobianos, em decorrência da sua elevada fonte de proteínas e carboidratos, o qual favorece o rápido desenvolvimento das bactérias (AGAR MUELLER HINTON, 2019).

Para preparar o meio de cultura foram pesados 7,6 gramas do Ágar para 200 ml de água destilada, realizando a sua diluição. Em seguida, transferiu-se para a autoclave a uma temperatura de 120°C durante 15 minutos para a esterilização.

Em seguida, utilizando placa de Petri previamente autoclavadas, transferiu-se 20 mL do Ágar para as placas de menor profundidade, e 25 mL nas placas de maior profundidade. Após esse processo, levou-se a incubação a uma temperatura de 37°C por 24h para avaliar uma possível contaminação do meio.

2.3.4.2 Preparo da Suspensão Bacteriana

Primeiramente, foi inoculada a amostra da bactéria *Cutibacterium acnes* em placa contendo o Ágar Mueller Hinton, incubando na jarra de anaerobiose, ao qual foi transferida a uma estufa à 37°C por 24 horas.

O inóculo foi preparado utilizando solução salina 0,90% (m/v), ajustando sua turbidez com a solução-padrão de McFarland 0,5%. A partir das placas de Petri contendo Ágar já solidificado foi transferido 1000µL da suspensão bacteriana preparada previamente, com auxílio de uma micropipeta, uniformizando através de leves movimentos, de maneira que toda suspensão se espalhe pela placa. Após a homogeneização do inóculo, a placa foi mantida por alguns minutos dentro do fluxo laminar, com o intuito do Ágar absorver o excesso de umidade

2.3.4.3 Preparo da Emulsão de Óleo Essencial

Para a preparação da emulsão de óleos essenciais utiliza-se o polissorbato, o qual consiste em uma classe de surfactantes não iônicos, empregados nas formulações com o objetivo de aumentar a solubilidade das suspensões de baixa ou nenhuma solubilidade, obtendo dispersões aquosas. O mais utilizado é o polissorbato 80, conhecido como polyoxietileno-sorbitan-20 mono-oleato ou *Tween 80*®, geralmente empregado em formulações de uso tópico e parenteral (DAMICO *et al.*, 2017).

A fim de obter resultados precisos, utilizou-se o polissorbato como um diluente nesse experimento em razão de o óleo essencial ser muito volátil, o que promoveria sua rápida evaporação, dificultando a formação de halos e interferindo nos resultados. Sendo assim, foi preparado diluindo 100µL do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) em 100µL de água contendo o Tween 80® a uma concentração de 0,05%, armazenando em microtubos e realizando a homogeneização com auxílio do vórtex, por cerca de 2 minutos até formação da emulsão (FIALHO SL, CUNHA JUNIOR ADA S; 2007).

2.3.4.4 Método de Difusão Em Poço

Para esse experimento, foi empregada a placa de Petri contendo o meio de Ágar Muller Hinton semeado com a suspensão bacteriana preparada anteriormente. Para fins de controle foi demarcada a caneta os locais de inserção do óleo essencial.

A realização dos poços no Ágar foi feita utilizando a base da ponteira de polipropileno estéril para furar de forma uniforme, e com auxílio de uma pipeta inseriu-se 30µL da amostra homogeneizada em cada poço. Incubou-se dentro da jarra de anaerobiose e transferiu a uma estufa à 37°C por 48 horas, decorrido esse tempo foi realizado a leitura da placa.

2.4 Resultados

Diante a realização dos experimentos, foram obtidos os resultados referentes a cada uma das análises, avaliando a base emulsionada sem ativo e a base emulsionada ativada nas diferentes concentrações. Além do mais, avaliou-se o crescimento bacteriano no meio de cultura, após a inserção do óleo essencial.

2.4.1 pH

Após a análise o resultado obtido foi pH de 5,83 à temperatura de 17,5°C para a base emulsionada.

Na análise da emulsão ativada a 0,5% o valor de pH obtido foi de 6,5 a uma temperatura de 18,9°C.

Para a emulsão ativada a 1,5% o valor de pH obtido após análise foi de 6,03 a uma temperatura de 17,3°C.

2.4.2 Viscosidade

O valor da viscosidade obtida para a base pura foi de aproximadamente 1150cps.

A viscosidade obtida para a base ativada a 0,5% foi de 1480cps. E para a base ativada a 1,5%, o valor da viscosidade obtida se apresentou aproximadamente em 1420cps.

2.4.3 Testes Organolépticos

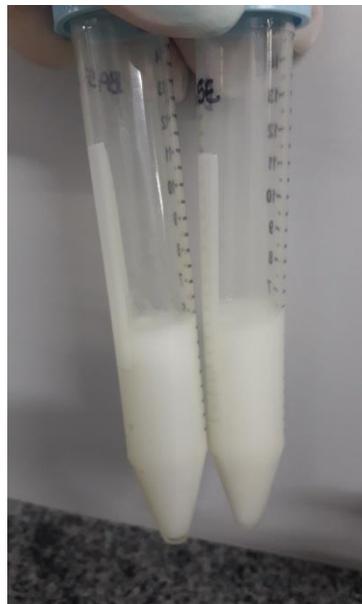
A emulsão apresentou odor e coloração característica.

Após a ativação da base, a formulação apresentou aroma característico do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*), mantendo a coloração branca.

2.4.4 Teste de Centrifugação

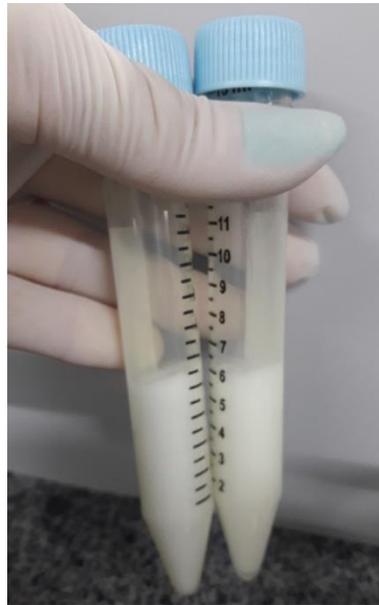
O resultado obtido nessa análise indicou a permanência da estabilidade, sem ocorrência de separação de fases. As figuras 4, 5 e 6 apresentam os resultados após a centrifugação.

Figura 4: Base após teste de centrifugação



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 5: Base ativada a 0,5%
após centrifugação



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 6: Base ativada a 1,5%
após centrifugação



Fonte: Elaborada pela autora.

2.4.5 Teste de Estresse de Temperatura

O resultado obtido nesse teste indicou a permanência da estabilidade das três amostras, em todas as faixas de temperatura, sem alterações visíveis. As figuras 7, 8, 9 e 10 demonstram os resultados após incubação no banho-maria.

Figura 7: Resultado para análise
a temperatura de 40°C



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 8: Resultado para análise
à temperatura de 50°C



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 9: Resultado para análise
à temperatura de 60°C



Fonte: Elaborada pela autora.

Figura 10: Resultado para análise
à temperatura 70°C



Fonte: Elaborada pela autora.

2.4.6 Densidade Aparente

Para a base pura conclui-se, após a realização dos cálculos, que o valor da densidade aparente foi de 1,074g/ml.

O resultado obtido para a densidade aparente da base ativada a 0,5%, foi de 1,1380g/ml. Da mesma forma, calculou-se para a base ativada a 1,5%, obtendo o valor da densidade aparente de 1,1472g/ml.

A figura 11 represente a análise da densidade aparente realizada para as amostras.

Figura 11: Teste de densidade aparente



Fonte: Elaborada pela autora.

2.4.7 Ensaio Microbiológico

A análise microbiológica executada nesse estudo apresentou resultados positivo para a inibição do crescimento bacteriano utilizando o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) puro, exibindo halos de inibição com diâmetro de 14 milímetros (Figura 12). Dessa forma, identificou-se que o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*), apresenta certa eficácia quanto a sua atividade antibacteriana.

Figura 12: Ensaio microbiológico



Fonte: Elaborada pela autora.

2.5 Discussões

Barzotto e colaboradores (2009) realizaram a manipulação de uma base emulsionada, seguindo as mesmas metodologias de aquecimento até 75°C com separação de fase oleosa e aquosa, e obteve uma emulsão. Neste presente trabalho, foi utilizada a mesma metodologia de preparação e concluído a obtenção da emulsão com as mesmas características de hidrossolubilidade e lipossolubilidade.

De acordo com o desenvolvimento do estudo de Oliveira e Moraes (2019) foi realizada a incorporação de óleos essenciais de gerânio (*Pelargonium graveolens*) e palmarosa (*Cymbopogon martinii*), e a emulsão manteve sua estabilidade preservada sem alterações visíveis, assim como, a presença das características e estabilidade se mantiveram após a incorporação na base emulsionada com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (tea tree) neste estudo.

Leão e colaboradores (2022) realizaram testes físico-químicos das referidas formulações emulsionadas desenvolvidas, avaliando a estabilidade pelo teste de centrifugação, as características organolépticas, e o pH com auxílio do pHmetro. Diante dessas análises os resultados obtidos foram aspecto de cor branca e brilhante para a emulsão desenvolvida, teste de centrifugação sem sinais de instabilidade ou separação de fases e o pH na faixa de 5 a 5,5. O presente trabalho apresentou

resultados similares de pH, características organolépticas e estabilidade concordante. Em razão de a pele apresentar um pH levemente ácido, na faixa de 5,5 a 7,00, a formulação necessita de um ajuste de pH a fim de se manter nesse intervalo, proporcionando compatibilidades e evitando possíveis reações alergias.

Segundo Pianovski e colaboradores (2008) a avaliação do parâmetro da viscosidade para a emulsão desenvolvida apresentou-se na faixa de 1.630cps a temperatura de 25°C, em comparação, neste estudo apresentou viscosidade em torno de 1.150cps, caracterizando uma emulsão com maior fluidez e espalhabilidade. Tal característica torna-se viável e essencial para a formulação, uma vez que se trata de regiões de aplicações mais sensíveis, como o rosto, necessitando de uma base com uma sensibilidade e leveza adequada.

A avaliação da densidade da emulsão foi realizada no estudo de Ramos, Lima e Souza (2021) utilizando a metodologia da proveta, e o resultado obtido foi 1,48g/ml para a base emulsionada. No presente trabalho foi realizado o mesmo procedimento de verificação da densidade e obteve-se o valor da densidade de 1,074g/ml. Tal divergência pode se associar a variação de temperatura local e aos componentes empregados na formulação.

Para a avaliação da estabilidade da emulsão um dos testes aplicados foi o da centrifugação, utilizando a centrífuga com o intuito de promover o aceleração do processo de instabilidade, caso houvesse tendência. Logo, obteve-se uma formulação homogênea e estável, sem alterações e separação de fases. Do mesmo modo ocorreu com algumas amostragens de emulsões avaliadas no estudo de Silva e colaboradores (2016), empregando a mesma metodologia e verificando a permanência da estabilidade.

O ensaio microbiológico utilizando a bactéria *Cutibacterium acnes* frente ao óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) apresentou resultados positivos e satisfatórios da atividade antimicrobiana do óleo no estudo de Andrade e colaboradores (2018), desenvolvido através do meio Mueller Hinton e representado pela inibição do crescimento bacteriano. O mesmo procedimento foi realizado para avaliar a atividade do óleo essencial nesse trabalho e obteve-se como resultado certa eficácia do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*), representado pela presença dos halos inibitórios identificados na placa de Petri.

3 CONCLUSÃO

O presente trabalho visou realizar o desenvolvimento de uma base emulsionada, incorporando óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree*) com o intuito de avaliar sua atividade antimicrobiana frente à bactéria causadora da acne, e conseqüentemente, sua efetividade no tratamento dessa patologia dermatológica. Além do mais, a análise dos parâmetros físico-químicos da formulação através de testes e experimentos específicos concluiu a eficácia da formulação.

Embora apresente inúmeros tratamentos para a acne, a utilização dos óleos essenciais torna-se viável e eficaz, pois além de proporcionar resultados satisfatórios, possui efeitos adversos reduzidos e não há contra-indicações. De acordo com isso, os resultados se mantiveram em conformidade e alcançaram as expectativas.

Portanto, é conclusivo que os resultados atingidos para os parâmetros de controle de qualidade foram satisfatórios e se asseguraram dentro dos padrões esperados para a formulação, correlacionados com a legislação. Outrossim, para a avaliação microbiológica da atividade do óleo essencial os resultados concluem que o óleo em estudo possui atividade antimicrobiana comprovada, especificamente sua ação antibacteriana, atuando positivamente na inibição do crescimento das bactérias do gênero *Cutibacterium acnes*, logo, foi demonstrado certa efetividade para o tratamento da acne.

REFERÊNCIAS

ABATE, Miseker E. **Lançando uma nova luz sobre a acne: os efeitos da terapia fotodinâmica no Propionibacterium acnes**. Inquiries Journal. [S. l.], 31 jan. 2013.

Disponível em: <http://www.inquiriesjournal.com/articles/763/shedding-new-light-on-acne-the-effects-of-photodynamic-therapy-on-propionibacterium-acnes>. Acesso em: 14 jun. 2022.

AGAR MUELLER HINTON. Responsável Técnico: Elisa Hizuru Uemura. **Pinhais: Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda, 2019**. Disponível em: https://www.laborclin.com.br/wpcontent/uploads/2019/05/agar_mueller_hinton_bula25012019.pdf. Acesso em: 16 out. 2022

AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos**. Agencia Nacional de Vigilância Sanitária. 2a edição, revista – Brasília: ANVISA, 2008. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-controle-de-qualidade-de-produtos-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 06/11/2022

ANDRADE, Caroline dos Santos Fogaça de *et al.* **Avaliação da citotoxicidade do teatreoil e sua ação antimicrobiana em bactéria propionibacterium acnes**. Brazilian Journal of Natural Sciences, [S. l.], p. 1-11, 1 out. 2018. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/view/37/15>. Acesso em: 1 out. 2022.

ARAÚJO, Ana Paula Serra de; DELGADO, Daniela Cardoso; MARÇAL, Regiane. **Acne diferentes tipologias e formas de tratamento**, [S. l.], p. 1-5, 1 jan. 2011. Disponível em: [http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/ana_paula_serra_araujo%20\(3\).pdf](http://www.cesumar.br/prppge/pesquisa/epcc2011/anais/ana_paula_serra_araujo%20(3).pdf). Acesso em: 3 jun. 2022.

ARAUJO, Laura Silva de; KAMMERS, Luana; GONÇALVES, Viviane Pacheco. **Princípios ativos seguros para o tratamento sa Acne durante a gestação**. 2017. Trabalho de conclusão de curso (Tecnólogo em Cosmetologia e Estética) - Universidade do Sul de Santa Catarina, Palhoça-SC, 2017. Disponível em: <https://repositorio.animareducacao.com.br/bitstream/ANIMA/7917/1/TCC%2009.07.pdf>. Acesso em: 8 jul. 2022.

BACCOLI, B. Corsini; REIS, Daniela Alves dos; SCIANI, Michelle Diniz; CARVALHO, Alexandra Azevedo. **Os benefícios do óleo de melaleuca na acne grau ii e iii**. Revisão de literatura, [S. l.], p. 1-12, 15 jun. 2015. Disponível em: http://periodicos.unincor.br/index.php/revistaunincor/article/view/2008/pdf_329. Acesso em: 30 ago. 2022

BARROS, Amanda Beatriz de; SARRUF, Fernanda Daud; FILETO, Marjory Bernardes; VELASCO, Maria Valéria Robles. **Acne vulgar: aspectos gerais e atualizações no protocolo de tratamento**. Artigo de revisão, São Paulo - SP, p. 1-14, 19 out. 2020. Disponível em:

<https://bwsjournal.emnuvens.com.br/bwsj/article/download/125/77/394>.
Acesso em: 2 jun. 2022.

BARZOTTO, I. L. M.; OLIVEIRA, S. M. M.; TAVARES, B.; DALLABRIDA, S. **Estabilidade de emulsões frente a diferentes técnicas de homogeneização e resfriamento. Visão Acadêmica**, Curitiba, p. 1-7, dez. 2009. Disponível em: <https://revistas.ufpr.br/academica/article/view/21333>. Acesso em: 1 out. 2022.

BIZZO, Humberto R.; REZENDE, Ana Maria C. Hovell e Claudia M. **Óleos essenciais no Brasil: aspectos gerais, desenvolvimento e perspectivas**. Química nova, Rio de Janeiro - RJ, p. 1-7, 2 abr. 2009.
Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/QwJBsdNzGmZSq4jKmhvVDnJ/>. Acesso em: 30 maio 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. ANVISA - AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Farmacopeia Brasileira, 5.ed. v.2. Brasília: ANVISA, 2010.
Disponível em: https://www.gov.br/agricultura/pt-br/assuntos/inspecao/produtos-vegetal/legislacao-1/biblioteca-de-normas-vinhos-e-bebidas/farmacopeia_volume-1_2010.pdf. Acesso em 6 nov. 2022

BRENNER, Fabiane Mulinari; ROSAS, Fernanda Manfron Batista; GADENS, Guilherme Augusto; SULZBACH, Martha Lenardt; CARVALHO, Victor Gomide; TAMASHIRO, Vivian. **Acne: um tratamento para cada paciente**. Revista De Ciências Médicas, Campinas-SP, p. 1-10, 14 nov. 2012. Disponível em: <https://seer.sis.puc-campinas.edu.br/cienciasmedicas/article/view/1117>. Acesso em: 02 ago. 2022

CORREA, Marco Antonio. **Cosmetologia Ciência e técnica**. 1º edição. ed. [S. l.]: Medfarma, 2012.

COSTA, Adilson; ALCHORNE, Maurício Motta de Avelar; GOLDSCHMIDT, Maria Cristina Bezzan. **Fatores etiopatogênicos da acne vulgar**. 2009. Dissertação (Mestrado em dermatologia)- Escola Paulista de Medicina , Universidade Federal de São Paulo, São Paulo,2009, p. 1-9, 17 abr. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/d9mjYBQ5XqxFrDdHWLLvyQH/?format=pdf>. Acesso em: 16 maio 2022.

COSTA, Adilson; LAGE, Denise; MOISÉS, Thaís Abdalla. **Acne e dieta: verdade ou mito?**. Revisão, Campina- SP, p. 1-9, 21 set. 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abd/a/Z3dZJSC3bd3V6CvSR3n5V4h/?format=html>. Acesso em: 9 jun. 2022

CRUZ, Thamires Silva; PAIXÃO, Juliana Azevedo da. **Aplicação do Óleo Essencial de Melaleuca alternifolia (TEA TREE) no tratamento da acne vulgar.** Revista Artigos, Salvador–BA, p. 1-9, 1 maio 2021.

Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/artigos/article/view/7657/4831>. Acesso em: 16 maio 2022.

DAMICO, Francisco Max *et al.* Injeção intravítrea de polissorbato 80: **estudo funcional e morfológico.** Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, [S. l.], p. 1-9, 23 ago. 2017. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rcbc/a/N4LzytsBj9grcZGGy5tnBKK/?lang=pt>. Acesso em: 16 out. 2022.

DINIZ, Danielle Guimarães Almeida; LIMA, Eliana Martins; FILHO, Nelson Roberto Antoniosi. Isotretinoína: **Perfis farmacológico, farmacocinético e analítico.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, [S. l.], p. 1-16, dez. 2002. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbcf/a/SKt9xVcBRxWkncwmpjJL4GG/?format=pdf&lang=pt>. Acesso em: 9 ago. 2022.

FIALHO SL, CUNHA JUNIOR ADA S; [Drug delivery systems for the posterior segment of the eye: fundamental basis and applications. Arq Bras Oftalmol. 2007;70(1):173-9. Portuguese.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17505743/>. Acesso em: 6 nov. 2022

FRANCO, Gabriela Eduarda de Araújo *et al.* **Acne: aspectos microbiológicos e terapia estética conservadora.** Revista Brasileira Interdisciplinar Saúde, [S. l.], p. 1-5, 9 jan. 2021. Disponível em:

https://scholar.googleusercontent.com/scholar?q=cache:1ZhgEHuyoPgJ:scholar.google.com/+causas+da+acne+scielo&hl=pt-BR&as_sdt=0,5&as_ylo=2018&as_vis=1. Acesso em: 30 maio. 2022.

FRANZOL, Angélica; REZENDE, Mirabel Cerqueira. **Estabilidade de emulsões: um estudo de caso envolvendo emulsionantes aniônico, catiônico e não-iônico.** Artigo de revisão, [S. l.], p. 1-9, 2015. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/po/a/3zgakZ5GKyNRyfqVqZYTBM9z/?lang=pt>. Acesso em: 23 ago. 2022.

LEÃO, Julia; KLAFKE, Arlete Teresinha; SOARES, Jocelene. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de formulações fitocósméticas de uso tópico contendo óleo essencial de melaleuca (Melaleuca alternifolia Cheel. Myrtaceae).** Revista Fitos, Rio de Janeiro, p. 1-13, 22 jul. 2022. Disponível em: <https://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revista-fitos/article/view/1352>. Acesso em: 1 out. 2022.

LEONEL, Carla. **Causas e tratamento de cravos e espinhas**. [S. l.], 13 jan. 2019. Disponível em: <https://www.medicinamitoseverdades.com.br/blog/causas-e-tratamento-de-cravos-e-espinhas>. Acesso em: 9 jun. 2022.

LIMA GC, et al. Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignyaolrifera*). Rev. Bras. Farm. v.89, n.3, p.239-245, 2008. Disponível em: <https://docplayer.com.br/45564765-146-454-tecnologia-farmaceutica-pesquisa-desenvolvimento-e-avaliacao-da-estabilidade-fisica-de-emulsoes-o-a-contendo-oleo-de-babacu.html>. Acesso em: 6 nov. 2022.

NEVES, Juliane Rocio; FRANCESCONI, Fábio; COSTA, Adilson; RIBEIRO, Beatriz de Medeiros; FOLLADOR, Ivonise; ALMEIDA, Luiz Maurício Costa. **Propionibacterium acnes e a resistência bacteriana**. Artigo de revisão, [S. l.], p. 1-12, 14 set. 2015. Disponível em: https://docs.bvsalud.org/biblioref/2016/07/527/2015_s27.pdf. Acesso em: 14 jun. 2022.

OLIVEIRA, Anselmo Gomes de; SCARPA, Maria Virgínia; CORREA, Marcos Antonio; CERA, Luciane Flávia Rodrigues; FORMARIZ, Thalita Pedroni. **Microemulsões: Estrutura e aplicações como sistema de liberação de fármacos**. Departamento de Fármacos e Medicamentos, [S. l.], p. 1-8, 27 jun. 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/qn/a/7wFK7xTpghJ5wXvPXSGG3jL/?format=pdf>. Acesso em: 17 ago. 2022.

OLIVEIRA, Silvana de; MORAES, Carla Aparecida Pedriali. **Desenvolvimento de uma emulsão o/a associada ao óleo essencial de gerânio (*PelargoniumGraveolens*) e ao óleo essencial de palmarosa(*CYMBOPOGON MARTINII*)**. BrazilianJournalof Natural Sciences, [S. l.], p. 1-12, 30 set. 2019. Disponível em: <https://bjns.com.br/index.php/BJNS/article/download/64/50>. Acesso em: 1 out. 2022.

PIANOVSKI, Aline Rocha *et al.* **Uso do óleo de pequi (*Caryocar brasiliense*) em emulsões cosméticas: desenvolvimento e avaliação da estabilidade física**. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, [S. l.], p. 1-11, 1 jun. 2008. Disponível em: <https://pdfs.semanticscholar.org/9b92/cf1590a23d6a83590ae5cc92c1a362d633b0.pdf>. Acesso em: 1 out. 2022.

RAMOS, Luzimar Costa; LIMA, TricianeLyandra Coelho de; SOUZA, Gabriel Oliveira De. **Desenvolvimento e controle de qualidade de formulação Anti-Age com óleo de Vitissp**. Research, Society andDevelopment, [S. l.], p. 1-10, 23 out. 2021. Disponível em:

<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/21904/19297/261115>.
Acesso em: 1 out. 2022.

RIBAS, Jonas; OLIVEIRA, Cláudia Marina P. B; RIBEIRO, Júlio César Simas. **Acne vulgar e bem-estar em acadêmicos de medicina**. Investigação clínica, epidemiológica, laboratorial e terapêutica, Amazonas- AM, p. 1-6, 2 nov. 2008. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abd/a/NNS83QWrJV8V7vwhynLJb5r/?format=pdf>.
Acesso em: 9 jun. 2022.

SAMPAIO, Lorena Thays Rodrigues; OLIVEIRA, Heloísa Mara Batista Fernandes de; FILHO, Abrahão Alves de oliveira. **Atividade antimicrobiana da Melaleuca alternifoliae sua aplicação na Odontologia**. Archives of health investigation, p. 1-5, 22 out. 2020. Disponível em: <https://www.archhealthinvestigation.com.br/ArchHI/article/view/4850>. Acesso em: 30 ago. 2022.

SAMPAIO, Sebastião de Almeida Prado; BAGATIN, Edileia. **Experiência de 65 anos no tratamento da acne e de 26 anos com isotretinoína oral**. – Reunião Anual de Dermatologistas Latino-Americanos de 2008, Curitiba-PR, p. 1-7, 16 jul. 2008. Disponível em:
<https://www.scielo.br/j/abd/a/qTDs4dxgmJfJKdz4CGZW3mk/?format=pdf>.
Acesso em: 16 maio 2022.

SILVA, Kelly Alencar; POZZA, Bianca Morcillo De Floriani; RIBEIRO, Bernardo Dias; COELHO, Maria Alice Zarur. AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE DE EMULSÕES COSMÉTICAS ELABORADAS COM SAPONINAS DE JUÁ (ZIZIPHUS JOAZEIRO) E SISAL (AGAVE SISALANA). **Repositório digital institucional UFPR**, Curitiba - PR, p. 1-14, set. 2016. Disponível em:
<https://revistas.ufpr.br/academica/article/download/49106/31720>. Acesso em: 25 out. 2022.

SILVA, Lusinalva Leonardo da; ALMEIDA, Renata de; VERÍCIMO, Maurício Afonso; MACEDO, Heloísa Werneck de; CASTRO, Helena Carla. **Atividades terapêuticas do óleo essencial de melaleuca (melaleuca alternifolia)**. Revisão de literatura, [S. l.], p. 1-11, 17 dez. 2019. Disponível em:
<https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BJHR/article/view/5488/4994>.
Acesso em: 24 ago. 2022.

TEA TREE (*Melaleuca alternifolia*): **Óleo essencial**. Responsável Técnica Gorete Vieira de Souza. Jaú: Bioessência, 2021. 1 Certificado de Análise e Cromatografia (2 p.).

