

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**DESENVOLVIMENTO DE EMULSÃO CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE
LAVANDA E ÓLEO VEGETAL DE GIRASSOL OZONIZADO PARA TRATAMENTO
DO TRANSTORNO DE ESCORIAÇÃO**

Anaís da Silva Marques

São Paulo, SP
2023

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

**DESENVOLVIMENTO DE EMULSÃO CONTENDO ÓLEO ESSENCIAL DE
LAVANDA E ÓLEO VEGETAL DE GIRASSOL OZONIZADO PARA TRATAMENTO
DO TRANSTORNO DE ESCORIAÇÃO**

Anaís da Silva Marques

Trabalho de Conclusão do Curso de
Farmácia-Bioquímica da Faculdade de
Ciências Farmacêuticas da Universidade
de São Paulo.

Orientadora: Dra. Michéle Georges Issa

São Paulo, SP
2023

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma das etapas do desenvolvimento da formulação	13
Figura 2: Classificação de lesões baseada em diferentes características	19
Figura 3: Sequência fisiológica do processo de cicatrização de feridas	20
Figura 4: Possível mecanismo de ação dos óleos ozonizados na cicatrização de feridas	26
Figura 5: Etapas do desenvolvimento farmacêutico de produtos pela abordagem QbD.....	33
Figura 6: Formulações do terceiro teste (F3.1, F3.2 e F3.3)	35
Figura 7: Formulações do quarto teste (F4.1, F4.2, F4.3, F4.4 e F4.5)	36
Figura 8: Formulações do quinto teste (F5.1, F5.2 e F5.3)	36
Figura 9: Formulação final	38
Figura 10: Teste de estresse térmico e teste de centrifugação: comparação de T_0 com $T_{72 \text{ horas}}$ e F_{Final}	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Concentração dos componentes utilizados no delineamento das formulações-teste	15
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Descrição dos testes orientativos realizados	14
Quadro 2: Levantamento de produtos atualmente disponíveis no mercado brasileiro para tratamento de feridas e outras condições dermatológicas	22
Quadro 3: Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) da formulação final	34
Quadro 4: Atributos Críticos de Qualidade (ACQ) da formulação final	34
Quadro 5: Composição da formulação final	37
Quadro 6: Avaliação da formulação final e comparação entre T_0 e $T_{72\text{horas}}$ após a produção	39

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACQ	Atributos Críticos de Qualidade
AGE	Ácidos Graxos Essenciais
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
A/O	Água em Óleo
APA	American Psychiatric Association
Deinfar	Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica da FCF-USP
DSM	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais
EGAV	Extrato Glicólico de Aloe Vera
FDA	Food and Drug Administration
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
IFA	Insumo Farmacêutico Ativo
NFkB	Fator Nuclear Kappa B
O/A	Óleo em Água
OE	Óleo Essencial
OGO	Óleo de Girassol Ozonizado
OMS	Organização Mundial da Saúde
p/p	Peso por Peso
PQAP	Perfil de Qualidade Alvo do Produto
PUFA	Ácidos Graxos Poli-insaturados
QbD	Quality by Design
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
TACC	Triglicérides de Ácido Cáprico-Caprílico
TE	Transtorno de Escoriação
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular

RESUMO

MARQUES, A. S. **Desenvolvimento de emulsão contendo óleo essencial de lavanda e óleo vegetal de girassol ozonizado para tratamento do Transtorno de Escoriação**. 2023. 44f. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023.

Palavras-chave: Transtorno de Escoriação; Óleo essencial; Óleo ozonizado; Cicatrização; Creme.

INTRODUÇÃO: A pele e o sistema nervoso têm a mesma origem embrionária, compartilhando, portanto, diversos aspectos fisiopatológicos. Um exemplo dessa relação é o Transtorno de Escoriação (TE), descrito como o comportamento de beliscar a própria pele recorrentemente causando lesões, acompanhado de tentativas de parar ou reduzir tal conduta. Por conta do perfil psicodermatológico, produtos já existentes no mercado para tratar ferimentos de pele não são capazes de atender a esse público. Ao mesmo tempo, percebe-se que há interesse cada vez maior por parte da indústria farmacêutica e cosmética no uso de substâncias de origem natural. Tanto o óleo essencial (OE) de lavanda como o óleo vegetal de girassol ozonizado (OGO) são conhecidos por terem importante ação anti-inflamatória e cicatrizante. Se incorporados em um sistema emulsionado, podem contribuir potencialmente para o desenvolvimento de novos produtos que atendam a essa demanda. **OBJETIVO:** Com este trabalho pretendeu-se realizar uma revisão da literatura sobre o TE e suas opções terapêuticas, concentrando-se em tratamentos dermatológicos, além de desenvolver uma formulação semissólida contendo OE de lavanda e OGO, capaz de auxiliar na cicatrização das lesões cutâneas e no alívio dos sintomas do TE. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Literatura científica relacionada ao tema foi levantada utilizando bases de dados e outras fontes. O desenvolvimento da formulação seguiu uma versão simplificada da abordagem Quality by Design, partindo da realização de cinco testes orientativos, com intuito de avaliar a incorporação de diferentes componentes para definição de uma formulação final, em que foram avaliadas as características organolépticas e a estabilidade físico-química. **RESULTADOS:** Com base na vasta revisão bibliográfica, foram definidas as características do TE, o impacto na qualidade de vida dos afetados e, principalmente, as necessidades específicas de tratamento dermatológico, investigando as etapas do processo de cicatrização de lesões cutâneas, os produtos já existentes no mercado brasileiro, o uso de agentes naturais como o OE de lavanda e o OGO, a melhor forma farmacêutica e os demais componentes, chegando a uma proposta de formulação. Ao todo, foram produzidas 14 formulações até chegar à formulação final, resultando em um creme estável, de boa consistência e com pH adequado para uso cutâneo. **CONCLUSÃO:** Este trabalho proporcionou um levantamento abrangente sobre o estado da arte dos estudos sobre o TE, trazendo luz para uma demanda de saúde pública e de mercado farmacêutico que precisa ser mais explorada em pesquisas futuras. O desenvolvimento da formulação foi bem-sucedido, alcançando-se um produto final que incorporou todos os componentes desejados, com características organolépticas e sensoriais adequadas, além de boa estabilidade físico-química. Destarte, este estudo contribui para uma abordagem mais compassiva no tratamento do TE e pode servir como base para futuras pesquisas no desenvolvimento de produtos para demais condições cutâneas de difícil cicatrização.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The skin and the nervous system share the same embryonic origin and, therefore, have several pathophysiological aspects in common. An example of this relationship is Excoriation Disorder (ED), described as a repeated skin-picking behaviour resulting in lesions, with several attempts reported to stop or reduce it. Due to the psych dermatological profile of this disorder, existing products on the market for treating skin infections and wounds are not suitable for this population. At the same time, there is a growing interest in the pharmaceutical and cosmetic industries in the use of natural substances. Both lavender essential oil and ozonized sunflower oil are known for their significant anti-inflammatory and wound-healing properties. If incorporated into an emulsified system, they can potentially contribute to the development of new products destined to this population. **OBJETIVES:** The aim of this study is to conduct a comprehensive literature review on ED and its therapeutic options, focusing on dermatological treatments, while simultaneously developing a semi-solid formulation containing lavender essential oil and ozonized sunflower oil capable of assisting in the healing of skin lesions and relieving symptoms of ED. **MATERIAL AND METHODS:** Scientific literature related to the topic was gathered using databases and other sources. The formulation development followed a simplified version of the Quality by Design approach, starting with the execution of five guidance tests aimed at assessing the incorporation of different components to define a final formulation, which was evaluated for organoleptic characteristics and physicochemical stability. **RESULTS:** Based on the extensive literature review, the characteristics of ED, its impact on the quality of life of those affected, and, primarily, the specific dermatological treatment needs were defined. This involved investigating the stages of the skin lesion healing process, the existing products in the Brazilian market, the use of natural agents like lavender essential oil and ozonized sunflower vegetable oil, the best pharmaceutical form to use, and details about other components, culminating in a formulation proposal. A total of 14 formulations were produced to arrive at the final product, resulting in a stable cream with good consistency and a suitable pH for cutaneous use. **CONCLUSION:** This study provided a comprehensive overview of the state of the art in ED researches, highlighting on a public health and market demand that needs to be further explored in future research. The development of the formulation was successful in achieving a final product that incorporated all the desired components, with suitable organoleptic and sensory characteristics and good physicochemical stability. Therefore, this study contributes to a more compassionate approach to ED treatment and can serve as a basis for future development of other topic products for many challenging skin conditions.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVO	12
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Materiais	12
3.2 Métodos	12
3.2.1 <i>Levantamento bibliográfico</i>	12
3.2.2 <i>Desenvolvimento da formulação</i>	13
3.2.3 <i>Preparo da formulação final</i>	15
3.2.4 <i>Avaliação da formulação final</i>	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	17
4.1 Levantamento bibliográfico	17
4.1.1 <i>Sobre o Transtorno de Escoriação (TE)</i>	17
4.1.2 <i>Sobre lesões na pele</i>	19
4.1.3 <i>Sobre tratamentos disponíveis de lesões cutâneas</i>	21
4.1.4 <i>Sobre o uso de óleos essenciais</i>	24
4.1.5 <i>Sobre o uso de óleos ozonizados</i>	25
4.1.6 <i>Sobre o uso de emulsões</i>	28
4.1.7 <i>Sobre os demais componentes selecionados</i>	29
4.1.8 <i>Sobre as necessidades de tratamento para TE</i>	31
4.2 Desenvolvimento da formulação	32
4.3 Avaliação da formulação final	37
5. CONCLUSÃO	39
REFERÊNCIAS	40

1. INTRODUÇÃO

A pele é um dos principais órgãos do corpo humano, sendo o maior e mais exposto ao meio externo. Sua principal função é proteger os órgãos internos, mas também, considerando ter a mesma origem embrionária que o sistema nervoso central, há forte ligação com aspectos psicossociais, estando diretamente ligada à estética e à expressão emocional (Coginotti; Reis, 2016). Sendo assim, a pele torna-se alvo de doenças provocadas por agentes externos e internos, difíceis de serem tratadas e que geram grande desconforto físico e psicológico aos indivíduos por elas acometidos, provando a relação existente entre a pele e a mente humana. Pode-se afirmar que não só a presença de doenças de pele gera no indivíduo sintomas psicológicos, como o contrário, doenças psiquiátricas geram sintomas dermatológicos.

Desde que a depressão começou a ser considerada o “mal do século 21”, a saúde mental, de maneira geral, tem sido um dos principais assuntos discutidos na atualidade. Segundo o relatório de saúde mental publicado pela OMS em junho de 2022, quase 1 bilhão de pessoas no mundo viviam com algum transtorno mental até 2019, antes do início da pandemia de covid-19 (OMS, 2022). A percepção da alta prevalência e diversidade desses transtornos na população mundial trouxe diversos avanços tanto em seu diagnóstico quanto no tratamento, facilitando a identificação de doenças mentais e adaptando protocolos para serem cada vez mais específicos sobre os critérios de inclusão e exclusão, a fim de que se façam avaliações mais assertivas. Apesar disso, muitos estudos ainda são necessários para melhorar a qualidade, segurança e efetividade dos tratamentos farmacológicos e não farmacológicos dos transtornos mentais, principalmente para se obter maior adesão dos pacientes.

Essa situação não se faz diferente para o Transtorno de Escoriação (TE). Também conhecido como dermatilomania, o TE é um distúrbio psiquiátrico caracterizado pelo impulso irresistível e repetitivo de coçar, cutucar, espremer ou arranhar a própria pele como forma de aliviar a ansiedade, o estresse, a tensão ou outro desconforto emocional (APA, 2014). Esse transtorno pode causar impacto substancial na qualidade de vida dos afetados, levando a feridas abertas, cicatrizes e um ciclo vicioso de comportamento autodestrutivo. Por ter sido incluído apenas no último DSM (quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, de 2013, em inglês), ainda é uma doença pouco conhecida na psiquiatria, e muito menos em outros campos da saúde. Classificado como um transtorno do controle dos impulsos e por sua natureza complexa e multifacetada, com raízes

psicológicas e dermatológicas, o TE desafia a compreensão e o desenvolvimento de tratamento eficaz, atualmente se limitando ao uso de medicamentos antidepressivos e antipsicóticos e/ou de terapias cognitivo-comportamentais. Embora haja estudos de caso com conclusões positivas sobre os tratamentos atuais para o TE, a adesão dos pacientes ainda é um grande desafio por diversos motivos. Nesse cenário, produtos dermatológicos convencionais para cicatrização, como pomadas antibióticas, cremes para cicatrizes e queimaduras, bandagens e curativos oclusivos, têm sido opções consideradas por pacientes com TE. Contudo, mesmo que possam ser úteis na gestão das complicações dermatológicas, esses produtos não atendem às necessidades específicas das lesões provocadas por esse transtorno e podem até piorar o problema.

O processo de cicatrização de feridas é uma série complexa de eventos bioquímicos e celulares bem coordenados, que restauram a integridade da pele e do tecido subcutâneo. Qualquer mínima interferência nesse processo pode dificultar a restauração da pele. Como no TE se trata de lesões crônicas de difícil cicatrização, é necessário cuidado ainda maior com o produto dermatológico utilizado tanto em relação às características sensoriais quanto às físico-químicas (biocompatibilidade, permeabilidade, toxicidade etc.). Diferente de outras condições, não basta a ação antibiótica e restaurativa, o produto precisa objetivamente aliviar sintomas de queimação, coceira e produção de prurido, entre outros, que são gatilhos para o TE.

Dessa forma, o presente estudo se propõe a fazer um levantamento bibliográfico abrangente sobre o TE, concentrando-se nos tratamentos dermatológicos atualmente disponíveis ou em andamento para essa condição. Além disso, desenvolveu-se uma formulação cosmecêutica inovadora, que sirva de opção ao tratamento das escaras originadas do TE. Tal formulação utiliza o óleo essencial (OE) de lavanda e o óleo vegetal de girassol ozonizado (OGO) – conhecidos por terem ação anti-inflamatória e cicatrizante –, veiculados em sistema emulsionado, criando assim uma camada protetora que auxilia a regeneração da pele lesionada. Intenciona-se também que atue na redução dos sintomas psicológicos, uma vez que o OE de lavanda é utilizado popularmente como tratamento para ansiedade e depressão. No final da parte experimental, foi possível chegar a uma formulação estável e com características sensoriais agradáveis, passível de atender às necessidades dos pacientes diagnosticados com TE, podendo inclusive contribuir para o desenvolvimento de trabalhos posteriores que explorem a formulação de produtos para outras doenças que provocam lesões cutâneas de difícil cicatrização.

2. OBJETIVO

Este trabalho tem como objetivo apresentar uma revisão do estado da arte sobre o Transtorno de Escoriação (TE) e quais recursos terapêuticos estão disponíveis e em desenvolvimento para seu tratamento, com foco em aplicações dermatológicas. Além disso, se propõe a desenvolver uma formulação cosmecêutica semissólida que veicule o óleo essencial de lavanda e o óleo vegetal de girassol ozonizado e sirva de opção para o tratamento de lesões cutâneas originárias do TE.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Materiais

Foram utilizados os seguintes componentes escolhidos com base no levantamento bibliográfico: óleo essencial de lavanda (Thérapi – Bio Cosmética, Brasil), óleo vegetal de girassol ozonizado (Ozon Solution, Brasil), Crodafos™ CES (Mapric, Brasil / Croda, Brasil), Crodamol™ GTCC (Croda, Brasil), Hostacerin® SAF (Clariant, Suíça), Kollicream® IPM (BASF, Alemanha), vitamina E oleosa (Roche, Brasil), silicone DC 200/350 cs Dimethicone (Mapric, Brasil), benzoato de sódio (Natulab, Brasil), extrato glicólico de aloe vera (Extratec, Brasil), sorbitol 70% (Natulab, Brasil), EDTA, Span 60 e água destilada. O óleo vegetal de girassol ozonizado (Ozon Solution) foi gentilmente fornecido pela empresa Grandha (B. F. Martins) e os demais componentes utilizados, com exceção do OE de lavanda, foram cedidos pelo Laboratório de Farmacotécnica e Cosmetologia do Departamento de Farmácia da FCF-USP.

3.2 Métodos

3.2.1 Levantamento bibliográfico

Inicialmente, para o desenvolvimento do presente trabalho, foi realizado extenso levantamento bibliográfico nas bases de dados LILAC, Web of Science, Scopus, Science Direct, Scielo, Google Scholar, Google Patents e outras fontes à busca de artigos, livros, trabalhos acadêmicos, patentes e literatura científica das últimas duas décadas relacionados às seguintes palavras-chave: “skin-picking”, “wound healing”, “excoriation”, “chronic wound treatment”, “emulsion”, “cream”, “ointment”, “topical formulation”, “formulation development”, “dermatological application”, “essential oil”, “lavender oil”, “ozonated oil” e “herbal bioactive” (termos sinônimos e equivalentes, tanto em língua portuguesa como inglesa, e combinações

deles também foram consideradas), a fim de elucidar o estado atual das pesquisas e literatura sobre o Transtorno de Escoriação e, principalmente, formas de tratamento das escoriações, foco deste estudo. Para inclusão e exclusão de trabalhos, levou-se em consideração o conteúdo a partir da análise do título, do *abstract* e da conclusão. Apenas os estudos que se adequavam ao objetivo deste trabalho foram lidos na íntegra para sua estruturação e incluídos nas referências bibliográficas finais.

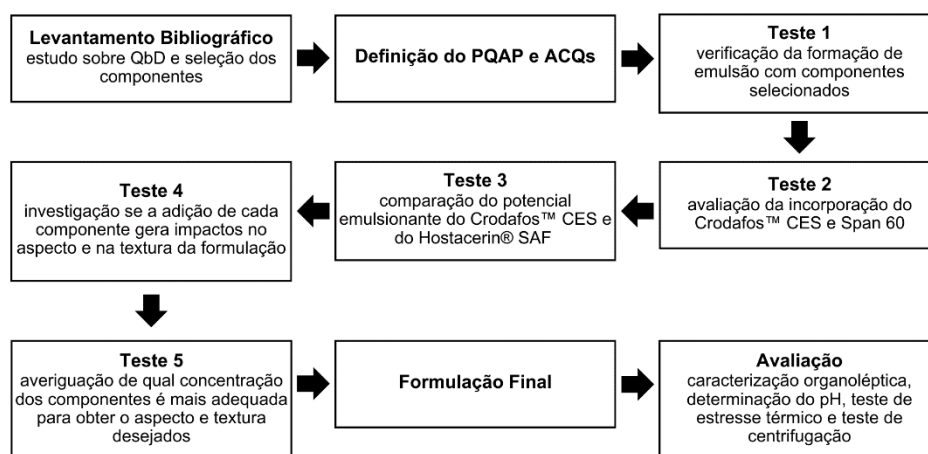
Além disso, através de pesquisa no Google, foram levantadas informações sobre os produtos atualmente predominantes no mercado brasileiro com indicação para cicatrização e de uso tópico.

3.2.2 Desenvolvimento da formulação

O desenvolvimento da formulação seguiu uma versão simplificada da abordagem Quality by Design (QbD), partindo da realização de cinco testes orientativos com intuito de escolher e avaliar a incorporação dos diferentes componentes selecionados previamente. A Figura 1 mostra as etapas e o Quadro 1 reúne os objetivos e o modo de preparo de cada um dos testes realizados.

Para avaliação das formulações produzidas em cada teste e definição da formulação final, foram considerados aspectos estabelecidos pelo Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) e pelos Atributos Críticos de Qualidade (ACQ). Todas as formulações foram preparadas no Laboratório de Desenvolvimento e Inovação Farmacotécnica da FCF-USP (Deinfar) e seus componentes e respectivas concentrações se encontram descritas na Tabela 1.

Figura 1: Fluxograma das etapas do desenvolvimento da formulação



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Quadro 1: Descrição dos testes orientativos realizados

Teste/Formulação	Objetivo	Modo de preparo
TESTE 1 (F1)	Teste preliminar com os componentes selecionados para verificar formação de emulsão.	Foram pesados os componentes em um béquer e levados para aquecimento até a temperatura de 60 °C. Depois, misturados com auxílio de um bastão de vidro.
TESTE 2 (F2.1 e F2.2)	Avaliação da incorporação de base emulsionante (Crodafo TM CES) e comparação com adição ou não de agente emulsificante (Span 60).	Foram pesados os componentes da fase aquosa (água, EDTA, benzoato de sódio, sorbitol 70% e EGAV) e da fase oleosa (OGO, Crodafo TM CES, TACC, vitamina E e Kollicream [®] IPM) em béqueres separados e ambos levados para aquecimento até a temperatura de 70 ± 5 °C. Depois, verteu-se a fase aquosa na fase oleosa sob agitação com <i>mixer</i> até se observar a formação de uma emulsão homogênea. Esperou-se o resfriamento em temperatura ambiente até a temperatura de 40 °C para adição do OE de lavanda, misturando-se novamente com o <i>mixer</i> . A formulação foi então dividida igualmente em dois tubos de ensaio e em um foi adicionado o Span 60, agitando-se manualmente. As formulações foram deixadas em descanso em temperatura ambiente por 72 horas.
TESTE 3 (F3.1 e F3.2) (F3.3)	Comparar o potencial emulsionante de duas bases (Crodafo TM CES e Hostacerin [®] SAF) utilizando as concentrações máxima e mínima encontradas na literatura.	Para as formulações F3.1 e F3.2, foi pesado separadamente cada um dos componentes, seguido da mistura dos mesmos em um béquer sob agitação com <i>mixer</i> até se observar a formação de um creme. Já para a F3.3, primeiro foram pesados em um béquer o OGO e a base, e, em outro béquer, a água. Ambos os béqueres foram levados para aquecimento até a temperatura de 80 ± 5 °C. Depois, verteu-se o béquer com água no outro béquer sob agitação com <i>mixer</i> até se observar a formação de um creme.
TESTE 4 (F4.1, F4.2, F4.3, F4.4 e F4.5)	Avaliar o impacto da adição de cada componente na formulação quanto a separação de fases e alterações de textura da formulação.	Foram pesados os componentes da fase aquosa (água, EDTA, benzoato de sódio e EGAV) e da fase oleosa (OGO, Hostacerin [®] SAF, OE de lavanda, TACC, vitamina E, Kollicream [®] IPM e silicone) individualmente, misturando-se cada fase em um béquer separado. Em seguida, verteu-se a fase aquosa na fase oleosa sob agitação com <i>mixer</i> até se observar a formação de um creme homogêneo.
TESTE 5 (F5.1, F5.2 e F5.3)	Avaliar mudanças na consistência e textura do creme a partir da variação da concentração de alguns componentes.	Foram pesados os componentes da fase aquosa (água, EDTA, benzoato de sódio e EGAV) e da fase oleosa (OGO, Hostacerin [®] SAF, OE de lavanda, TACC, vitamina E, Kollicream [®] IPM e silicone) individualmente, misturando-se cada fase em um béquer separado. Em seguida, verteu-se a fase aquosa na fase oleosa sob agitação com <i>mixer</i> até se observar a formação de um creme homogêneo.

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Tabela 1: Concentração dos componentes utilizados no delineamento das formulações-teste

Componente	Concentração (%)														
	F1	F2.1	F2.2	F3.1	F3.2	F3.3	F4.1	F4.2	F4.3	F4.4	F4.5	F5.1	F5.2	F5.3	F Final
Água destilada	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp	qsp
Óleo Essencial De Lavanda	3	2	2	–	–	–	–	1	1	1	1	1	3	1	3
Óleo Vegetal de Girassol Ozonizado	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Base emulsificante (Hostacerin® SAF)	–	–	–	10	2	–	3	3	3	3	3	5	3	3	5
Base emulsificante (Crodafos™ CES)	–	8	8	–	–	10	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Benzoato de sódio	0,5	0,5	0,5	–	–	–	–	–	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
EDTA	0,1	0,1	0,1	–	–	–	–	–	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Extrato Glicólico de Aloe Vera	–	2,5	2,5	–	–	–	–	–	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Vitamina E	1	0,5	0,5	–	–	–	–	–	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Triglicerídeos de Ácidos Cáprico e Caprílico (Crodamol™ GTCC)	5	5	5	–	–	–	–	–	–	5	5	5	5	5	5
Miristato de Isopropila (Kollicream® IPM)	10	10	10	–	–	–	–	–	–	5	5	5	5	5	5
Dimethicone (Silicone DC 200/350 CS)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	3	3	3	5	5
Span 60	–	–	1	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Sorbitol 70%	5	2,5	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

3.2.3 Preparo da formulação final

Inicialmente, foram pesados separadamente os componentes da fase aquosa (água, benzoato de sódio, EDTA e EGAV), misturando-os em um béquer com ajuda

de um bastão de vidro. Em seguida, repetiu-se o mesmo para os componentes da fase oleosa (OGO, Hostacerin® SAF, vitamina E, TACC, silicone, Kollicream® IPM e OE de lavanda). Por fim, verteu-se a fase aquosa sobre a oleosa, sob agitação contínua, utilizando um *mixer* (Mixer Processador Misturador Movido a Pilha – Daiso, China) até o momento em que se observou a completa homogeneização dos componentes e a formação de um creme homogêneo.

3.2.4 Avaliação da formulação final

3.2.4.1 Caracterização organoléptica

As características organolépticas foram avaliadas quanto ao aspecto, cor e odor conforme orientado no Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (Brasil, 2004), comparando-se a formulação final recém-produzida (Tempo 0, T_0) e após 72 horas ($T_{72\text{horas}}$) para verificação de sinais de instabilidade e compreensão dos Atributos Críticos de Qualidade (ACQ). A avaliação das características seguiu escala preestabelecida pela Anvisa (Brasil, 2004): Normal, sem alteração; Levemente modificada; Modificada; Intensamente modificada.

Aspecto: Observou-se visualmente se, após 72 horas, a amostra em estudo manteve as características “macroscópicas” obtidas em T_0 ou se ocorreram alterações do tipo separação de fases ou precipitação, além de mudanças na consistência e viscosidade. O aspecto pode ser descrito como pasta, gel, fluido, viscoso, volátil, homogêneo, heterogêneo, transparente, opaco e leitoso (Brasil, 2004).

Cor: Comparou-se visualmente a cor da amostra sob luz branca após 72 horas com o T_0 depositando-se uma pequena quantidade da amostra em placa de vidro.

Odor: A amostra de $T_{72\text{horas}}$ teve o seu odor comparado com o T_0 diretamente pelo olfato.

3.2.4.2 Determinação do pH

A verificação do pH foi realizada em dispersão aquosa a 10% (p/p) da amostra em água ultrapura utilizando pHmetro (modelo PHS-3E – Satra, Brasil) previamente calibrado com soluções tampão pH 4,00 e pH 7,00. A dispersão foi preparada diluindo-se 1 g de formulação em 10 mL de água. Em seguida, essa solução foi levada ao pHmetro de forma que se obteve o pH característico da formulação, sendo esperado valores próximos a 5 para produtos destinados à pele (Galembeck; Csordas, 2009).

3.2.4.3 Teste de estresse térmico

A amostra foi submetida a condições extremas de temperaturas com o intuito de antecipar possíveis instabilidades. Para tanto, foram pesados em tubos de ensaio 5 g da amostra em T_0 e $T_{72\text{horas}}$. Em seguida, submeteu-se a aquecimento em banho-maria nas faixas 40, 50, 60 e 70 °C, mantendo-se por 30 minutos em cada temperatura; posteriormente, prosseguiu-se com a análise visual para verificação de possíveis instabilidades (Silva *et al.*, 2019).

3.2.4.4 Teste de centrifugação

Neste teste, a amostra é centrifugada em temperatura, tempo e velocidade padronizados, para depois se avaliar visualmente possíveis modificações quanto ao seu aspecto, cor, odor, brilho e separação de fases. Para realização do teste, amostras de 5 g da formulação em T_0 e $T_{72\text{horas}}$ foram pesadas em tubos de ensaio e centrifugadas (centrífuga modelo Rotofix 32A – Hettich, Alemanha) a 3.000 rpm durante 30 minutos em temperatura ambiente (25 °C), em triplicata, de acordo com o Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (Brasil, 2004). O produto deve permanecer estável e qualquer sinal de instabilidade indica a necessidade de reformulação.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Levantamento bibliográfico

4.1.1 Sobre o Transtorno de Escoriação (TE)

Em inglês, *skin-picking*, o Transtorno de Escoriação (TE) é descrito na seção de Transtorno Obsessivo-Compulsivo e Transtornos Relacionados, do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), da American Psychiatric Association, como o ato de “[...] beliscar a própria pele de forma recorrente, resultando em lesões cutâneas, e [com] tentativas repetidas de reduzir ou parar o comportamento de beliscá-la” (APA, 2014, p. 236).

Nesse transtorno, as escoriações podem provir tanto de irregularidades preexistentes (como cicatrizes, espinhas, picadas de insetos, cortes e outros ferimentos sem que haja, na base do problema, nenhuma doença dermatológica

significativa) quanto de uma pele saudável, geradas pelo ato de coçar, beliscar, morder, esfregar ou espremer a pele, utilizando desde as próprias unhas e dentes até objetos (pinças, alicates, alfinetes etc.), sendo mais comumente provocadas em locais de fácil acesso como rosto e membros superiores (Coginotti; Reis, 2016).

A prevalência de TE na população varia entre 1,4% e 5,4%, com mulheres e pessoas mais jovens relatando esse comportamento com mais frequência, fato também comprovado no estudo mais recente realizado na população brasileira, onde mostrou-se uma prevalência de 3,4% (n=7639) (Grant *et al.*, 2016).

Pessoas que sofrem de TE podem ou não reconhecer ter provocado as lesões em si mesmas, apresentando dificuldade ou ausência no controle desses impulsos, o que justifica a classificação do TE no espectro de Transtornos Obsessivos-Compulsivos. Esse tipo de ação gera feridas úmidas com crostas difíceis de cicatrizar e cicatrizes difíceis de desaparecer, reforçando o comportamento contínuo, resultando comumente em danos significativos aos tecidos, tais como sangramento, dor, cicatrizes, manchas, desfiguração, eritemas, úlceras, dermatoses e infecções recorrentes, que podem requerer tratamento com antibióticos para evitar complicações e elevar a gravidade das lesões, bem como hospitalizações e até cirurgias e enxertos de pele (Coginotti; Reis, 2016; Ravipati *et al.*, 2021).

As consequências se estendem à vida social dessas pessoas, uma vez que evitam realizar o ato em público e procuram esconder os ferimentos cobrindo-os com roupas, bandagens e maquiagem, além de limitar a prática de atividades sociais, profissionais e acadêmicas que as obriguem a se expor (APA, 2014). Isso também implica resistência na procura por atendimento médico, dermatológico ou psiquiátrico, dado não só pelo constrangimento social citado, mas também à crença de que sua condição não é tratável ou de que seja apenas um mau hábito, desconhecendo a existência do transtorno (Coginotti; Reis, 2016). Dessa forma, o tratamento acaba se limitando a protocolos utilizados para outros transtornos mentais com base literária científica maior, já que o diagnóstico, e consequente estudo, além da busca por tratamentos adequados dependem sobremaneira do paciente e de sua adesão ao tratamento.

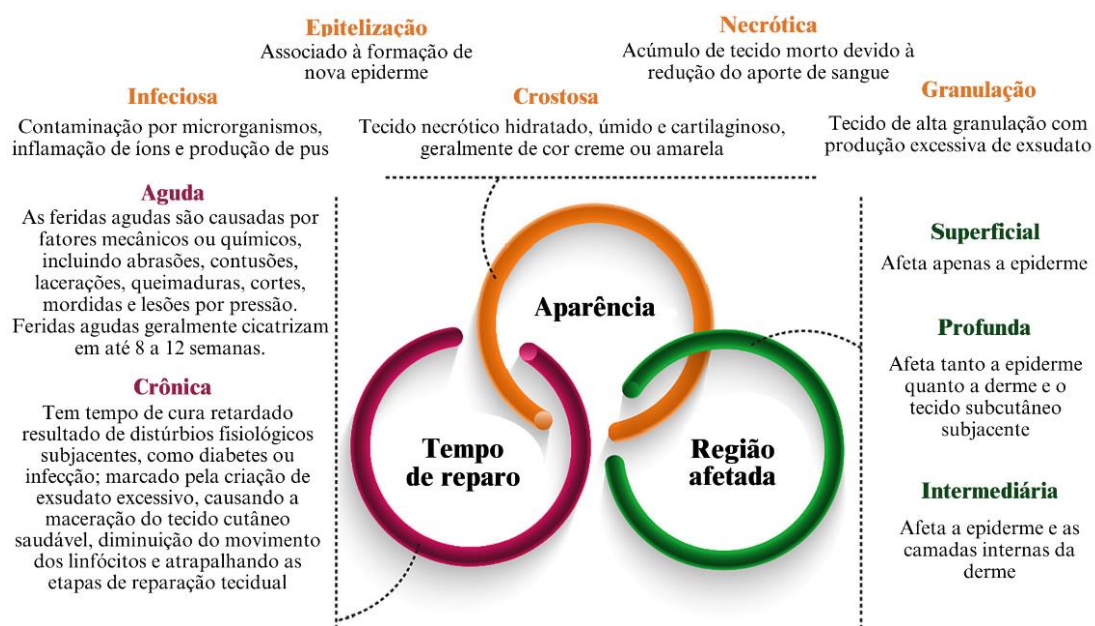
Até o momento, os principais medicamentos utilizados para tratamento de TE são antidepressivos e antipsicóticos, associados à psicoterapia, com técnicas cognitivas e comportamentais, não existindo protocolos nem medicações aprovadas por órgãos regulatórios propriamente para o TE (Coginotti; Reis, 2016; Ravipati *et al.*,

2021). Ou seja, se limitam ao campo psicológico, não sendo encontrada na literatura nenhuma citação de tratamento complementar eficaz diretamente para as lesões, o que demonstra uma carência no mercado e necessidade de supri-la.

4.1.2 Sobre lesões na pele

Lesões representam a descontinuidade física dos tecidos. Se tratando especificamente do tecido epitelial, são caracterizadas principalmente com base na aparência (infeciosa, em epiteliação, crostosa, necrótica ou em granulação), período de reparo (aguda ou crônica) e região afetada (com base nas camadas de pele atingidas, podendo ser superficial, profunda ou intermediária) (Abazari *et al.*, 2022), como demonstrado na Figura 2.

Figura 2: Classificação de lesões baseada em diferentes características



Fonte: Adaptado de Abazari *et al.* (2022).

De maneira simplificada, o processo de cicatrização da pele envolve quatro etapas (Gorain *et al.*, 2022; Abazari *et al.*, 2022; Singh; Pulikkal, 2022; Pal *et al.*, 2023), demonstradas na Figura 3:

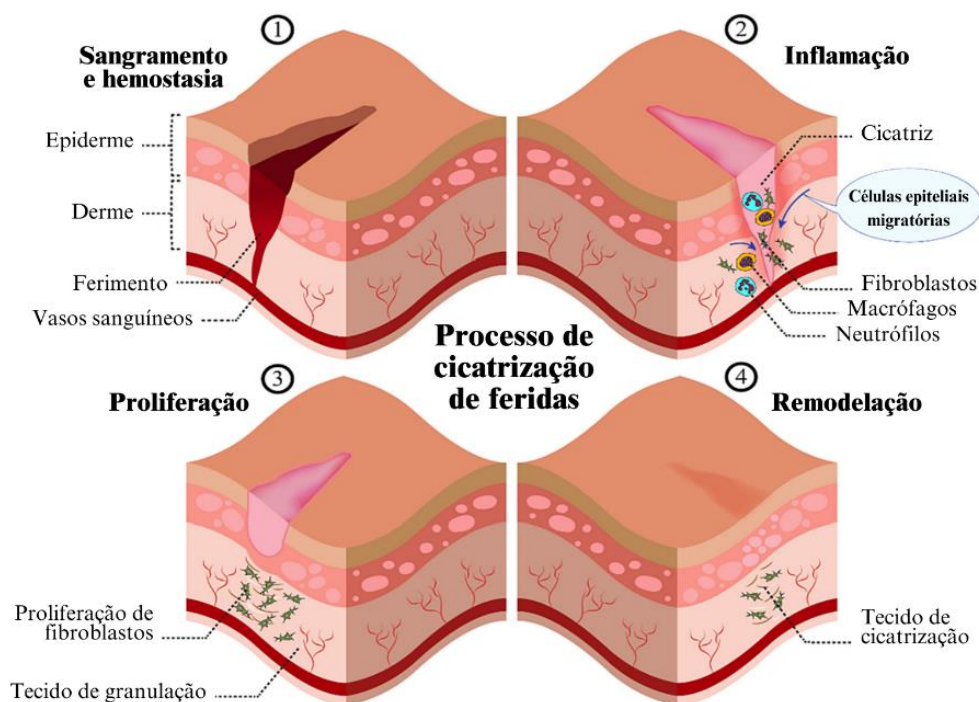
(1) **Sangramento e hemostasia (ou coagulação)**, que se inicia imediatamente após o trauma, com agregação plaquetária, constrição de vasos sanguíneos e formação de coágulo, de forma a evitar a perda de sangue;

(2) **Inflamação**, começa com a liberação de citocinas e fatores de crescimento no local da ferida que irão atrair células imunes, células endoteliais e fibroblastos para iniciar o processo de cura limpando a superfície da ferida com a remoção de células mortas e bactérias, depositando fibras de colágeno para formação de nova matriz extracelular (através da migração de células epiteliais para o local) e liberando proteases e espécies reativas de oxigênio (ROS) para iniciar a reparação do tecido e proteger a ferida contra infecções bacterianas;

(3) **Proliferação**, composta por dois fenômenos que ocorrem de forma síncrona, a angiogênese, para geração de novos vasos sanguíneos que irão ajudar a trazer oxigênio e nutrientes para o local da ferida em regeneração, e a reepitelização e substituição do coágulo por tecido de granulação;

(4) **Remodelação**, onde o colágeno tipo II formado no tecido de granulação é convertido em tecido colágeno tipo I, levando a um tecido recém-formado mais forte, também havendo, em alguns casos, a diminuição do número de capilares que se tornam pequenas artérias e veias. Essa última etapa é decisiva para aumentar as propriedades mecânicas do tecido cicatricial e a ferida fechar totalmente.

Figura 3: Sequência fisiológica do processo de cicatrização de feridas



Fonte: Adaptado de Abazari *et al.* (2022).

O tempo de duração de cada uma das etapas acima citadas irá depender diretamente das demais características da lesão. Por exemplo, quanto maior e mais profunda for a área afetada, mais a ferida demora em seu processo de proliferação, ou quão mais prejudicial for sua aparência (com partes infectadas por microrganismos ou necrosadas), mais a etapa inflamatória irá perdurar. Se a lesão não cicatrizar por período maior que seis semanas devido a algum comprometimento do processo de cicatrização, pode se tornar uma ferida crônica, aumentando consideravelmente a morbidade dos pacientes se não forem tomados os devidos cuidados (Pal *et al.*, 2023).

Feridas crônicas comumente têm o processo de cicatrização interrompido na fase inflamatória, por envolver níveis excessivos de citocinas pró-inflamatórias e ROS, que destroem a matriz extracelular e degradam os fatores de crescimento e receptores, impedindo-as de prosseguir para a fase de proliferação (Frykberg; Banks, 2015). Quando a lesão tecidual ocorre de forma repetida, como é o caso de indivíduos com TE, há maior risco de infecções e agravamento da cascata pró-inflamatória, prolongando a fase inflamatória e, conseqüentemente, dificultando a cicatrização da ferida, podendo evoluir para um quadro cada vez mais grave e difícil de ser revertido.

4.1.3 Sobre tratamentos disponíveis de lesões cutâneas

Para que ocorra de forma rápida e natural, a cicatrização de ferimentos de pele exige um ambiente propício (limpo e ausente de agentes infecciosos) em torno da lesão e muitas vezes o uso de curativos e formulações tópicas, que protegem o local e auxiliam o processo. Gorain *et al.* (2022), com base no relatório *Global Advanced Wound Care Products Industry*, informam que o mercado mundial de produtos para tratamento de lesões cutâneas foi projetado para atingir US\$ 18,7 bilhões até 2027, crescendo a uma taxa de 6,6% ao ano durante o período de análise 2020-2027.

Essa avaliação indica potencial oportunidade de investimento, apesar de a gama atual de produtos já ser bastante ampla. Dentre as formulações existentes no mercado (tópicas e curativos), as que têm obtido maior sucesso em feridas crônicas são hidrocoloides, hidrogéis, alginatos, colagenases e soluções de sulfadiazina de prata (Frykberg; Banks, 2015). No entanto, ainda mostram benefícios limitados no fechamento de feridas, não garantem um processo reparador eficiente, barato e rápido, e muitas vezes é necessário fazer combinações para adequar o tratamento. O Quadro 2 traz uma lista de produtos disponibilizados em farmácias do mercado brasileiro no ano de 2023.

Quadro 2: Levantamento de produtos atualmente disponíveis no mercado brasileiro para tratamento de feridas e outras condições dermatológicas

Forma farmacêutica	Produto/Marca comercial	Fabricante	Indicações	Componentes mais comuns
Hidrogéis com e sem alginato	Saf-Gel Dersani Hidrogel Curativo Caregel Hidrogel Curatec Solosite DuoDERM Debrigel Wound Care G Casex Ally Gel Purilon gel	BMD Dersani Vita Medical Curatec Smith & Nephew Convatec Helianto Polarfix Casex Coloplast	úlceras de diversos tipos, cortes e lacerações, queimaduras de primeiro e segundo graus, feridas secas, inflamadas e necroses, dermatites	alginato de sódio e/ou de cálcio, ácidos graxos, vitaminas A e E, óleos de origem vegetal, propilenoglicol, carbômeros, glicerina, pectina, hidantoína e alantoína, carboximetilcelulose sódica, água purificada, conservantes e estabilizantes
Pomadas para cicatrizes	Cicatrimed Claricure Gel Skimatix Ultra Kelo-Cote Kelus Contractubex Mederma Cicatricure Skimatix Aquaphor	Cimed Cifarma Bausch + Lomb Farmoquímica Momenta Biolab Avert/Biolab Cicatricure Skimatix Eucerin	cicatrizes de: queimaduras, cirurgias, acnes, cortes e arranhões, estrias e queloides, eritemas e outros	extratos vegetais (ex.: aloe vera, centella asiática, cebola), óleos essenciais (ex.: bergamota, camomila), d-limoneno e bisabolol, goma xantana, álcool de lanolina, propilenoglicol, derivados de silicone, pantenol, vitamina C, água purificada, conservantes e estabilizantes
Loções com AGE	Loção Dersani Moph Derme Dermaex Óleo Farmax Óleo Dermanutri	Dersani Francefarma Nutriex Farmax Dermanutri	hidratação, emoliência e nutrição para cuidados especiais de peles danificadas por úlceras, feridas, queimaduras e dermatites	óleo de girassol, ácidos graxos essenciais, triglicérides cáprico/caprílico de cadeia média, ácido láurico, vitaminas A e E, lecitina de soja, palmitato de retinol, óleo de copaíba, água purificada, conservantes e estabilizantes
Cremes com dexpanthenol	Probentol Derma Merthiolate Cicatrix Bepantol Derma	Cifarma Hypera Bayer	reparação e renovação da pele extremamente ressecada e/ou sensibilizada por cortes, arranhões, queimaduras, tatuagens, pós-depilação e pós-barba	dexpanthenol, vitaminas A e E, glicerina, lanolina, óleo de amêndoas doces, álcool cetearil, água purificada, conservantes e estabilizantes
Pomadas de collagenase	Kollagenase Irxol	Cristália Abbott	limpeza (desbridamento, retirada de tecido desvitalizado) e tratamento de feridas, úlceras e lesões necróticas, e antes de transplantes cutâneos	collagenase (0,6 U), cloranfenicol (0,01g), vaselina líquida, vaselina sólida e parafina

Continua na próxima página

Continuação

Formas farmacêuticas	Produto/Marca comercial	Fabricante	Indicações	Componentes mais comuns
Cremes dermatológicos	Cicaplast Baume B5+	La Roche-Posay	pele irritada, sensibilizada e ressecada, causada por tatuagens, assaduras, escoriações leves, queimaduras solares e leves	componentes diversos incluindo madecassoside, tribioma, dimeticona, glicerina, manteigas vegetais, pantenol, água termal, água purificada, conservantes e estabilizantes
	Novaderm	Medley	tratamento de erosões, úlceras, lesões, intertrigo, fissuras anais, queimaduras e radiodermatites	acetato de clostebol (5 mg), sulfato de neomicina (8,3 mg), cera emulsificante não iônica, dimeticona, essência nuance, lanolina anidra, metilparabeno, polissorbato 80, propilparabeno, triglicerídeo de ácidos cáprico e caprílico, água purificada
	Hyaludermín	TRB	feridas de diversas causas, como úlceras, cortes, arranhões, queimaduras, esfolamentos e outros tipos de ferimentos	ácido hialurônico (sal sódico) (0,2%), monoestearato de polietilenoglicol 400, éster decílico do ácido oleico, cera emulsificante, glicerina, sorbitol, metilparabeno, propilparabeno, dehidroacetato de sódio e água purificada
	Cortigen	—	tratamento de dermatites, doenças inflamatórias e alérgicas da pele, eczemas, vermelhidão provocada por sol, queimadura de primeiro grau e picadas de inseto	acetato de hidrocortisona (11,2 mg), cera emulsificante, ácido esteárico, miristato de isopropila, dimeticona, metilparabeno, propilparabeno, edetato dissódico di-hidratado, butil-hidroxianisol, fosfato de sódio dibásico, ácido cítrico, propilenoglicol e água purificada
Pomadas dermatológicas	Nebacetin	Takeda	prevenção e tratamento de infecções de pele e/ou de mucosas após ferimentos, cortes (inclusive de cirurgias) e queimaduras pequenas	sulfato de neomicina (5 mg), bacitracina zínica (250 UI), álcool cetílico, petrolato líquido e petrolato branco
	Queimalive	Cifarma	tratamento de queimaduras solares e domésticas, abscessos, piodermites, ferimentos e outras lesões dérmicas	sulfacetamida sódica (74 mg), trolamina (20 mg), petrolato branco, lanolina anidra, petrolato líquido e água purificada
Gel anti-inflamatório	Reparil	Mylan	alívio de inchaço (edema), vermelhidão (rubor) e dor localizados	escina (10 mg/g), salicilato de dietilamônio (50 mg/g), edetato de sódio, carbômer 980, macrogol, trometamol, álcool isopropílico, óleos de lavanda e de flor de laranja amarga, água purificada
Gel de limpeza	Gel Pielsana Dermoprotetor	DBS	gel destinado à limpeza (remoção de crostas e descontaminação) e hidratação de feridas crônicas	água purificada, glicerina, carboximetilcelulose, 0,1% phmb e 0,1% cocoamidopropil betaina

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Novos produtos para tratamento de lesões cutâneas crônicas estão em constante desenvolvimento e um dos principais desafios é preservar o local de contaminação e infecções. Normalmente, são utilizados antibióticos e agentes antimicrobianos sintéticos, como a sulfadiazina de prata mencionada. Embora vários compostos sintéticos tenham sido experimentados e testados para melhorar o processo de cicatrização, também podem promover aumento da citotoxicidade e maior probabilidade de resistência bacteriana (Gorain *et al.*, 2022). Para contornar esses problemas, tem havido ampla exploração de produtos naturais e fitoconstituintes, pela facilidade de acesso e por suas propriedades aprimoradas de cicatrização de feridas (com atividade anti-inflamatória, antioxidante, antibacteriana e de síntese pró-colágeno) sem produzir manifestações tóxicas, a exemplo da incorporação de óleos essenciais (OE).

4.1.4 Sobre o uso de óleos essenciais

Os óleos essenciais são compostos naturais, uma mistura de substâncias voláteis, aromáticas e extremamente concentradas, extraídas de partes de plantas medicinais, quimicamente compostos por metabólitos como monoterpenos, sesquiterpenos, fenilpropenos etc. (Singh; Pulikkal, 2022). Devido à sua lipofilicidade, os OEs, após serem absorvidos e caírem na corrente sanguínea, atravessam a barreira hematoencefálica, interagindo com o sistema nervoso central (Mendes *et al.*, 2022). Quando inalados, as células olfativas capturam as partículas aromáticas e transmitem impulsos nervosos ao sistema límbico do cérebro, posteriormente estimulando o hipotálamo e a glândula pituitária, partindo daí para outras glândulas, afetando a produção de enzimas e hormônios; já na via tópica, quando os OEs são aplicados diretamente na pele, ocorre a absorção pela corrente sanguínea e transporte para diferentes partes do corpo (Mendes *et al.*, 2022).

Os OEs, além de, em sua maioria, serem inerentemente antimicrobianos e antioxidantes por natureza, promovem a redução da cascata inflamatória e aceleram a biossíntese dos produtos necessários para a cicatrização de feridas, como o colágeno, e a pronta disponibilidade desses bioprodutos no local incide na rápida recuperação da lesão (Pal *et al.*, 2023).

O óleo essencial de lavanda (*Lavandula angustifolia*) contém mais de 100 compostos, sendo os principais o acetato de linalil, linalol, o 1,8-cineol B-ocimeno, o terpineno-4-ol e a cânfora, os quais, na literatura, são demonstradas propriedades

anticonvulsivantes, ansiolíticas, antidepressivas, antioxidantes, anticolinesterásicas, antimicrobianas e anti-inflamatórias (Saeed *et al.*, 2023). Dados de estudos recentes comprovam que o óleo essencial de lavanda melhora o processo de cicatrização através da formação de tecido de granulação, síntese e reposição de colágeno, remodelação do tecido e fechamento da ferida (Mori *et al.*, 2016; Kazemi *et al.*, 2020).

4.1.5 Sobre o uso de óleos ozonizados

Além do uso de OEs, outra terapia alternativa para o tratamento de lesões cutâneas que está sendo bastante estudada nos últimos anos é o uso de óleos vegetais ozonizados. Desde a década de 1950, na França, as soluções ozonizadas são usadas na cosmética, diretamente na pele ou em banhos, para oxigenar células e tecidos, trazendo diversos efeitos benéficos, tais como estimulantes, purificantes, de clareamento e regeneração do tecido epidérmico (Serio *et al.*, 2017).

A estrutura do ozônio (O_3), formada por três átomos de oxigênio, é uma molécula gasosa natural altamente reativa, conhecida na área da saúde por sua capacidade de ativar a expressão de citocinas importantes para a cicatrização de feridas e de ter atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral. Tem sido utilizada empiricamente como agente terapêutico clínico para diversas doenças através da ozonioterapia, incluindo o tratamento de feridas agudas e crônicas, como queimaduras, úlceras de pressão, isquêmicas e feridas diabéticas (Travagli *et al.*, 2010).

A liberação de O_3 no sangue resulta em potente capacidade antioxidante e antibiótica, liberando radicais livres de oxigênio, estimulando o recrutamento de leucócitos e aumentando a capacidade fagocitária das células imunes (Lim *et al.*, 2019). Contudo, a ozonioterapia ainda é considerada uma prática experimental, visto a molécula de ozônio apresentar natureza potencialmente tóxica. Alternativamente à ozonioterapia, que consiste na aplicação do ozônio em sua forma gasosa, foi sugerido que óleos vegetais ozonizados poderiam estabilizar o ozônio em uma forma química adequada (Travagli *et al.*, 2010).

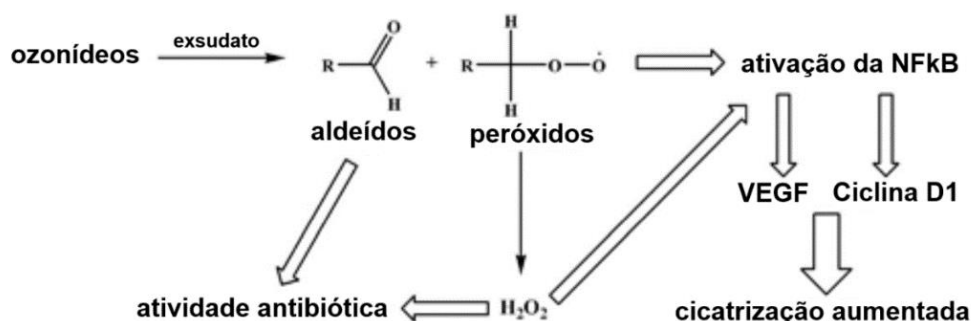
Os óleos ozonizados são produzidos por borbulhamento de altas concentrações de uma mistura gasosa de ozônio dissolvido em oxigênio em determinado óleo vegetal, provocando uma série de reações químicas entre o ozônio e os triacilglicerídeos insaturados do óleo vegetal, resultando em uma mistura de compostos reativos, chamados ozonídeos, como ácidos carboxílicos, aldeídos,

cetonas e derivados peroxidados. Os ozonídeos têm a capacidade de fornecer oxigênio dentro da lesão sem causar irritação cutânea (Kim *et al.*, 2009). A qualidade e efeito clínico do óleo ozonizado dependem da concentração de ozônio, da temperatura, do tempo de reação e do tipo de óleo utilizado (Guerra-Blanco *et al.*, 2017).

Os mecanismos de ação dos óleos ozonizados no tratamento de feridas cutâneas ainda estão sendo estudados. Até o momento, as evidências indicam que o contato dos ozonídeos com o exsudato à temperatura corporal inicia a liberação lenta de O_3 através da decomposição no meio biológico aquoso, gerando uma variedade de compostos, como aldeídos e peróxidos, que melhoram o metabolismo local e aumentam a velocidade da cicatrização, mesmo na presença de doenças infecciosas da pele (Travagli *et al.*, 2010; Valacchi *et al.*, 2013; Lim *et al.*, 2019).

Como mostra a Figura 4, essa melhora se dá pela ativação tanto do Fator Nuclear Kappa B (NFkB), permitindo sua translocação para o núcleo, quanto da transcrição de genes que desempenham papel fundamental na cicatrização de feridas, como a ciclina D1, que é um conhecido regulador da proliferação celular, e o Fator de Crescimento Endotelial Vascular (VEGF), importante na angiogênese (Valacchi *et al.*, 2011; Lim *et al.*, 2019). O ozônio também aumenta a produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) derivado das células imunológicas para matar patógenos, além de degradar diretamente os ácidos nucleicos e interromper a integridade dos envelopes celulares dos microrganismos (Lim *et al.*, 2019).

Figura 4: Possível mecanismo de ação dos óleos ozonizados na cicatrização de feridas



Fonte: Adaptado de Valacchi *et al.* (2011).

É importante ressaltar que o efeito dos óleos ozonizados na taxa de fechamento da ferida depende do nível de peroxidação do óleo, como observado por Valacchi *et*

al. (2011). As diferenças no grau de ozonização dos óleos podem melhorar ou reverter seus efeitos terapêuticos positivos, conforme corroborado por algumas investigações (Guerra-Blanco *et al.*, 2017). Outro fator que impacta o efeito dos óleos ozonizados sobre a cicatrização de feridas, apresentado em estudos posteriores (Valacchi *et al.*, 2013), é o tipo de óleo utilizado e sua origem, por ter composição diferente de ácidos graxos poli-insaturados (PUFA).

A princípio, todos os óleos ozonizados a determinado nível deveriam ter o mesmo efeito, pois contêm a mesma quantidade de peróxido; porém, Valacchi *et al.* (2013) observaram clara diferença de efeito em óleos com maior grau de teor de ácidos graxos n-6. Em ambiente aquoso, o ozônio não penetra nas células, mas reage instantaneamente com as ligações duplas dos PUFA, levando à formação de ROS e produtos bioativos, assim, quanto mais insaturações, mais acentuado será o efeito (Valacchi *et al.*, 2013).

Em resumo, os efeitos benéficos do ozônio e seus derivados a níveis adequados na cicatrização de feridas se dão por três vias principais: (i) primeiro, elimina os patógenos, diminuindo e evitando possíveis infecções; (ii) depois, melhora a taxa de cicatrização, ativando a proliferação de células epidérmicas, daí a construção da matriz intercelular com um grau mais relevante de neovascularização; (iii) e também proporciona o aumento da tensão de oxigênio no local da ferida, mantendo adequada oxigenação local, fundamental para um processo de cicatrização eficiente. Além disso, compostos altamente oxigenados tornam a pele mais macia e flexível (Serio *et al.*, 2017) e o próprio óleo pode atuar também como hidratante e protetor para pessoas com função de barreira da pele prejudicada (Lim *et al.*, 2019).

O óleo de semente de girassol (*Helianthus annuus*), composto em grande parte pelos ácidos linoleico e linolênico, tem sido usado no tratamento de feridas por trazer benefícios de sua ação na proliferação celular, com aumento da síntese de colágeno, na preservação da integridade do estrato córneo e na prevenção da perda de água transepidérmica, além de ter atividade antimicrobiana, sendo amplamente utilizado na prática clínica dos serviços de saúde no Brasil (Leite *et al.*, 2022). Campanati *et al.* (2013) compara a eficácia do OGO e do ácido hialurônico, concluindo que o OGO foi bastante eficaz na melhora de eritemas e diminuição das sensações de coceira e de queimação, inclusive parecendo ser mais eficaz do que o ácido hialurônico na redução da hiperpigmentação pós-lesional. Também foi relatado, em outro estudo, que o óleo de semente de girassol ozonizado é um produto antimicrobiano de amplo espectro,

com atividade inibitória e letal em bactérias gram-positivas e gram-negativas (incluindo cepas resistentes a antibióticos), microbactérias e leveduras (Díaz *et al.*, 2006). Além disso, foi constatado que o óleo ozonizado de semente de girassol não teve efeitos colaterais em pacientes humanos (Kim *et al.*, 2009).

Associando as características cicatrizantes do óleo de girassol com os benefícios da ozonização controlada de óleos vegetais já discutidos, deduz-se que este componente também trará potencial significativo para contribuir com o tratamento de lesões cutâneas. Dessa forma, é possível concluir que a aplicação tópica de matrizes vegetais específicas, na forma de derivados de ozônio, é uma modalidade terapêutica favorável à cicatrização de feridas cutâneas.

4.1.6 Sobre o uso de emulsões

A incorporação de ativos de origem natural em formulações farmacêuticas traz diversos desafios devido a suas características intrínsecas. Como destacam Singh e Pulikkal (2022), os OEs são compostos altamente voláteis, degradáveis e hidrofóbicos, que têm solubilidade muito baixa em água; portanto, sua aplicação de maneira eficiente, em quantidade eficaz e com entrega controlada, é uma tarefa desafiadora, sendo um dos métodos mais promissores o seu emprego em um sistema de emulsão.

Uma emulsão é um sistema formado por duas fases imiscíveis unidas por um surfactante (tensoativo), sendo considerada óleo/água (O/A) quando uma fase de óleo é dispersa em uma fase contínua de água e água/óleo (A/O) quando uma fase de água é dispersa em uma fase contínua de óleo. Existem ainda sistemas mais complexos como as emulsões múltiplas, micro e nanoemulsões e as *pickering emulsions*, cada tipo tendo um interesse biofarmacêutico específico, seja como sistemas de liberação modificada de fármacos, seja para melhorar a estabilidade dos ativos e das formulações, entre outras qualidades (Khan *et al.*, 2011). Emulsões em geral podem ser utilizadas em várias vias de administração de fármacos, como oral, tópica, ocular, intravenosa e nasal, e podem ser concebidas em uma variedade de formulações, como soluções, cremes, loções e *sprays*.

O termo “creme” é amplamente utilizado pelas indústrias farmacêuticas e de cosméticos para se referir a qualquer produto que tenha aspecto cremoso, nem sempre sendo necessariamente formado por uma base emulsionada (Coutinho; Santos, 2014). Por definição, cremes são preparações classificadas como

semissólidas e podem ser hidrofílicos (contêm maior concentração de água na fase externa, assim como emulsões O/A) ou hidrofóbicos (contêm maior concentração de água na fase interna, assim como emulsões A/O). Dentre os tipos de formulações tópicas, os cremes acabam sendo preferidos por apresentarem fácil deslizamento dos recipientes que os contêm e boa espalhabilidade no local de absorção, além de melhor aceitação sensorial por parte de quem os utiliza devido ao aspecto menos gorduroso (Kaushal; Upadhyaya, 2022).

4.1.7 Sobre os demais componentes selecionados

4.1.7.1 Hostacerin® SAF

O Hostacerin® SAF é uma base para formulação de cremes e loções à temperatura ambiente (Clariant, 2003), ou seja, sem necessidade de aquecimento para incorporação da fase aquosa na fase oleosa, sendo este o principal motivo para escolha em relação a outras bases, com intuito de reduzir etapas do processo de preparação da formulação e permitir a incorporação do OE de lavanda sem o risco de provocar sua degradação em temperaturas mais elevadas.

Essa base é uma associação entre doadores de viscosidade, emulsionantes e emolientes, que propicia a formulação de emulsões O/A estáveis. Suas principais características são: fácil espalhabilidade e toque agradável à pele, não promovendo sensação pegajosa e deixando sobre a pele um toque de suavidade (Clariant, 2003). Por ter caráter aniônico, é compatível com diversos aditivos, como emolientes oleosos e extratos vegetais, tendo uma excelente estabilidade inclusive em pHs ácidos (Clariant, 2003). Isso posto, suas características como hidratante, estável e de sensorial delicado a colocam como a base ideal para a formulação pretendida.

4.1.7.2 Extrato Glicólico de Aloe Vera (EGAV)

Extratos glicólicos são produtos obtidos através da destilação a vácuo de matérias-primas naturais em um solvente hidroglicólico. São extratos de alta concentração de nutrientes da matéria-prima e podem ser usados para diversas funções em formulações farmacêuticas e cosméticas. O aloe vera (*Aloe barbadensis*), também chamada de babosa, já é bem conhecido popular e cientificamente por suas ações hidratantes e cicatrizantes para pele e cabelo. A babosa contém compostos anti-inflamatórios, antioxidantes e hidratantes, que ajudam a prevenir infecções

cutâneas, reduzem a inflamação, vermelhidão e irritação na pele, melhoram a hidratação, aumentam a capacidade de retenção de umidade, removem células mortas limpando os poros e mantendo a pele saudável e protegida, promovendo assim a cicatrização de feridas. Através do extrato glicólico, esses compostos ficam mais concentrados, potencializando seus efeitos, sendo um ótimo emoliente para a formulação em desenvolvimento, uma vez que irá acalmar a pele irritada e reduzir a sensação de desconforto associada ao processo de cicatrização das escoriações (Chini *et al.*, 2017).

4.1.7.3 Triglicerídeos de Ácidos Cáprico e Caprílico

Os Triglicérides de Ácido Cáprico-Caprílico (TACC) são uma mistura de ésteres de triglicerídeos saturados de cadeia média dos ácidos cápricos e caprílicos derivados do óleo de coco e de palmiste. É utilizado como veículo, solvente, modificador de viscosidade e, principalmente, como um emoliente muito comum em produtos de uso tópico por ter ótima biocompatibilidade cutânea com alta absorção local, auxiliando a penetração de outros nutrientes e ingredientes ativos, além de ter a capacidade de formar um filme lipídico oclusivo sobre a pele, reduzindo a perda de água transepidérmica. Tem ótima estabilidade e traz melhora significativa para o aspecto sensorial do produto, com excelente facilidade de espalhamento (Biovital, 2023).

4.1.7.4 Miristato de Isopropila

O Miristato de Isopropila é um emoliente, de polaridade média, com excelente capacidade de solubilização de agentes ativos lipossolúveis, ajudando a melhorar a absorção na pele. Sua compatibilidade e suavidade na aplicação com alto valor de espalhamento e a qualidade e desempenho comprovados o fazem uma solução versátil para aprimorar a eficácia e a experiência dos produtos farmacêuticos destinados ao cuidado da pele (BASF, 2023).

4.1.7.5 Dimeticona

Silicones são polímeros sintéticos com ampla gama de aplicações, conhecidos pela estabilidade química, baixa toxicidade, propriedades impermeáveis e resistência a altas temperaturas. Na indústria farmacêutica e cosmética, são muito utilizados por oferecerem excelentes propriedades sensoriais, baixa oleosidade, fácil aplicação,

espalhabilidade e suavidade sobre a pele. A dimeticona é um tipo de fluido de silicone de média viscosidade, formada por cadeias de polidimetilsiloxano. Seu uso traz efeito de toque suave para o produto, despumação, melhora o espalhamento e acelera a secagem para uma aplicação mais fácil, reduz a sensação pegajosa ou oleosa e lubrifica a pele. Além disso, uma característica importante buscada na formulação pretendida, e com a qual o silicone contribui bastante, é a repelência à água, proporcionando maior permanência do produto na pele após sua aplicação (Mapric, 2023).

4.1.8 Sobre as necessidades de tratamento para TE

Conforme descrito por Ravipati *et al.* (2021), o desenvolvimento de um produto para tratamento de lesões provocadas por TE deveria levar em consideração as seguintes características:

- Ser biocompatível, não tóxico e não alergênico, possibilitando a aplicação tópica na pele de forma segura, sem novas fontes de irritações;
- Ser resistente à água e a agentes detergentes, aumentando a durabilidade do produto, sem necessidade de múltiplas aplicações diárias, além de apresentar resistência mecânica contra o atrito provocado pelo comportamento característico do TE (uma vez que há contato recorrente com unhas, dentes e objetos, como já citado anteriormente);
- Ao mesmo tempo, ser de fácil remoção para não danificar ainda mais a pele do indivíduo;
- Ser esteticamente agradável, camuflando as escoriações na pele, para evitar a busca de atenção e melhorar a qualidade de vida psicológica e social da pessoa com TE;
- Ser permeável, para permitir a perda de água transepitelial ideal, promover a cicatrização de feridas e prevenir a maceração da pele (causando uma pele irregular e facilmente descascável, que pode ser um gatilho para a escoriação da pele);
- Ser de material biodegradável e ter boa relação custo-benefício, que permita fácil disponibilização no mercado, acesso e adesão do indivíduo ao tratamento.

Como já apresentado, o principal interesse em emulsões é encapsular um material lipofílico ou hidrofílico dentro da fase dispersa, garantindo assim sua proteção contra estresse e degradação ambiental (oxigênio, luz, enzimas, acidez etc.), permitindo sua entrega controlada, reduzindo toxicidade e potencializando sua penetração através da pele (Bouyer *et al.*, 2012). Por esses motivos, e considerando as necessidades de pacientes com TE citadas, uma emulsão O/A do tipo creme apresenta-se como a melhor opção por trazer proteção contra evaporação, textura leve e formar uma camada protetora na pele.

Dessa forma, o desenvolvimento de uma emulsão capaz de veicular o óleo essencial de lavanda e um óleo vegetal ozonizado, com características físico-químicas e sensoriais adequadas, mostra-se como uma interessante alternativa, complementar aos tratamentos já utilizados para o TE, podendo ainda ser utilizado como base de outros produtos terapêuticos para comorbidades que envolvem lesões na pele, e, assim, atender a uma necessidade de mercado e de saúde pública.

4.2 Desenvolvimento da formulação

Seguidamente ao levantamento bibliográfico, prosseguiu-se com o delineamento de uma formulação cosmecêutica que fosse adequada ao desenvolvimento de um creme O/A (óleo em água) capaz de veicular o óleo essencial de lavanda e um óleo vegetal ozonizado.

Historicamente, por influência do FDA, a maioria dos países classifica produtos de uso tópico em duas categorias: os medicamentos, que seriam produtos com intenção de aliviar, prevenir ou tratar doenças, havendo, portanto, necessidade de comprovação de segurança e eficácia prévias ao seu registro e comercialização; e os cosméticos, produtos de uso tópico, que não ocasionariam mudanças estruturais nem funcionais quando em contato com a pele, destinados apenas para embelezar e melhorar a aparência, não sendo necessário comprovar sua eficácia (Costa, 2012).

No Brasil, a Anvisa também divide os produtos destinados à saúde em medicamentos (cuja finalidade é diagnosticar, prevenir, curar doenças ou aliviar seus sintomas) e cosméticos (preparações de uso externo, com o objetivo exclusivo ou principal de limpar, perfumar, alterar a aparência, corrigir odores, proteger ou manter a pele em bom estado). Essa classificação binária abriu espaço para o surgimento do termo “cosmecêutico”.

Em entrevista para a revista *Pharmacia Brasileira*, do Conselho Federal de Farmácia, a farmacêutica Eliane Brenner explica:

[...] o termo *cosmecêutico* apareceu, pela primeira vez, em 1961, sendo definido como uma nova categoria de produtos de uso tópico que se encontram entre os cosméticos e os medicamentos. Porém, somente em 1980, o termo foi popularizado por Albert Kligman, dermatologista americano e grande estudioso.

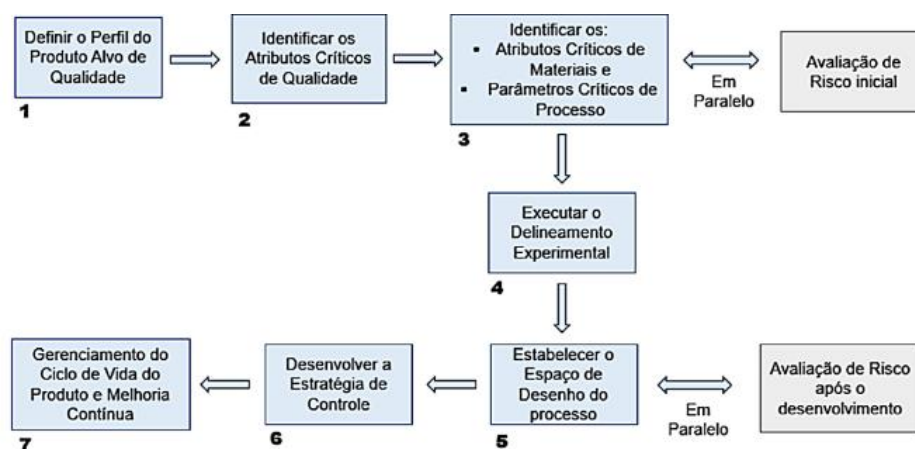
Ainda não temos uma definição legal do que é cosmecêutico, mas podemos considerar que é o produto formulado com substâncias que apresentam eficácia comprovada em estudos *in vitro* ou *in vivo*, proporcionando melhorias clínicas e/ou histológicas da pele tratada (Brandão, 2011, p. 20).

Ou seja, um produto cosmecêutico traz benefícios à aparência da pele e anexos cutâneos e é eficaz no tratamento de certas condições dermatológicas por encerrar múltiplas funções (Almeida; Santos; Tescarollo, 2023).

Se tratando do desenvolvimento de novos produtos, uma das metodologias mais aplicadas atualmente em diversas indústrias, principalmente farmacêuticas, é a abordagem Quality by Design (QbD). O Guia Q8 do ICH (2009) define o QbD como “[...] uma abordagem sistemática para o desenvolvimento, que começa com objetivos predefinidos e enfatiza a compreensão do produto e do processo e o controle do processo, com base em ciência e gerenciamento de riscos de qualidade”.

Apesar de ter sido bastante simplificado o estudo de desenvolvimento neste trabalho, a abordagem QbD foi escolhida para otimizar o delineamento da formulação e agilizar a obtenção de resultados. Assim, foi feita uma versão sintetizada das etapas 1 e 2 (Figura 5).

Figura 5: Etapas do desenvolvimento farmacêutico de produtos pela abordagem QbD



Fonte: Mineto (2021, p. 24).

Na primeira etapa, é elaborado o Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP), definido por Mineto (2021) como um levantamento das características de qualidade ideais do produto a serem alcançadas, orientando o formulador a estabelecer estratégias para atingir o protótipo pretendido, com foco e eficiência. O Quadro 3 mostra o PQAP para a formulação do produto proposto neste trabalho.

Quadro 3: Perfil de Qualidade Alvo do Produto (PQAP) da formulação final

Características-alvo do produto	
Indicação clínica	cicatrização de feridas em pacientes com TE
Via de administração	tópica
Forma farmacêutica	creme
Dose	OE de lavanda 3%
Critérios de qualidade	- características físico-químicas, organolépticas e sensoriais agradáveis e estáveis - pH próximo a 5
Características da composição	- deve proporcionar ação cicatrizante, hidratante, anti-inflamatória e antimicrobiana; - hipoalergênico (livre de componentes conhecidos por provocar reações alérgicas) - resistente à água e a agentes detergentes e ter resistência mecânica - melhorar a aparência das escoriações sem deixar resíduos na pele

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

A etapa seguinte consiste em identificar os Atributos Críticos de Qualidade (ACQ), estabelecidos pelo ICH (2009) como propriedades ou características físicas, químicas, biológicas ou microbiológicas (associados ao IFA, aos excipientes, aos produtos intermediários e ao produto final), que devem estar dentro de um limite, faixa ou distribuição aprovados, para garantir a qualidade desejada do produto. Para este estudo, foram considerados apenas os elementos que poderiam ser avaliados com os recursos disponíveis no Laboratório Deinfar, elencados no Quadro 4.

Quadro 4: Atributos Críticos de Qualidade (ACQ) da formulação final

Elementos do ACQ	Especificação	Fonte bibliográfica
Características organolépticas (aspecto, cor e odor)	Devem permanecer normais (sem alterações) durante a avaliação da estabilidade físico-química do produto.	Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (Brasil, 2004)
pH	Deve estar dentro dos valores considerados ideais para formulações cosméticas de uso tópico.	Cosméticos: a química da beleza (Galembeck; Csordas, 2009)
Estabilidade físico-química	Deve passar pelos testes de estresse térmico e de centrifugação sem apresentar alterações de aspecto, cor, odor, brilho e separação de fases.	Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos da Anvisa (Brasil, 2004)

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Com o PQAP e os ACQs definidos, passou-se para os experimentos práticos. Ao todo, foram produzidas 14 formulações-teste a partir da seleção de componentes encontrados no levantamento bibliográfico, uma vez justificada sua inclusão na formulação que favorecesse a ação terapêutica. Os demais excipientes incluídos nos testes tinham como objetivo contribuir para a estabilidade do produto final, ou apenas a título de comparação.

A primeira formulação-teste (F1), conforme descrito na Tabela 1, já partiu de uma seleção preliminar dos componentes, porém não apresentou formação de emulsão pela falta de ingrediente com ação emulsificante. Portanto, no segundo teste (F2.1 e F2.2) foi incluída a base autoemulsionante Crodafos™ CES e avaliada a adição do Span 60 como agente emulsificante, além de diminuir a concentração de sorbitol 70% para se adicionar o Extrato Glicólico de Aloe Vera (EGAV). A princípio, no momento que se findou o preparo, houve formação de uma emulsão nos dois testes (F2.1 e F2.2); contudo, houve separação de fase após 72 horas. Na Figura 6, pode-se ver a separação de fases da F1, F2.1 e F2.2.

Por conseguinte, como mostra a Figura 6, no terceiro teste (F3.1, F3.2 e F3.3) decidiu-se avaliar estritamente se a concentração escolhida de OGO permitia a formação de creme utilizando então apenas água destilada como fase aquosa, o OGO como fase oleosa e comparando-se duas bases autoemulsionantes (Crodafos™ CES e Hostacerin® SAF) e concentrações extremas das mesmas. Como com ambas as bases houve a formação de creme e este se mostrou estável por mais de 72 horas, optou-se por seguir para os próximos testes apenas com o Hostacerin® SAF, por este permitir a preparação sem necessidade de temperatura para promover a emulsificação.

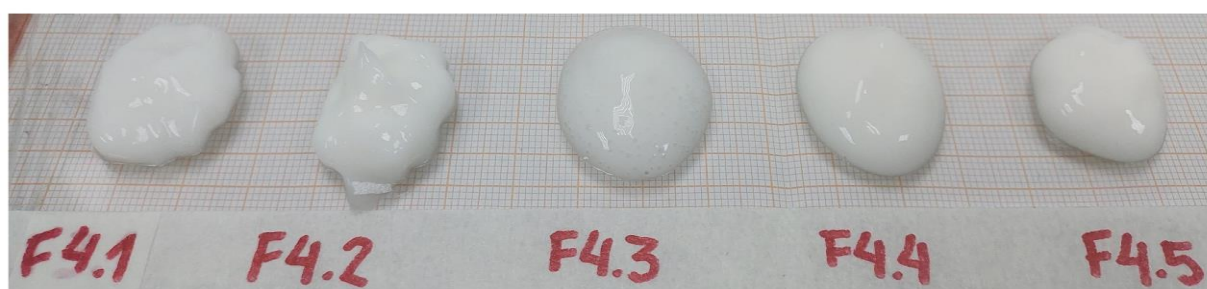
Figura 6: Formulações do terceiro teste (F3.1, F3.2 e F3.3)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Assim, o quarto teste (F4.1, F4.2, F4.3 e F4.4) tinha como objetivo avaliar se algum dos outros componentes escolhidos provocaria a desestabilização do creme, sendo observadas mudanças na textura conforme adição de mais componentes, mas nada que gerasse a quebra do creme e a separação de fases. Além disso, ainda no quarto teste decidiu-se avaliar a adição de um silicone na formulação (F4.5), o qual trouxe melhora sensorial, retirando o sorbitol 70%, já que o papel como umectante desse componente já estava sendo cumprido pelo EGAV (Figura 7).

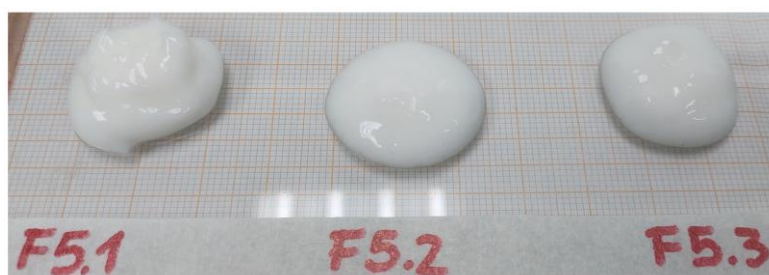
Figura 7: Formulações do quarto teste (F4.1, F4.2, F4.3, F4.4 e F4.5)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Constatando então que todos os componentes desejados poderiam ser utilizados sem comprometer a estabilidade do creme, o quinto teste (F5.1, F5.2 e F5.3) visou acertar as concentrações daqueles que tinham algum impacto mais significativo nas características organolépticas da formulação (Figura 8).

Figura 8: Formulações do quinto teste (F5.1, F5.2 e F5.3)



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Utilizando como base para avaliação a F4.5, foi observado, no último teste, que: aumentar a concentração da base autoemulsionante (F5.1) traz uma consistência mais firme e menos líquida; aumentar a concentração de OE de lavanda (F5.2) não

impactou negativamente a estabilidade da formulação, mascarou melhor o odor rançoso característico do OGO e deverá intensificar a ação cicatrizante da formulação; e aumentar a concentração do silicone (F5.3) trouxe uma sensação mais aveludada à formulação. Como nenhuma das concentrações avaliadas no teste 5 provocou a quebra da consistência do creme, estas foram consideradas a base para definir a formulação final (Quadro 5).

Quadro 5: Composição da formulação final

Componente	Concentração	Função
Água destilada	qsp	Veículo
Benzoato de sódio	0,5%	Conservante
EDTA	0,1%	Quelante
Extrato glicólico de Aloe Vera	2,5%	Umectante
Óleo vegetal de girassol ozonizado	10%	Emoliente, cicatrizante
Base emulsificante (Hostacerin® SAF)	5%	Emulsificante
Vitamina E	0,5%	Antioxidante
Triglicerídeos de ácidos cáprico e caprílico (Crodamol™ GTCC)	5%	Emoliente
Miristato de Isopropila (Kollicream® IPM)	5%	Emoliente
Dimethicone (Silicone DC 200/350 CS ®)	5%	Emoliente
Óleo essencial de lavanda	3%	Cicatrizante

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

4.3 Avaliação da formulação final

A avaliação das características organolépticas de uma formulação fornece parâmetros que permitem avaliar, de imediato, o estado da amostra em estudo. Neste trabalho, foram comparados aspecto, cor e odor de uma formulação recém-produzida (T_0) e após 72 horas ($T_{72\text{horas}}$), não sendo observadas nenhuma alteração significativa, mantendo-se estável macroscopicamente. A formulação final (Figura 9) apresentou um creme de fluido espesso e viscoso com aspecto homogêneo, opaco, sem separação de fases, sem formação de precipitado ou turvação, de coloração branco-creme e odor característico da mistura do OGO com o OE de lavanda.

Figura 9: Formulação final



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

O pH fisiológico da pele varia para cada região do corpo e conforme fatores como idade, alimentação, comorbidades, entre outros. É considerado um pH levemente ácido (entre 4,5 e 6,0), mantido por secreções que garantem a proteção da superfície cutânea contra agentes infecciosos. Quando produtos tópicos são usados de maneira inadequada, o pH da região em questão pode ser alterado, expondo-a a variados tipos de agressores e ampliando as chances de desencadear processos inflamatórios, ressecamento, aumento da oleosidade etc. e, no caso de indivíduos que já tenham alguma complicação (como o TE), pode haver piora significativa do quadro.

Dessa forma, é de extrema importância garantir que o pH de uma formulação tópica esteja adequado para a região cutânea no qual será aplicada. Como as escoriações do TE não se limitam a uma região específica, o ideal é que a formulação tenha um pH intermediário e assim possa ser empregada tanto nos membros e tronco quanto no rosto. A formulação final ficou dentro do valor esperado, com medições entre 5,65 e 5,67, tanto para T_0 quanto $T_{72\text{horas}}$, adequado para o pH cutâneo, reduzindo as chances de o produto trazer algum risco e impacto na pele sensível do paciente com TE, mostrando-se estável e segura para o uso proposto.

Os testes de estresse térmico e de centrifugação, como já mencionado, servem para avaliar, em curto espaço de tempo, possíveis instabilidades que a formulação possa sofrer antes de seguir para avaliações mais complexas como os Estudos de Estabilidade. Com a exposição da amostra a faixas de temperatura altas, é possível investigar, por exemplo, a degradação de componentes termolábeis da formulação, como o OE de lavanda.

A centrifugação produz estresse na amostra, simulando um aumento na força de gravidade que faz com que as partículas se movam no interior da amostra, antecipando possíveis instabilidades observadas na forma de precipitação, separação de fases e coalescência, entre outras. Como se pode observar na Figura 10, nenhuma

das temperaturas às quais a formulação foi exposta provocou mudanças macroscópicas; o mesmo se observa para o teste de centrifugação. O Quadro 6 resume os resultados coletados da formulação final.

Figura 10: Teste de estresse térmico e teste de centrifugação: comparação de T_0 com $T_{72 \text{ horas}}$ e F_{Final}



Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

Quadro 6: Avaliação da formulação final e comparação entre T_0 e $T_{72 \text{ horas}}$ após a produção

Parâmetro	Comparação $T_0 \times T_{72 \text{ horas}}$	Avaliação
Aspecto	sem alteração	creme de fluido espesso e viscoso com aspecto homogêneo, opaco, sem separação de fases e sem formação de precipitado
Cor	sem alteração	branco-creme
Odor	sem alteração	característico da mistura do OGO com o OE de lavanda
pH	sem alteração	$5,66 \pm 0,01$

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

5. CONCLUSÃO

Apesar dos avanços nas últimas décadas na compreensão e tratamento de transtornos mentais, o Transtorno de Escoriação (TE) permanece pouco estudado. Indivíduos com TE enfrentam dificuldade de receber tratamento adequado, principalmente pela inexistência de abordagem específica para essa doença.

A pele, como o maior órgão do corpo humano, está intrinsecamente ligada não somente a aspectos físicos, mas também psicossociais e emocionais. Variadas em aparência e profundidade, as feridas cutâneas em pessoas com TE representam um problema significativo devido à sua natureza repetitiva e ao risco iminente de

interromper o processo de cicatrização, que pode levar a lesões crônicas e inflamação persistente, culminando em maiores agravos à saúde.

O TE é um desafio tanto para os profissionais de saúde mental quanto para os dermatologistas, uma vez que seu tratamento requer uma ação multidisciplinar. Além da psicoterapia e possível uso de medicamentos psiquiátricos, as estratégias de cuidado devem considerar a necessidade de tratamento dermatológico específico, para promover a cicatrização eficaz das feridas, evitando recaídas do paciente.

Diante desse cenário complexo, este Trabalho de Conclusão de Curso conseguiu atingir seu objetivo ao completar a revisão do estado da arte das pesquisas sobre o TE e ao realizar o desenvolvimento bem-sucedido de um produto com todos os componentes e características desejadas e boa estabilidade físico-química. Destarte, este estudo contribuiu para uma abordagem mais abrangente do tratamento do TE e pode servir como base para futuras pesquisas no desenvolvimento de produtos para demais condições cutâneas de difícil cicatrização.

REFERÊNCIAS

ABAZARI, M. *et al.* Polysaccharide-based hydrogels containing herbal extracts for wound healing applications. **Carbohydrate Polymers**, v. 294, local. 119808, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.119808>.

ALMEIDA, B. V. B.; SANTOS, M. G.; TESCAROLLO, I. L. Nanotecnologia: revisão integrativa sobre uso de nanoemulgéis em cosmecêuticos. **Revista Ensaios Pioneiros**, v. 7, n. 1, 2023. DOI: <https://doi.org/10.24933/rep.v7i1.291>.

APA. American Psychiatric Association. **Transtorno de Escoriação (Skin-picking)**. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: <http://www.institutopebioetica.com.br/documentos/manual-diagnostico-e-estatistico-de-transtornos-mentais-dsm-5.pdf>. Acesso em: 10 out. 2023.

BASF. Kollicream IPM. [Online]. Disponível em: <https://farma.basf.com/kollicream-ipm>. Acesso em: 06 out. 2023.

BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; YUKIKO, E. **Formulário médico-farmacêutico**. 2. ed. São Paulo: Tecnopress, 2002.

BATISTUZZO, J. A. O.; ITAYA, M.; YUKIKO, E. **Formulações magistrais em dermatologia**. Parte Integrante do Formulário Médico-Farmacêutico. 5. ed. São Paulo: Atheneu, 2015.

BIOVITAL. **TACC (CRODAMOL GTCC)**. Literatura Científica. Disponível em: https://www.biovital.ind.br/files/ugd/0f92b7_08d862b03c1a4f84850cd1f7243b5379.pdf. Acesso em: 13 out. 2023.

BRANDÃO, A. Cosmetologia: beleza e saúde. Entrevistas com farmacêuticos cosmetologistas Eliane Brenner e Márcio Ferrari. **Pharmacia Brasileira**, n. 82, p. 17-27, 2011. Disponível em: https://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/132/017a027_cosmetologia.pdf. Acesso em: 12 out. 2023.

BOUYER, E. *et al.* Proteins, polysaccharides, and their complexes used as stabilizers for emulsions: alternatives to synthetic surfactants in the pharmaceutical field? **International Journal of Pharmaceutics**, v. 436, n. 1-2, p. 359-378, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2012.06.052>.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Gerência Geral de Cosméticos. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília, DF: Anvisa, 2004. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/cosmeticos/manuais-e-guias/guia-de-estabilidade-de-cosmeticos.pdf/view>. Acesso em: 10 out. 2023.

CAMPANATI, A. *et al.* Topical ozonated oil versus hyaluronic gel for the treatment of partial- to full-thickness second-degree burns: a prospective, comparative, single-blind, non-randomised, controlled clinical trial. **Burns**, v. 39, n. 6, p. 1178-1183, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.03.002>.

CHINI, L. T. *et al.* O uso do Aloe sp (babosa) em feridas agudas e crônicas: revisão integrativa. **Aquichan**, v. 17, n. 1, p. 7-17, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5294/aqui.2017.17.1.2>.

CLARIANT. Functional Chemicals Division. **Hostacerin SAF**. Laudo técnico, jan. 2003.

COGINOTTI, I. N. B.; REIS, A. H. Transtorno de Escoriação (Skin Picking): revisão de literatura. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, v. 12, n. 2, p. 64-72, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/1808-5687.20160012>.

CORRÊA, M. A. **Cosmetologia**: ciência e técnica. São Paulo: Medfarma, 2012.

COSTA, A. **Tratado internacional de cosmecêuticos**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2012.

COUTINHO, C. S. C.; SANTOS, E. P. Cremes e loções: visão geral. **Cosmetic & Toiletries**, Brasil, v. 26, p. 36-38, 2014.

DÍAZ, M. F. *et al.* Comparative study of ozonized olive oil and ozonized sunflower oil. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 2, p. 403-407, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0103-50532006000200026>.

FRYKBERG, R. G.; BANKS, J. Challenges in the treatment of chronic wounds. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 9, p. 560-582, 2015. DOI: <http://doi.org/10.1089/wound.2015.0635>.

GALEMBECK, F.; CSORDAS, Y. **Cosméticos**: a química da beleza. Rio de Janeiro: CCEAD, PUC, 2009. Disponível em: <https://fisiosale.com.br/assets/9no%C3%A7%C3%B5es-de-cosmetologia-2210.pdf>. Acesso em: 13 out. 2023.

GORAIN, B. *et al.* Advanced drug delivery systems containing herbal components for wound healing. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 617, loc.121617, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121617>.

GRANT, J. E. *et al.* Skin picking disorder: prevalence, correlates, and associations with quality of life in a large sample. **CNS Spectrums**, v. 21, n. 6, p. 491-497, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1092852918000871>.

GUERRA-BLANCO, P. *et al.* Ozonation degree of vegetable oils as the factor of their anti-inflammatory and wound-healing effectiveness. **Ozone: Science & Engineering**, v. 39, n. 5, p. 374-384, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/01919512.2017.1335185>.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **ICH Harmonised Tripartite Guideline**: Pharmaceutical Development Q8(R2), 4. ed., ago. 2009.

KAUSHAL, D.; UPADHYAYA, N. Review on ointment. **International Journal of Pharmaceutical Sciences & Medicine (IJPSM)**, v. 7, n. 10, p. 30-38, 2022. Disponível em: <https://ijpsm.com/Publish/Oct2022/V7I1003.pdf>. Acesso em: 12 out. 2023.

KAZEMI, M. *et al.* Deep skin wound healing potential of lavender essential oil and licorice extract in a nanoemulsion form: biochemical, histopathological and gene expression evidences. **Journal of Tissue Viability**, v. 29, n. 2, p. 116-124, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.03.004>.

KHAN, B. A. *et al.* Basics of pharmaceutical emulsions: a review. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 25, p. 2715-2725, 2011. Disponível em: <https://academicjournals.org/journal/AJPP/article-full-text-pdf/1DFCEB237386>. Acesso em: 4 ago. 2023.

KIM, H. S. *et al.* Therapeutic effects of topical application of ozone on acute cutaneous wound healing. **Journal of Korean Medical Science**, v. 24, n. 3, p. 368-374, 2009. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2009.24.3.368>.

LEITE, V. V. *et al.* Tratamento de feridas: efeitos in vitro de aplicações farmacoterapêuticas do óleo de girassol (*Helianthus annuus*). **Revista de Enfermagem Referência**, v. 6, n. 1, 2022. DOI: <https://doi.org/10.12707/RVI22026>.

LIM, Y. *et al.* Ozonated oils and cutaneous wound healing. **Current Pharmaceutical Design**, v. 25, n. 20, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.2174/1381612825666190702100504>.

MAPRIC. **SILICONE DC 200/350**. Disponível em: <http://sistema.boticamagistral.com.br/app/webroot/img/files/%C3%93leo%20de%20silicone.pdf>. Acesso em: 03 out. 2023.

MENDES, C. C. R. *et al.* Correlação entre os componentes químicos e propriedades terapêuticas dos óleos essenciais na diminuição de sintomas clínicos em cada sistema do corpo humano. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 5, n. 1, p. 741-760, 2022. DOI: <https://doi.org/10.34119/bjhrv5n1-063>.

MIASKOWSKA, M. *et al.* Bioactive *Lavandula angustifolia* essential oil-loaded nanoemulsion dressing for burn wound healing. In vitro and in vivo studies. **Biomaterials Advances**, v. 148, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioadv.2023.213362>.

MINETO, A. R. **A abordagem Quality by Design no desenvolvimento de produtos farmacêuticos**: conceitos, elementos e exemplos de aplicação. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2021. Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/238408>. Acesso em: 12 out. 2023.

MORI, H. M. *et al.* Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, p. 144, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1128-7>.

OLIVEIRA, E. C. B. **Os aspectos psicopatológicos e fenomenológicos do Transtorno de Escoriação**. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2018.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Informe Mundial sobre la Salud Mental**: transformar la salud mental para todos. 2022. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57878/9789275327715_spa.pdf?sequence=5. Acesso em: 10 out. 2023.

PAL, K. *et al.* Essential oil-loaded biopolymeric films for wound healing applications. In: PAL, K. *et al.* (Ed.). **Advances in biomedical polymers and composites**. Elsevier, 2023. p. 541-562. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-88524-9.00002-4>.

RAVIPATI, P. *et al.* Dermatillomania: strategies for developing protective biomaterials/cloth. **Pharmaceutics**, v. 13, n. 3, local. 341, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030341>.

SAEED, F. *et al.* Lavender essential oil: nutritional, compositional, and therapeutic insights. In: NAYIK, G. A.; ANSARI, M. J. (Ed.). **Essential oils**: extraction, characterization and applications. Elsevier, 2023. p. 85-101. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91740-7.00009-8>.

SERIO, F. *et al.* A new formulation based on ozonated sunflower seed oil: in vitro antibacterial and safety evaluation. **Ozone: Science & Engineering**, v. 39, n. 3, p. 139-147, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1080/01919512.2016.1272405>.

SILVA, F. V. F. *et al.* Desenvolvimento e controle de qualidade de um gel-creme antiacneico à base do óleo da *Copaífera officinalis* L. (copaíba). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, n. 30, loc. 974, 2019. DOI: <https://doi.org/10.25248/reas.e974.2019>.

SINGH, I.; PULIKKAL, A. K. Preparation, stability and biological activity of essential oil-based nano emulsions: a comprehensive review. **OpenNano**, v. 8, loc. 100066, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.onano.2022.100066>.

THAKUR, R.; SHARMA, A.; VERMA, P.; DEVI, A. A review on pharmaceutical emulsion. **Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development**, v. 11, n. 3, p. 168-172, 2023. Disponível em: <https://ajprd.com/index.php/journal/article/view/1181/1263>. Acesso em: 13 out. 2023.


TRAVAGLI, V. *et al.* Ozone and ozonated oils in skin diseases: a review. **Mediators of Inflammation**, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1155/2010/610418>.

VALACCHI, G. *et al.* Ozonated sesame oil enhances cutaneous wound healing in SKH1 mice. **Wound Repair and Regeneration**, v. 19, p. 107-115, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2010.00649.x>.

VALACCHI, G. *et al.* Ozonated oils as functional dermatological matrices: effects on the wound healing process using SKH1 mice. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 458, n. 1, p. 65-73, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2013.09.039>.



Aluno – Anaís da Silva Marques
01 de dezembro de 2023



Orientadora – Dra. Michele Georges Issa
01 de dezembro de 2023