

Desenvolvimento e estudo de estabilidade de Xampu Anti-caspa a base de Piritionato de Zinco 2%

Elton A. D. Lourenço¹, Magaly A. M. M. de Lyra^{2*}

¹Centro Universitário Maurício de Nassau (UNINASSAU) – Recife, PE-Brasil

²Faculdade Estácio do Recife (FIR) – Recife, PE - Brasil
*maglyra@yahoo.com.br

Resumo

Um dos xampus anticaspa mais utilizados, atualmente, possui como princípio ativo o Piritionato de Zinco (PTZ), pois, além de fungicida, apresenta atividade bactericida e algicida. Baseado nessas informações, este artigo teve como objetivo a obtenção de um xampu a base de PTZ à 2% e avaliação da sua estabilidade preliminar e acelerada. Foi obtida uma formulação a qual foi avaliada no teste de centrifugação, estabilidade preliminar e acelerada, as propriedades organolépticas e físico-químicas do produto final antes e após a incorporação do Piritionato de Zinco à 2%. Com base em todos os resultados obtidos, podemos concluir que a formulação desenvolvida, mostrou-se com uma boa estabilidade frente às condições as quais foi submetida.

Abstract

One of the most widely used anti-dandruff shampoos nowadays, Zinc Pyrithione (PTZ) as the active ingredient, because in addition of being fungicide, it also presents bactericide and algicide activities. Based on this information, this paper aims to obtain a shampoo base PTZ 2% and accelerate and preliminary assessment of its stability and accelerated. The formulations were obtained from three different compositions, which were evaluated in the centrifugation test, and preliminary accelerated stability, the organoleptic and physicochemical final product before and after the incorporation of Zinc Pyrithione 2%. Based on all the results, we can conclude that the formulation developed, showed up with a good stability in the conditions which it was submitted.

1. Introdução

Atualmente, existem, no mercado, diversos produtos de higiene pessoal com objetivos diferentes. Um produto destaque são os xampus, os quais possuem como finalidade a limpeza dos cabelos e do couro cabeludo mais além de servir como veículo de princípios ativos, podem ser acrescentados nas suas formulações alguns princípios ativos que tenham alguma ação terapêutica (Ferreira, 2008).

Em uma pesquisa realizada pela Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD) sobre o perfil nosológico das doenças dermatológicas no Brasil, baseado em mais de 57 mil consultas dermatológicas, foi demonstrado que um dos principais motivos de consulta foram as micoses superficiais (8,7%), tanto no setor público como no setor privado, e em todos os grupos etários avaliados. A causa mais frequente é o crescimento excessivo de um fungo comensal leveduriforme chamado *Pityrosporum* (Malassezia)

ovale, que está associado com a presença de caspa, atualmente uma das alterações mais comuns que acometem o couro cabeludo. Acredita-se que cerca de 50% da população adulta apresente este problema, que tem como característica a descamação excessiva, difusa e visível do couro cabeludo, com a presença de irritação e coceira local (SBD, 2006; Nemer, 2004).

Um dos produtos anticaspa mais utilizados, atualmente, possui como ingrediente ativo o piritionato de zinco (PTZ), pois, além de fungicida, apresenta atividades bactericida e algicida (Shih et al., 2004). Já em relação a sua toxicidade, o PTZ apresenta toxicidade inespecífica às células epidérmicas. Liga-se ao cabelo e as camadas externas da pele de maneira forte (França, 2006).

Qualquer produto, seja ele industrial ou manipulado, há uma necessidade de realizar testes preliminares de estabilidade e avaliação da qualidade do produto antes da liberação do controle de qualidade para o consumidor final. Estes testes são realizados para garantir basicamente a sua estabilidade até o fim do seu prazo de validade, ou seja, garantir que o produto realize de forma eficaz a sua ação para com a qual foi criado (Anvisa, 2012).

De acordo com Staub et al (2007), a exposição do produto à luz pode influenciar na estabilidade levando a modificações físico-químicas, tais como coloração ou descoloração do produto; além disso, a exposição inapropriada à luz pode originar produtos tóxicos de fotodegradação. Já a temperatura, pode afetar a estabilidade por meio do aumento da velocidade da reação, ocasionando alterações na atividade de componentes, viscosidade, aspecto, cor e odor do produto; em contrapartida, baixas temperaturas podem acelerar possíveis alterações físicas como turvação, precipitação e cristalização. A influência da temperatura pode ser reduzida pela correta seleção da forma de armazenamento, seja sob temperatura ambiente, refrigeração ou congelamento (Anvisa, 2012; Thompson, 2006).

Desta forma, os estudos de estabilidade visam contribuir para, orientar o desenvolvimento da formulação e escolha da embalagem adequada; fornecer subsídios para o aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e fornecer informações para a sua confirmação; auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físico-química e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (Thompson, 2006).

Diante do exposto, este artigo teve como objetivo a obtenção de um xampu a base de PTZ à 2% e avaliação da sua estabilidade preliminar e acelerada.

2. Material e Métodos

A formulação obtida teve como composição a descrita no Quadro 1, as quais foi avaliada quanto as propriedades organolépticas e físico-químicas do produto final antes e após a incorporação do princípio ativo, tendo como amostra de referência padrão/controle o xampu *Clear - L'Oréal*. Na formulação, foi utilizado o ativo PTZ do lote ALL 50341 fornecido pela Rishon Produtos Cosméticos, o qual foi incorporado na base de xampu suspensor em concentração de 2%. Todas as análises foram realizadas em triplicata e com tratamento estatístico.

Quadro 1 – Composição da formulação desenvolvida do xampu.

Base de Xampu	Componentes	%	Funções
C	Lauril éter sulfato	30	Agente tensoativo
	Alkalan k 90 (Dietalonamina de ácido graxo)	5	Agente Espessante
	Betaion (Betaina de coco)	2	Tensoativo anfótero
	Glicerina	10	Agente umectante
	Cloreto de sódio	0,4	Agente Espessante
	Novamit (metilisotiazolinona e fenoxietanol)	0,2	Agente Conservante
	EDTA	0,1	Agente quelante
	Ácido cítrico Ph 6,0 - 7,0	-	Agente regulador de pH
	Água qsp 100ml	qsp 100ml	Veículo

a. Teste de Centrifugação

Antes de iniciar os testes de estabilidade, as formulações foram submetidas ao teste de centrifugação utilizando a centrífuga de marca CentriBio modelo TDL80-2B, com rotação de 3.000 rpm por 30 minutos. No estudo foi verificado se as mesmas permaneceram estáveis ou se apresentaram algum sinal de instabilidade. As amostras que permaneceram estáveis à aplicação da força centrífuga foram acondicionadas, em triplicata, e submetidas aos estresses térmicos.

b. Estabilidade Preliminar

As amostras (base e formulações) foram levadas para a realização do ciclo gelo/degelo de acordo com o guia de estabilidade da Anvisa (2012), onde foram armazenadas em temperaturas alternadas de $45 \pm 2^{\circ}\text{C}$, e a $-5 \pm 2^{\circ}\text{C}$, em intervalos regulares de tempo de 24 horas durante 12 dias (6 ciclos).

c. Estabilidade Acelerada

As formulações foram levadas a condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes gerando a sua instabilidade. Esta fase teve como duração 45 dias onde, foram submetidas ao aquecimento em estufa Olidef® CZ, sob temperatura de $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$; a refrigeração em geladeira Consul®, modelo CRC28, sob temperatura de $5 \pm 2^{\circ}\text{C}$; e, por fim, a exposição à radiação luminosa (luz solar ambiental). A periodicidade de avaliação das amostras foi nos tempos zero, 24 horas e aos 7° , 15° , 30° e 45° dias.

2.4 Testes Organolépticas

Em relação ao aspecto visual, foi observado se a amostra em estudo manteve as mesmas características “macroscópicas” da amostra de referência padrão/controlado (*Clear – L'Oréal*) ou se ocorreram alterações do tipo separação de fases, turvação,

precipitação e outros. A análise da cor (colorimetria) e odor foram realizados por meio visual e através do olfato, respectivamente, comparando a cor com o tempo zero da amostra e o odor, em análise, com o odor do padrão de referência, armazenado nas mesmas condições.

2.5 Físico-Químicos

2.5.1 Determinação de pH

A determinação do pH das formulações foi executada em duas etapas. Na primeira, foi aferido o pH de todas as bases, ajustando quando necessário, e na segunda fase foi medido após a incorporação do princípio ativo. Todas as aferições foram realizadas em um Phmetro marca Gehaka e modelo PG1800, previamente calibrado.

2.5.2 Determinação de Viscosidade

Foram oferecidas medidas a resistência das amostras ao fluxo comparando com o padrão através da análise de viscosidade, utilizando o viscosímetro marca Quimis® e modelo Q868M21, spindell 3 e 4, rotação 10 rpm durante 2 minutos, podendo assim, determinar as suas curvas reológicas.

2.5.3 Densidade

A densidade relativa (d_r) das amostras foram calculadas utilizando um picnômetro, que se trata de um pequeno frasco de vidro construído cuidadosamente de forma que o volume do fluido que contenha seja invariável¹⁰. A densidade foi calculada através da seguinte equação¹¹:

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

Onde: d = densidade; M_0 = massa do picnômetro vazio, em gramas; M_1 = massa do picnômetro com a amostra, em gramas; V = volume da amostra em mL.

3. Resultados e Discussão

3.1 Teste de Centrifugação

A centrifugação, o estresse térmico e os ciclos de congelamento e descongelamento são ensaios realizados em condições extremas de armazenamento que podem fornecer indicações de instabilidade da formulação, mostrando a necessidade de alteração na sua composição (Isaac et al, 2008).

Na avaliação da base C isolada e com o princípio ativo incorporado e amostra controle, não foram evidenciadas a separação de fases em nenhuma das amostras submetidas ao teste de centrifugação.

As amostras dos grupos C foram analisadas nas etapas seguintes do estudo de

estabilidade, uma vez que, mantiveram-se visualmente estáveis no teste de centrifugação.

3.2 Estabilidade Preliminar

O teste de estabilidade preliminar, realizado em um curto intervalo de tempo, pode ser considerado um teste orientativo no desenvolvimento de produtos. Consiste em submeter a amostra a condições extremas de temperatura, objetivando acelerar processos de instabilidade, para auxiliar na triagem de formulações e não ser estimativo de vida útil do produto (Isaac et al., 2008).

No que diz respeito aos parâmetros organolépticos não houveram nenhuma alteração na coloração, homogeneidade e no odor das amostras submetidas às condições extremas de temperatura e ciclo de aquecimento e resfriamento, permanecendo, portanto, compatíveis com a amostra do tempo 0 e se mantendo, assim, estáveis visualmente. Essas avaliações da homogeneidade, cor e odor do produto acabado são de fundamental importância, pois é, possivelmente, um dos métodos mais simples para se determinar a qualidade de uma formulação de cosmético. Alterações na cor, odor e precipitação da preparação podem ser indicativas de alterações químicas, bem como contaminação microbiológica.

Em relação ao pH, as formulações do grupo C e o Controle tiveram pequenas variações no pH, exceto as formulações C1*, C2*, C3* que tiveram variações um pouco maior. Entretanto, todas as formulações do grupo C e o Controle permaneceram com o pH dentro da faixa (5,0 e 7,0) considerada adequada para formulações de xampu.

Sobre a viscosidade, sabemos que a mesma se define como a resistência que o produto oferece à deformação ou ao fluxo. A viscosidade depende das características físico-químicas e das condições de temperatura do material. Um xampu deve ter uma viscosidade adequada para que permaneça na mão antes de aplicado aos cabelos e, durante a aplicação, deverá diluir-se facilmente e espalhar-se rapidamente pelo couro cabeludo. Durante a pesquisa não foi encontrado valores de referência para viscosidade de xampu. Em relação a este quesito, na comparação entre a viscosidade inicial (Tempo 0) e a final (Tempo 12) das amostras, verificou-se que não tiveram uma mudança significativa nas suas viscosidades apesar de durante esse intervalo de tempo terem havido variações nos seus valores, continuando assim, com uma viscosidade ideal para o uso.

Com relação à densidade das amostras, foram verificadas que, durante todo o teste, ocorreram variações mínimas onde as amostras permaneceram estáveis em comparação ao tempo inicial com o final. Entretanto, é considerado de uma forma geral que a densidade ideal para xampus líquidos encontra-se entre 1,010 e 1,020g/ml. Deste modo, podemos perceber, de acordo com as tabelas 1, 2 e 3, as amostras do grupo C permaneceram durante todo o teste dentro desta especificação.

Tabela 1,2 e 3- Resultados do teste de estabilidade preliminar.

Plano dos Testes a Serem Realizados										
Estabilidade Preliminar										
TEMPO	TEMP.	C1			C1*			CONTROLE		
		Ph	VISCOS.	DENS.	Ph	VISCOS.	DENS.	Ph	VISCOS.	DENS.
T0	35 ± 2° C	6,85	5412,4	1,009	6,19	5462,9	1,016	6,28	11546	1,024
T1	5 ± 2° C	6,97	5712,8	1,01	6,19	5600,9	1,012	6,38	11500	1,027
T2	40 ± 2° C	7	5732,8	1,01	6,97	5888,9	1,01	6,18	12694	1,029
T3	5 ± 2° C	7,1	6021,1	1,015	6,98	4985,2	1,016	6,36	11662	1,025
T4	40 ± 2° C	6,96	6091,1	1,017	6,29	5111	1,015	6,35	11800	1,027
T5	5 ± 2° C	6,8	7033	1,019	6,4	5304	1,017	6,5	11801	1,026
T6	40 ± 2° C	6,91	7000	1,018	6,5	5488	1,016	6,52	11801	1,026
T7	5 ± 2° C	6,9	7022	1,018	6,4	5799	1,018	6,5	11843	1,028
T8	40 ± 2° C	6,8	6829	1,018	6,51	5985	1,017	6,5	11846	1,028
T9	5 ± 2° C	7	6322,1	1,017	6,55	5649,8	1,017	6,49	11900	1,028
T10	40 ± 2° C	6,9	6191	1,016	6,65	5555,7	1,017	6,46	12233	1,028
T11	5 ± 2° C	6,87	6149	1,017	6,8	4599	1,014	6,4	12346	1,028
T12	40 ± 2° C	7	5512,9	1,009	6,85	4583,9	1,015	6,39	12449	1,029

Plano dos Testes a Serem Realizados										
Estabilidade Preliminar										
TEMPO	TEMP.	C2			C2*			CONTROLE		
		Ph	VISCOS.	DENS.	Ph	VISCOS.	DENS.	Ph	VISCOS.	DENS.
T0	35 ± 2° C	6,85	5412,4	1,009	6,19	5462,9	1,016	6,28	11546	1,024
T1	5 ± 2° C	6,98	5711,9	1,01	6,19	5600,9	1,014	6,38	11500	1,027
T2	40 ± 2° C	7,1	5799,8	1,012	6,97	5858,5	1,01	6,18	12694	1,029
T3	5 ± 2° C	7,1	6221,1	1,015	6,98	4999,2	1,016	6,36	11662	1,025
T4	40 ± 2° C	6,95	6022,9	1,017	6,29	5100	1,015	6,35	11800	1,027
T5	5 ± 2° C	6,9	7022	1,018	6,4	5325	1,017	6,5	11801	1,026
T6	40 ± 2° C	6,99	6999,9	1,017	6,56	5480	1,017	6,52	11801	1,026
T7	5 ± 2° C	6,9	7019,9	1,018	6,4	5697	1,018	6,5	11843	1,028
T8	40 ± 2° C	6,89	6822	1,016	6,51	5999	1,018	6,5	11846	1,028
T9	5 ± 2° C	7	6322,1	1,017	6,59	5659,4	1,017	6,49	11900	1,028
T10	40 ± 2° C	6,9	6191	1,017	6,67	5555,7	1,017	6,46	12233	1,028
T11	5 ± 2° C	6,83	6142	1,017	6,8	4555,5	1,015	6,4	12346	1,028
T12	40 ± 2° C	7	5512,9	1,009	6,81	4583,1	1,01	6,39	12449	1,029

Plano dos Testes a Serem Realizados										
Estabilidade Preliminar										
TEMPO	TEMP.	C3			C3*			CONTROLE		
		Ph	VISCOS.	DENS.	Ph	VISCOS.	DENS.	Ph	VISCOS.	DENS.
T0	35 ± 2° C	6,85	5412,4	1,009	6,19	5462,9	1,016	6,28	11546	1,024
T1	5 ± 2° C	6,96	5711,8	1,01	6,18	5600,9	1,012	6,38	11500	1,027
T2	40 ± 2° C	6,9	5799,8	1,01	6,99	5866,9	1,013	6,18	12694	1,029
T3	5 ± 2° C	7,2	6021,1	1,015	6,98	4975,2	1,016	6,36	11662	1,025
T4	40 ± 2° C	6,95	6001,1	1,017	6,23	5100	1,015	6,35	11800	1,027
T5	5 ± 2° C	7	7022	1,018	6,4	5304	1,015	6,5	11801	1,026
T6	40 ± 2° C	6,91	7012	1,018	6,4	5480	1,017	6,52	11801	1,026
T7	5 ± 2° C	6,7	7022	1,018	6,4	5799	1,018	6,5	11843	1,028
T8	40 ± 2° C	6,9	6822	1,018	6,51	5999	1,018	6,5	11846	1,028
T9	5 ± 2° C	7	6322,1	1,017	6,55	5649,8	1,018	6,49	11900	1,028
T10	40 ± 2° C	6,8	6191	1,017	6,67	5555,7	1,017	6,46	12233	1,028
T11	5 ± 2° C	6,81	6142	1,017	6,8	4583	1,01	6,4	12346	1,028
T12	40 ± 2° C	7,1	5512,9	1,009	6,85	4583,9	1,01	6,39	12449	1,029

O estudo da estabilidade contribui para orientar o desenvolvimento da formulação e do material de acondicionamento; fornecer subsídios para aperfeiçoamento das formulações; estimar o prazo de validade e fornecer informações para sua confirmação; auxiliar no monitoramento da estabilidade organoléptica, físicoquímica e microbiológica, produzindo informações sobre a confiabilidade e segurança dos produtos (Isaac et al., 2008).

3.3 Estabilidade Acelerada

3.3.1 Características Organolépticas

Em relação aos parâmetros organolépticos, nenhuma das amostras apresentaram alterações de coloração e odor após serem submetidas às condições extremas de temperatura de aquecimento e resfriamento, permanecendo, portanto, estáveis visualmente, durante todo o período de análise.

3.3.2 Características físico-químicas

3.3.2.1 Determinação de pH

As amostras do grupo C e o Controle tiveram variações abaixo de 1 no pH onde, as bases (C1, C2 e C3) variaram de 6,85 a 6,97, amostra com ativo (C1*, C2* e C3*) variaram de 6,18 a 6,41 e a Controle de 6,27 a 6,38 (Figura 1); Mantendo-se um pH de ligeiramente ácido a próximo da neutralidade. Como podemos verificar, as formulações do grupo C e o Controle permaneceram com o pH estável dentro da faixa considerável adequada para formulações de xampu que devem permanecer entre 5,0 e 7,0, porém, devem ter pH preferencialmente ácido, compatível com o pH da pele. Para formulações capilares, deve-se estimar o fato de que o couro cabeludo quando na presença de caspa está sofrendo uma agressão física e, dessa forma, se o pH ideal não for respeitado, outros problemas, como irritabilidade acentuada, poderá causar desconforto ao paciente e dessa forma, ocasionar a não aceitação do produto.

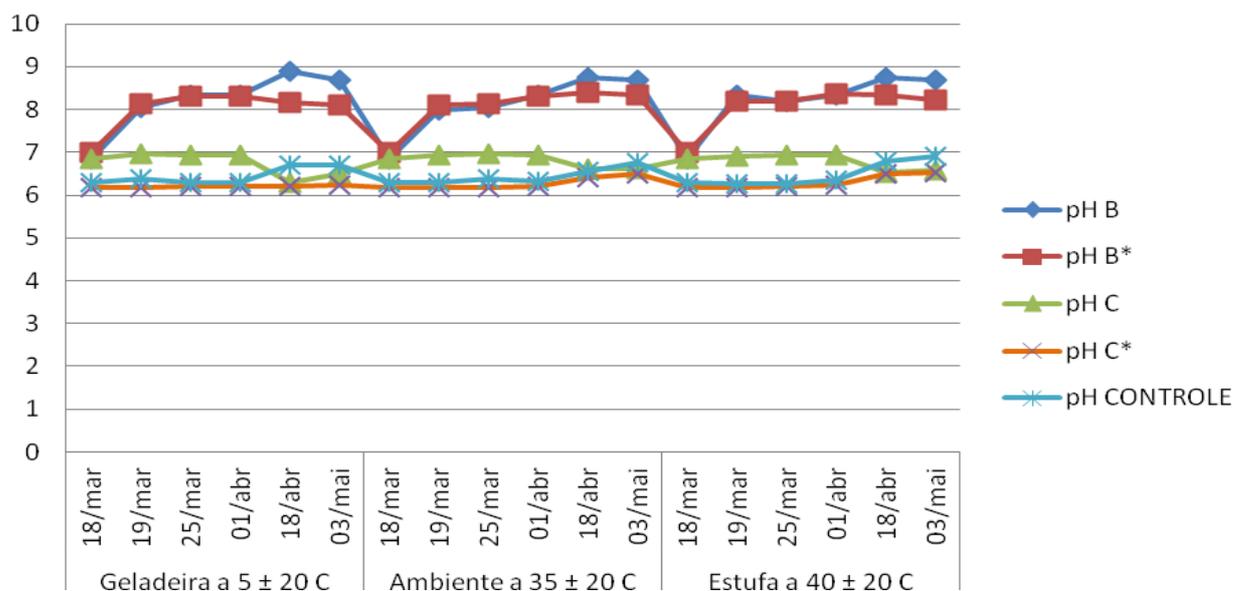


Figura 1 - Determinação do pH durante o teste de estabilidade acelerada.

3.3.2.2 Determinação de Viscosidade

Em relação a viscosidade de um fluido, a mesma pode ser descrita normalmente como sua resistência ao fluxo ou movimento. Em um xampu, usualmente, corrige-se o pH até a faixa estabelecida, depois se procede a correção da viscosidade, com a adição de cloreto de sódio. Baseado nessas informações, foram medidas a resistência das formulações ao fluxo (Figura 2).

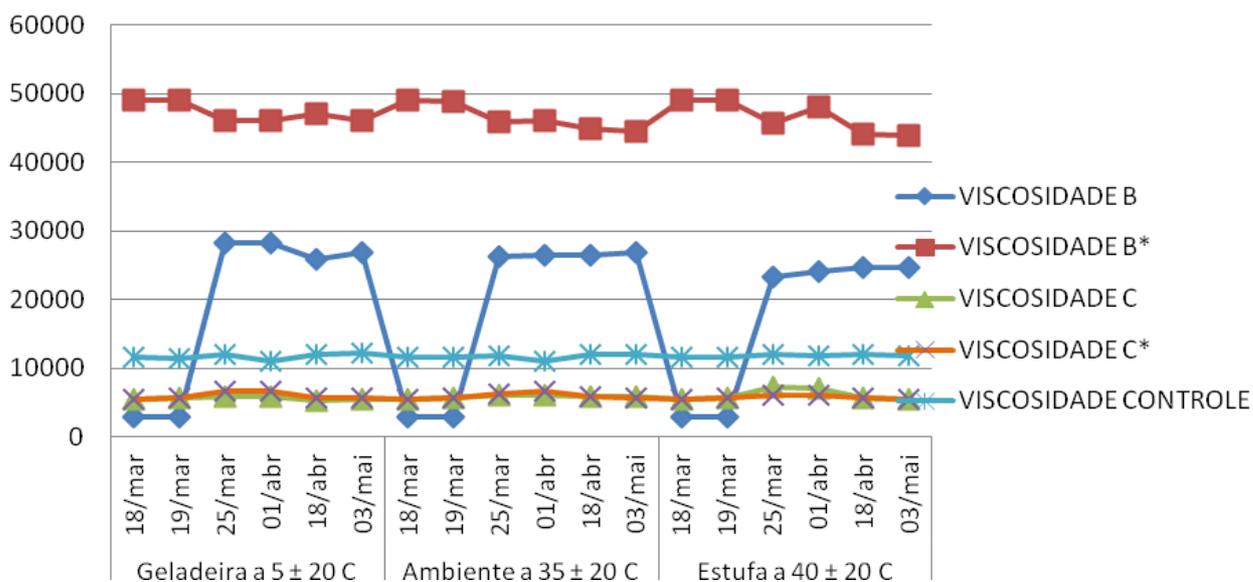


Figura 2 - Determinação da viscosidade durante o teste de estabilidade acelerada.

Nas formulações dos grupos C e Controle houveram variações no decorrer do teste nas três temperaturas, entretanto, permanecendo com uma viscosidade ideal para sua utilização. As bases (C1, C2 e C3) variaram de 5412,4 a 7231 cP ; amostra com ativo (C1*, C2* e C3*) variaram de 5462,9 a 6705,8 cP e por fim, o Controle variou de 11055 a 11980 cP.

As formulações do grupo C apresentaram na sua composição dois agentes que, além de terem papel de limpeza, tem a capacidade de sinergicamente contribuírem na viscosidade, que são o lauril éter sulfato de sódio tensoativo aniônico(em menor concentração em relação as outras formulações) e a cocoamidopropil betaína, que é um tensoativo anfótero utilizado com as finalidades de melhorar espuma, viscosidade da formulação, e a penteabilidade e condicionamento dos cabelos, diminui a irritação causada por agentes aniônicos e atua como um excelente agente de limpeza para peles oleosas, apresentando também, propriedades de diminuir a tensão superficial da água e dos outros líquidos, ou seja, diminuírem a força resultante de coesão entre as moléculas dos líquidos. Além deles, a glicerina é um excelente umectante que retém a água na pele, bem como na formulação impedindo assim a evaporação de água da fórmula. Já a dietanolamina de ácido graxo de coco contribuiu também para aumento da viscosidade já que atua como agente espessante, espumante e sobregordurante.

3.3.2.3 Densidade

Com a utilização de um picnômetro, foram obtidos os seguintes resultados, conforme a figura 3, do teste de estabilidade acelerada.

Foram evidenciadas que durante todo o teste, todas as formulações obtiveram pequenas variações onde, os valores do tempo final ficaram próximos ao inicial. A formulação C1, C2 e C3 variaram de 1,009 à 1,2; Amostra com ativo (C1*, C2* e C3*) variaram de 1,012 à 1,019 e por fim, a formulação Controle variou de 1,024 à 1,028. Todavia, é considerado de uma forma geral que a densidade ideal para xampus líquidos

encontre-se entre 1,010 e 1,020g/ml. Deste modo podemos perceber, que as formulações do grupo C permaneceram, durante todo o teste, dentro deste intervalo.

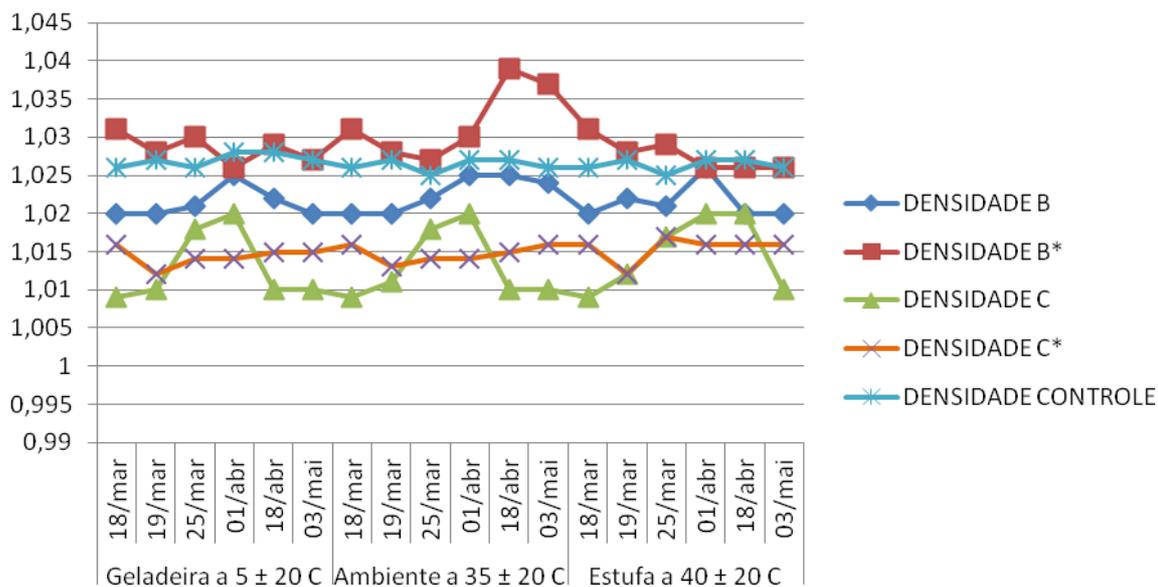


Figura 3 - Determinação da densidade durante o teste de estabilidade acelerada.

4. Conclusão

O estudo da estabilidade fornece indicações sobre o comportamento do produto, em determinado intervalo de tempo, frente a condições ambientais a que possa ser submetido, desde a fabricação até o término da validade.

Diante do exposto, evidenciamos que a formulação desenvolvida (Base C com o ativo PTZ à 2%), mostrou-se estável frente as condições as quais foi submetida, possibilitando o desenvolvimento de xampus anticaspa, dentro dos parâmetros de qualidade e com estabilidade.

Referências

Abihpec. Panorama do setor 2012. 2013. <http://www.abihpec.org.br/wp-content/uploads/2013/04/Panorama-do-setor-PORT-05Abr2013.pdf>.

Allen JR, L.V. Art. (1998) science and technology of pharmaceutical compounding. Washington, DC: AphA.

Ansel, H. C.; Popovich, N. G.; Allen Junior, L. V. (2007) Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistema de liberação de fármacos. 8. ed. Porto Alegre: Artmed.

Anvisa. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2012) Guia de estabilidade de produtos cosméticos. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2004. Disponível em Análise de cremes com hidroquinona. <http://www.anvisa.gov.br>

Aulton, M. E. (2005) Delineamento de formas farmacêuticas. 2ed. Porto Alegre: Artmed.

Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. (2008) Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2ª edição, Revista – Brasília : Anvisa.

Brasil. Farmacopeia Brasileira, volume 2 (2010) Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa.

Cunha, A. R.; Silva, R. S. & Chorilli, M. (2009) Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de formulações de xampu anticaspa acrescidas ou não de extratos aquosos de hipérico, funcho e gengibre. *Revista Brasileira de Farmácia*, v. 90, n. 3, p.190-195.

Ferreira A.O. (2008) Guia Prático da Farmácia Magistral. 3. ed. São Paulo: Pharmabooks, v.1.

Fonseca, A.; Prista, L. N. (1993) Manual de terapêutica dermatológica e cosmetologia. São Paulo: ROCA.

França, F. F. A. C. Preparações para a pele membranas mucosas. Andrejus korolkovas: dicionário terapêutico Guanabara 2006/2007. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2006b. Cap. 19.

Lima, G.C.G.; Comarella, L. Sugestão de desenvolvimento de formulações de xampu - sabonete auxiliar no tratamento da dermatite seborréica. *Revista Uniandrade*. v.13, n.2, p.171, Paraná, 2012.

Nemer MLA. Dermatite seborréica. *In: Kede, MPV & Sabatovich O. (Ed.). Dermatologia estética*. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 131-147.

SBD-Sociedade Brasileira de Dermatologia. Perfil nosológico das consultas dermatológicas no Brasil. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, v. 81, n. 6, p. 549-558, 2006.

Shih, Y.; Zen, J.; Kumar, A. S.; Chen, P. (2004) *Flow injection analysis of zinc pyrithione in hair care products on a cobalt phthalocyanine modified screen-printed carbon electrode*. *Talanta*, v. 62, n. 5, p. 912-917.

Silva, J. G. F.; Lyra, M. A. M. (2001) Avaliação comparativa da estabilidade de bases emulsionadas manipuladas em farmácia e indústria. UNINASSAU, Recife.

Souza, VM, Antunes Junior, D. (2009) Ativos Dermatológicos. São Paulo: Pharmabooks.

Staub et al. (2007) Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade *in vitro*. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. vol. 43, n. 2, abr./jun.

Thompson, Judith E. (2006) A prática farmacêutica na manipulação de medicamentos. Porto Alegre: Artmed.