

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

MICHAEL JACKSON FERREIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E TESTES *IN VITRO* E *IN VIVO* DE UM
HIDRATANTE E FOTOPROTETOR A BASE DE ÓLEO DE AMÊNDOAS DE
Attalea speciosa (BABAÇU) PARA XEROSE CUTÂNEA EM PACIENTES COM
HANSENÍASE**

SÃO LUÍS

2019

MICHAEL JACKSON FERREIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E TESTES *IN VITRO* E *IN VIVO* DE UM
HIDRATANTE E FOTOPROTETOR A BASE DE ÓLEO DE AMÊNDOAS DE
Attalea speciosa (BABAÇU) PARA XEROSE CUTÂNEA EM PACIENTES COM
HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente como requisito para obtenção do Título Mestre em Saúde e Ambiente pela Universidade Federal do Maranhão.

Orientador: Profa. Dra. Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves

Coorientadora: Profa. Dra. Maria Célia Pires Costa

SÃO LUÍS

2019

Silva, Michael Jackson Ferreira da.

Desenvolvimento e testes in vitro e in vivo de um hidratante e fotoprotetor a base de óleo de amêndoas de *Attalea speciosa* babaçu para xerose cutânea em pacientes com hanseníase / Michael Jackson Ferreira da Silva. - 2019.

99 f.

Coorientador(a): Maria Célia Pires Costa.

Orientador(a): Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente/ccbs, Universidade Federal do Maranhão, São Luís, 2019.

1. Babaçu. 2. Hanseníase. 3. Hidratante. 4. Xerose cutânea. I. Costa, Maria Célia Pires. II. Gonçalves, Eloisa da Graça do Rosário. III. Título.

MICHAEL JACKSON FERREIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO E TESTES *IN VITRO* E *IN VIVO* DE UM
HIDRATANTE E FOTOPROTETOR A BASE DE ÓLEO DE AMÊNDOAS DE
Attalea speciosa (BABAÇU) PARA XEROSE CUTÂNEA EM PACIENTES COM
HANSENÍASE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente como requisito para obtenção do Título Mestre em Saúde e Ambiente pela Universidade Federal do Maranhão.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Profa. Dra. Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves – UFMA (Orientadora)

Profa. Dra. Angela Maria Correa Mouzinho Santos – IFMA (Banca Examinadora)

Profa. Dra. Luíza Helena Araújo do Carmo - UFMA (Banca Examinadora)

Prof. Dr. Antonio Rafael da Silva – UFMA (Banca Examinadora)

SÃO LUÍS

2019

Dedico primeiramente a Deus, e principalmente a minha família, minha base e meu apoio para ser o que sou, como pessoa.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar meus agradecimentos vão ao meu Deus, por sua proteção, saúde e o dom da inteligência e da perseverança, no qual me concedes todos os dias e que são fundamentais para eu sempre atingir meus objetivos.

À minha mãe, Neusa do Nascimento Ferreira, meu pai, Bernardo Carvalho da Silva, meus irmãos, Nuno Ricardo Ferreira da Silva e Andressa Maria Ferreira da Silva, que são a base da minha vida, bem como, meus maiores apoiadores dessa minha jornada que resolvi trilhar.

Ao Programa de Mestrado em Saúde e Ambiente em nome da Profa. Dra. Denise Fernandes Coutinho Moraes.

À minha orientadora Profa. Dra. Eloisa da Graça do Rosário Gonçalves, por ter me aceitado como orientando, bem como sua tranquilidade.

À minha coorientadora Profa. Dra. Maria Célia Pires Costa, que tenho como mãe científica, um exemplo de pesquisadora, uma mente sempre pensante e no qual, tento me espelhar.

À Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em nome da Profa. Dra. Elizabete Pereira dos Santos (Profa. Bete) e ao Profa. Dr. Eduardo Ricci Júnior, responsáveis pelo Laboratório de Desenvolvimento Galênico (LADEG).

Ao Núcleo de Biocombustíveis, Catálise e Ambiental (NCCA), em nome da Profa. Dra. Cáritas de Jesus Silva Mendonça e a Profa. Dra. Angela Mouzinho.

Ao laboratório de Macromoléculas e Produtos Naturais (UEMA), em nome da Profa. Dra. Maria Célia Pires Costa.

À Universidade Federal do Maranhão, em nome do Prof. Dr. Antonio Rafael da Silva, pela casa de apoio, no qual fiquei hospedado durante minha estadia em Buriticupu-MA.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pelo apoio financeiro na compra de equipamentos, de grande utilidade para o desenvolvimento desse projeto.

“Cada descoberta nova da ciência é uma porta nova pela qual encontro mais uma vez Deus, o autor dela.”

(Albert Einstein 1879 – 1955)

RESUMO

A xerose cutânea (XC) é uma alteração do estrato córneo (EC) caracterizada pela redução da proliferação e diferenciação de queratinócitos, teor lipídico, hidratação, pH e produção de sebo. Evidências sugerem que a composição e a quantidade de lipídios do EC de pacientes com hanseníase são diferentes daqueles de indivíduos saudáveis. Vários produtos derivados de vegetais têm sido estudados como candidatos a hidratantes, com destaque para óleo de amêndoas de coco babaçu (*Attalea speciosa*) uma das mais importantes representantes das palmeiras brasileiras. Recentemente, óleos artesanais de babaçu, oriundos do Maranhão, foram utilizados como emoliente para a produção de emulsões cosméticas, com atividade hidratante. Dessa forma desenvolveu-se uma formulação gel-creme usando óleo do coco babaçu como ativo emoliente e oclusivo na redução da xerose cutânea em portadores de hanseníase no estado do Maranhão. Analisou-se a físico-química e cromatográfica por Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massa (CG-EM) da amostra de óleo de babaçu. Desenvolvimento e controle de qualidade da formulação. Seleção dos voluntários tratados ou em tratamento para hanseníase de 2015 a 2018 em Buriticupu – MA. Os testes clínicos foram realizados em dois ciclos de 15 dias: primeiro com a formulação gel-creme com óleo de babaçu (tratamento A) e o segundo, com a formulação gel-creme sem óleo de babaçu (tratamento B). Em ambos os ciclos foi incluída uma área controle (não tratada). As avaliações biométricas foram realizadas nos dias (D0; D7 e D15), para efeito comparativo dos resultados. As avaliações biofísicas foram realizadas com aparelho Corneometer® e Skin-pHmeter®. Os resultados das análises físico-químicas do óleo do coco babaçu não-artesanal e não filtrado (OBNA_nF) mostraram índices de acidez reduzido, saponificação e densidade aumentados, e refração dentro do preconizado pelas normas nacional e internacional. A transesterificação da amostra de OBNA_nF analisadas por CG-EM demonstrou a predominância do ácido láurico, seguido do ácido mirístico. O tratamento A mostrou a melhor capacidade hidratante ($29,4 \pm 0,6$), quando comparado ao tratamento B ($25,1 \pm 0,1$) e controle ($25,4 \pm 0,9$), na primeira semana (D7). Na semana D15, o tratamento A ($29,07 \pm 0,7$), também mostrou a melhor capacidade de hidratação, em comparação ao tratamento B ($26,5 \pm 1$) e controle ($23,3 \pm 0,1$). Os resultados das semanas D7 e D15 apresentaram significância estatística ($p = 0,0140$). A formulação gel-creme não alterou significativamente ($p > 0,05$) o pH da pele xerótica dos voluntários, tratamento A ($11,6 \pm 0,1$), tratamento B

($8,8 \pm 0,2$) e controle ($11,4 \pm 0,2$) na semana D7, quando comparado com a semana D15, tratamento A ($11,0 \pm 0,4$), tratamento B ($11,6 \pm 0,1$) e controle ($11,4 \pm 0,2$). Portanto, os resultados das avaliações clínicas mostram a eficácia e boa tolerabilidade da formulação na hidratação da pele xerótica. A avaliação biofísica da formulação gel – creme comprovou a melhora significativa da umidade da pele.

Palavras-chave: Babaçu. Xerose cutânea. Hanseníase. Hidratante.

ABSTRACT

Cutaneous xerosis (CX) is a change in the stratum corneum (SC) characterized by reduced proliferation and differentiation of keratinocytes, lipid content, hydration, pH and sebum production. Evidence suggests that the composition and amount of SC lipids from leprosy patients are different from those of healthy individuals. Several products derived from vegetables have been studied as candidates for moisturizers, with emphasis on babassu coconut almond oil (*Attalea speciosa*), one of the most important representatives of Brazilian palm trees. In this way a cream-gel formulation was developed using babassu coconut oil as an emollient and occlusive active in the reduction of CX in leprosy patients in the state of Maranhão. . The physicochemistry and chromatography were analyzed by Gas Chromatography Coupled to Mass Spectrometry (GC-MS) of the babassu oil sample. Development and quality control of the formulation. Selection of volunteers treated or being treated for leprosy from 2015 to 2018 in Buriticupu – MA. The clinical trials were performed in two 15-day cycles: first with the cream-gel formulation with babassu oil (treatment A) and the second with the gel-cream formulation without babassu oil (treatment B). A control (untreated) area was included in both cycles. Biometric evaluations were performed on days (D0, D7 and D15) for the comparative effect of the results. Biophysical evaluations were performed using Corneometer® and SkinpHmeter®. The results of the physico-chemical analysis of unmanufactured and unfiltered babassu coconut oil (OBNA_nF) showed reduced acidity, saponification and density indices, and refraction within the national and international standards. Transesterification of the OBNA_nF sample analyzed by GC-MS demonstrated the predominance of lauric acid, followed by myristic acid. Treatment A showed the best moisturizing capacity (29.4 ± 0.6) when compared to treatment B (25.1 ± 0.1) and control (25.4 ± 0.9), in the first week (D7). At week D15, treatment A (29.07 ± 0.7) also showed the best hydration capacity, compared to treatment B (26.5 ± 1) and control (23.3 ± 0.1). The results of weeks D7 and D15 presented statistical significance ($p = 0.0140$). The cream-gel formulation did not significantly alter the pH of the volunteers' xerotic skin, treatment A (11.6 ± 0.1), treatment B (8.8 ± 0.2) and control ($11, 4 \pm 0.2$) at week D7 when compared to week D15, treatment A (11.0 ± 0.4), treatment B (11.6 ± 0.1) and control (11.4 ± 0.2). Therefore, the results of the clinical evaluations show the efficacy and good tolerability

of the formulation in the hydration of the xerotic skin. The biophysical evaluation of the cream-gel formulation showed a significant improvement in the skin moisture.

Keywords: Babassu. Cutaneous xerosis. Leprosy. Moisturizing.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

A/O/A: Água, Óleo, Água	OMS: Organização Mundial de Saúde
A/O: Água em Óleo	PB: Paucibacilar
ABIHPEC: Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos	PQT: Poliquimioterapia
AGL: Ácidos Graxos Livres	RDC: Resolução da Diretoria Colegiada
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária	sPLA2: Fosfolipase A2 Secretora
BB: Borderline Boderlaine ou Dimorfa	TA: Temperatura de Ambiente
BL: Borderline Lepromatoso	TE: Temperatura de Estufa
BT: Borderline Tuberculóide	TEWL: Transepidermal Water Loss
CD: Corneodesmossomas	TG: Temperatura de Geladeira
CER: Ceramida	TT: Tuberculoide
CG-EM: Cromatografia Gasosa Acoplada à Espectrometria de Massas	XC: Xerose Cutânea
DA: Dermatite Atópica	
EC: Estrato Córneo	
FPS: Fator de Proteção Solar	
LL ou VV: Lepromatosa ou Virchowiana	
MB: Multibacilar	
MS: Ministério da Saúde	
NEMTPA: Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-Amazônia	
NHE1: Co-Transportador Sódio/Próton Tipo1	
NMF: Natural Moisturizing Factor	
O/A/O: Óleo, Água, Óleo	
O/A: Óleo em Água	
OBNA_nF: Óleo De Coco Babaçu Não-Artesanal e Não Filtrado	

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas da pele. Epidermis: epiderme; Dermis: derme; Subcutaneous fat: gordura subcutânea; Hair shaft: fio de cabelo; Sebum: sebo; Sweat pore: poro sudoríparo; Sebaceous gland: glândula sebácea; Arrector pili muscle: músculo eretor do pêlo; Eccrine sweat gland: glândula sudorípara; Hair bulb (root): bulbo capilar.	26
Figura 2 - Esquema mostrando o estrato córneo (stratum corneum) sobre a camada epidérmica (epidermis) e a quantidade de água (water) nessas estruturas.....	27
Figura 3 - Princípio de funcionamento do Corneometer®.....	32
Figura 4 - Mecanismo das anormalidades adquiridas com o aumento do pH do estrato córneo (EC) que ativam as calicreínas (KLKs). NHE1 - proteína co-transportadora, sódio/próton, tipo 1); KLKs - calicreínas; sPLA2 - fosfolipase A2 secretora; PAR2 – receptor tipo 2 ativado por protease.	33
Figura 5 - Eléctrodo constituinte do pH-meter®.....	34
Figura 6 - Distribuição global de novos casos de hanseníase em 2015.....	37
Figura 7 - Classificação da hanseníase.	39
Figura 8 - Palmeira do babaçu (<i>Attalea speciosa</i>) em Penalva - MA.....	43
Figura 9 - Corte transversal do fruto da palmeira do babaçu (<i>Attalea speciosa</i>). Componentes: a - epicarpo, b - mesocarpo, c - endocarpo, d - amêndoa.....	44
Figura 10 - Localização de região de coleta do óleo de coco babaçu (<i>Attalea speciosa</i>) no estado do Maranhão (Brasil): região da Baixada Maranhense, município de Penalva (PEN). 50	
Figura 11 - Localização de região do estudo clínico no estado do Maranhão (Brasil): região da Pré-Amazônia, município de Buriticupu.	56
Figura 12 - Análise não invasiva utilizando método da biometria cutânea, equipamento Derma Unit SSC 3® para a de leitura da hidratação e pH cutâneo.	59
Figura 13 - Equipamento Derma Unit SSC 3® para a de leitura da hidratação e pH cutâneo. 59	
Figura 14 - Cromatograma dos ésteres metílicos de OBNAF.....	62
Figura 15 - Formulações gel-creme de óleo de coco babaçu, com alteração de cor na formulação II.	64
Figura 16 - Formulações gel-creme de óleo de coco babaçu em triplicata, após 15 min de centrifugação a 3.000 rpm.	66
Figura 17 - Microscopia da formulação gel-creme de óleo de coco babaçu (GCOB) nas condições: TA – temperatura ambiente: sete dias (7), quinze dias (15) e trinta dias (30); TG -	

temperatura de geladeira: sete dias (7), quinze dias (15) e trinta dias (30); TE – temperatura de estufa: sete dias (7), quinze dias (15) e trinta dias (30). (Objetiva de 40x).	67
Figura 18 - Formulações gel-creme de óleo de coco babaçu, de cor amarelo-claro.	68
Figura 19 - pH das formulações nas mais diferentes temperaturas (TA, TG e TE) estudado em 30 dias. Os dados representam média $\pm$ DP. O resultado não mostrou diferença estatística ($p = 0,3189$), usando ANOVA e Tukey ($p < 0,05$).	71
Figura 20 - Viscosidade da formulação nas condições de temperaturas (TA, TG e TE) estudada em 30 dias. Os dados representam média $\pm$ DP. Os resultados mostram as viscosidades iguais em todas as condições de temperaturas, e que não houve diferença estatística ($p > 0,999$), usou-se ANOVA ($p < 0,05$).	72
Figura 21 - Fator de Proteção Solar (FPS) da formulação TA no tempo T0 e T30 dias. Os dados representam média $\pm$ DP. Os resultados mostram que não ocorreu diferença significativa no FPS da formulação entre os tempos de T0 e T30 dias ($p = 0,8821$). Aplicou-se ANOVA ($p < 0,05$).	74
Figura 22 - Fator de oclusão (F) da formulação gel – creme de óleo de babaçu em 48h de análise. Os dados representam média $\pm$ DP. Os resultados mostram que não ocorreu diferença significativa na oclusão formulação entre os tempos (6h, 24h e 48h) ($p = 0,1249$). Aplicou-se ANOVA ($p < 0,05$).	76
Figura 23 - Tratamento para redução da xerose cutânea em pacientes hansenianos. Avaliação quantitativa do pH da pele dos grupos controle, tratamento A e tratamento B tratados com uma formulação gel-creme hidratante e fotoprotetora (1 g/dia) por 15 dias. Os dados estão representados através de média $\pm$ DP; ($n = 20$). O resultado mostra que não houve diferença estatística ($p = 0,6310$). Aplicou-se ANOVA ($p < 0,05$).	80
Figura 24 - Tratamento para redução da xerose cutânea em pacientes hansenianos. Avaliação quantitativa da hidratação cutânea dos grupos controle, tratamento A e tratamento B tratados com uma formulação gel-creme hidratante e fotoprotetora (1 g/dia) por 15 dias. Os dados estão representados através de média $\pm$ DP; ($n = 20$). Os resultados mostraram diferença estatística entre tratamento A e controle (** $p = 0,0438$) e tratamento A e tratamento B (* $p = 0,0179$). Aplicou –se ANOVA ($p < 0,05$), seguido do teste de Tukey.	82

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Constituintes do Fator Natural de Hidratação ou Natural Moisturizing Factor (NMF) ou fator natural de hidratação.	28
Tabela 2 - Emulsão hidratante e fotoprotetora base de óleo de coco babaçu.....	52
Tabela 3 - Relação entre intensidade da radiação e o efeito eritematogênico em cada comprimento de onda.....	55
Tabela 4 - Características físico-químicas do óleo de coco babaçu prensado não filtrado (OBNA _{NF}) em Penalva-MA em comparação ao padrão de qualidade Codex Alimentarius e RDC Nº 270.....	60
Tabela 5 - Composição de ácidos graxos de amostras de óleo de coco babaçu não e não filtrado (OBNA _{NF}) obtido na Associação Quilombola das Quebradeiras de Coco Babaçu (Coperquilombola) na cidade de Penalva – MA.	63
Tabela 6 - Cor da formulação nas condições de temperatura: ambiente (TA), a frio (TG) e a quente (TE), nos tempos 24h (T0), 7 dias (T7), 15 dias (T15) e 30 dias (T30).	68
Tabela 7 - Odor da formulação nas condições de temperatura: ambiente (TA), a frio (TG) e a quente (TE), nos tempos 24h (T0), 7 dias (T7), 15 dias (T15) e 30 dias (T30).	69
Tabela 8 - Aspecto da formulação nas condições de temperatura: ambiente (TA), a frio (TG) e a quente (TE), nos tempos 24h (T0), 7 dias (T7), 15 dias (T15) e 30 dias (T30).....	69
Tabela 9 - Valores de pH da emulsão óleo de coco babaçu obtidas e armazenadas sob condições (ambiente (TA); geladeira (TG) e estufa (TE) e períodos de tempo diversos (T0 (24h após o preparo), T7, T15 e T30).	70
Tabela 10 - Resultado da verificação do fator de proteção solar (FPS) no Simulador de Proteção Solar Basf.....	73
Tabela 11 - Valores de FPS <i>in vitro</i> obtidos por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração (Labsphere®).	74
Tabela 12 - Fator de oclusão (F) da formulação gel – creme de óleo de babaçu (FGCOB) em 48h de análise (média ± DP).	75
Tabela 13 - Características sociodemográficas dos pacientes com xerose cutânea (N = 20). Buriticupu - MA, 2018.....	78
Tabela 14 - Resultados do pH cutâneo em 15 dias de tratamento com grupo controle, tratamento A e tratamento B. Valores representando média ± DP.....	79
Tabela 15 - Resultados da hidratação cutâneo em 15 dias de tratamento com grupo controle, tratamento A e tratamento B. Valores representando média ± DP.....	82

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1 - Fórmula para o cálculo do fator de oclusão (F).	54
Equação 2 - Cálculo do FPS <i>in vitro</i> por espectrofotometria por absorbância no UV.....	55

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	JUSTIFICATIVA	22
3	HIPÓTESE	24
4	REVISÃO DA LITERATURA	25
4.1	PELE	25
4.2	AVALIAÇÃO BIOFÍSICA NÃO INVASIVA DA PELE.....	29
4.2.1	Hidratação Cutânea.....	30
4.2.2	pH Cutâneo.....	32
4.3	HANSENÍASE.....	34
4.3.1	História da doença	34
4.3.2	Epidemiologia da hanseníase	36
4.3.3	Classificação das formas clínicas	38
4.4	XEROSE CUTÂNEA	40
4.5	ÓLÉOS VEGETAIS: Babaçu (<i>Attalea speciosa</i>)	42
4.6	FORMULAÇÕES COSMÉTICAS.....	45
4.6.1	Desenvolvimento de formulações cosméticas: emulsões	47
5	OBJETIVOS.....	49
5.1	Geral.....	49
5.2	Específicos	49
6	MATERIAL E MÉTODOS	50
6.1	Materiais.....	50
6.2	Métodos para a caracterização físico-química do óleo de coco babaçu	50
6.3	Preparação dos estéres metílicos de ácidos graxos a partir do óleo de coco babaçu. 51	
6.4	Análise cromatográfica do óleo de coco babaçu não-artesanal.....	51
6.5	Preparo da emulsão hidratante e fotoprotetora.....	51
6.6	Caracterização da formulação: estudo de estabilidade preliminar	52
6.6.1	Análise macroscópica da formulação	52
6.6.2	Testes de centrifugação.....	53
6.6.3	Ensaio de estabilidade acelerada.....	53
6.6.4	Determinação do pH	53
6.6.5	Viscosidade	53
6.6.6	Avaliação da homogeneidade dos glóbulos por microscopia	54
6.6.7	Avaliação das propriedades oclusivas	54

6.7	Determinação <i>in vitro</i> do Fator de Proteção Solar (FPS)	54
6.7.1	Determinação do FPS <i>in vitro</i> da formulação gel-creme por absorbância no UV	54
6.7.2	Determinação do FPS <i>in vitro</i> da formulação gel-creme por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração Labsphere®	55
6.8	Ensaio clínico de biometria cutânea	56
6.8.1	Local, População do Estudo	56
6.8.2	Ensaio Clínico <i>in vivo</i>	57
6.8.3	Crterios de incluso	57
6.8.4	Crterios de excluso	58
6.8.5	Riscos e Benefcios	58
6.8.6	Avaliao da ao hidratante e do pH cutneo	58
6.9	Anlise estatstica	59
7	RESULTADOS E DISCUSSO	59
7.1	Caracterizao fsico-qumica do leo de coco baba	59
7.2	Estudo cromatogrfico do leo de coco baba transesterificado em metanol	61
7.3	Desenvolvimento da formulao gel-creme hidratante e fotoprotetor de leo de coco baba	63
7.4	Centrifugao	65
7.5	Avaliao da homogeneidade dos glbulos por microscopia	66
7.6	Avaliao das Caractersticas Sensoriais	67
7.7	Determinao do pH	70
7.8	Viscosidade	71
7.9	Determinao do FPS <i>in vitro</i>	73
7.9.1	Determinao do FPS <i>in vitro</i> da formulao gel-creme por espectrofotometria por transmitncia com esfera de integrao Labsphere®	73
7.10	Determinao do efeito oclusivo da formulao gel-creme de leo de coco baba	75
7.11	Estudo Clnico de Abordagem da Xerose	77
7.11.1	pH da pele	79
7.11.2	Hidratao da pele	81
8	CONCLUSO	83
	REFERNCIAS	85

1 INTRODUÇÃO

A xerose cutânea (XC) é uma alteração do estrato córneo caracterizada por diminuição da proliferação e diferenciação de queratinócitos, teor lipídico, hidratação, pH e produção de sebo (BORALEVI et al. 2017). Para Kalaaji e Wallo (2014), a xerose é uma condição cutânea comum, que ocorre mais frequentemente no inverno e em locais com baixa umidade relativa, resultando em perda da umidade, quebra e descamação da pele. Não é necessariamente uma indicação de dermatopatia, tendo em vista que pode ser também devida a fatores ambientais predisponentes ou outras circunstâncias, tais como lavagem excessiva com água. Não há um consenso ou definição unânime para esta condição. Contudo, que a característica básica desta entidade é a presença de pele áspera e escamosa que tenha perdido suas propriedades mecânicas normais. A pele se torna desidratada quando o estrato córneo é incapaz de reter água e perde umidade

O estrato córneo (EC), é a camada superficial da pele que está em contato direto com o ambiente externo, consiste de corneócitos ricos em proteínas e lipídios dispersos entre estes. As principais funções do EC incluem a manutenção da homeostase da permeabilidade da função de barreira, hidratação e integridade (evitar a descamação), onde todos desempenham papéis importantes na função cutânea (SONG et al. 2009). A pele se torna desidratada quando o estrato córneo é incapaz de reter água e perde umidade mais rápido do que é repostado (BARCO; GIMÉNEZ-ARNAU, 2008).

Muitos estudos têm abordado a importância dos lipídios do estrato córneo não só pela sua função de barreira ou capacidade de retenção de água, mas em seu papel na coesão-descamação dos queratinócitos. Diversas evidências sugerem que a composição e a quantidade de lipídios do estrato córneo de pacientes com hanseníase são diferentes daqueles de indivíduos com pele saudáveis (SONG et al. 2009, BORALEVI et al. 2017).

A xerose provoca desconforto cutâneo e aparência inestética, que justificam o tratamento adequado. O tratamento é essencialmente local, sintomático e deve ser acompanhada de medidas gerais de controle. O objetivo é hidratar a pele e usar ceratolíticos para remover as escamas. Emolientes ocluem a superfície da pele como uma película de lipídio, o que impede a evaporação de água a partir da superfície, e hidrata o estrato córneo. Vários produtos derivados de vegetais têm sido estudados como candidatos a hidratantes.

Kalaaji e Wallo (2014) utilizaram um hidratante coloidal ativo derivado da farinha de aveia, com resultado satisfatório na hidratação da pele ressecada.

Dentre as causas da xerose está a hanseníase, doença infecciosa crônica causada pelo *Mycobacterium leprae*, que se manifesta através de lesões de pele e nervos periféricos. Apesar da grande queda na prevalência dos casos no mundo com o advento da poliquimioterapia, a doença ainda é um problema de saúde pública no Brasil, com cerca de 31.000 novos casos em 2012 (BRASIL, 2015). Indivíduos infectados transmitem a infecção ainda na fase assintomática, em média por 5 anos, resultando daí a sua alta infectividade. O diagnóstico tardio tem como consequência o aparecimento de deformidades nos pacientes, algumas vezes incapacitantes, mantendo o forte estigma e discriminação que acompanham a doença. A doença se manifesta em diferentes formas clínicas, variando de acordo com a resposta imune do hospedeiro frente à infecção (NERY; SOUSA; ESQUENAZI, 2015).

No contexto da hanseníase, a xerose resulta do acometimento do sistema nervoso autônomo, que leva a distúrbios vasculares, com redução parcial ou completa da sudorese e consequente ressecamento da pele. Facer et al. (1998) foram os primeiros a provar que a perda de sudorese na hanseníase poderia resultar ou de inervação diminuída e/ou envolvimento das glândulas sudoríparas.

Além da XC provocada pela própria doença, as drogas utilizadas na poliquimioterapia possuem potenciais efeitos adversos à pele. Uma delas é a clofazimina. Desde o surgimento de cepas de *Mycobacterium leprae* resistentes à dapsona, a clofazimina foi amplamente utilizada para tratar pacientes com hanseníase virchowiana (lepromatosa) e subsequentemente incluída na poliquimioterapia (PQT) da Organização Mundial de Saúde (OMS) no esquema multibacilar. Segundo Castorina-Silva (2012), na dosagem utilizada, o fármaco é considerado geralmente livre de efeitos adversos graves e toxicidade.

Para tratar os sinais e sintomas da XC faz-se uso dos hidratantes. Segundo Wasule, Nawandar e Kaur (2014) hidratantes são produtos administrados por via tópica, constituídos de substâncias emolientes, juntamente com os umectantes (que aumentam o teor de água e atraem água para a epiderme), e os oclusivos (diminuindo a evaporação da água da superfície da pele) são considerados os três principais componentes estruturais dos hidratantes.

Recentemente, óleos artesanais de babaçu (*Orbignya phalerata* Martius), oriundos de diferentes regiões do estado do Maranhão, foram utilizados como ativo emoliente, com a produção de emulsões cosméticas, com atividade hidratante (COSTA et al. 2014).

No desenvolvimento de formulações cosméticas em geral deve-se levar em consideração, dentre outros, o tipo de formulação, a finalidade de uso, o tipo de pele e a compatibilidade entre as possíveis substâncias ativas a serem acrescentadas nestas, o que leva a necessidade de estudos de estabilidade e avaliação de eficácia e segurança (CAMARGO JUNIOR, 2006).

O babaçu é o nome genérico dado às palmeiras oleaginosas pertencentes à família Palmae e integrantes dos gêneros *Orbignya* e *Attalea* e é uma das mais importantes representantes das palmeiras brasileiras, sendo os estados do Maranhão, Piauí e Tocantins onde se concentram as maiores extensões de matas onde predominam os babaçus (SANTOS, 2008; PONTE et al. 2017). Sua composição em termos de ácidos graxos é: láurico (44,0 - 46,0%), mirístico (15,0 - 20,0%), oléico (12,0 - 18,0%), palmítico (6,0 - 9,0%), esteárico (6,0%), caprílico (4,0 - 6,5%), cáprico (2,7 - 7,5%), capróico (0,2%), e araquídico (0,2 - 0,7%) (URIESTE et al. 2008; OLIVEIRA et al. 2013; SANTOS et al. 2013; PONTE et al. 2017).

2 JUSTIFICATIVA

Um dos maiores dilemas na abordagem ao paciente da hanseníase são as incapacidades físicas resultantes da doença, resultado direto do retardo diagnóstico. Quando o paciente chega ao serviço de saúde pela primeira vez, muitas vezes já apresenta neuropatia em avançado estágio, com alterações clínicas irreversíveis, deformidades corporais da própria doença bem como lesões decorrentes da perda de sensibilidade como úlceras e queimaduras. A pele xerótica resultante da doença contribui para maior vulnerabilidade a estas alterações, tendo em vista sua importante função de barreira cutânea.

Song et al. (2009), estudando pacientes curados de hanseníase na China, observaram que a função de barreira era relativamente competente em todos os pacientes curados de hanseníase, contudo, todos os pacientes curados, exceto os com a forma tuberculóide borderline exibiram menor hidratação do estrato córneo em comparação com indivíduos saudáveis. Já o pH da superfície da pele dos pacientes curados de hanseníase foi significativamente elevado em comparação com indivíduos saudáveis. O espectro das anormalidades funcionais do estrato córneo variou com o subtipo da doença.

Corrêa et al. (2012), estudando aspectos clínicos e epidemiológicos da hanseníase no Maranhão, encontraram predominância de formas multibacilares e casos em familiares, indicando diagnósticos tardios. Em função disso, o estado tem sido considerado hiperendêmico e com elevada taxa de incapacidade entre os pacientes. As altas taxas de detecção da hanseníase médias no Maranhão excedem as taxas médias do Nordeste e do Brasil (BRASIL, 2015).

Silva et al. (2012), utilizando a metodologia da busca ativa, encontraram um elevado coeficiente de detecção de hanseníase em Buriticupu, estado do Maranhão, o que define esse município como hiperendêmico para a hanseníase. Em trabalhos realizados no mesmo município, Silva et al. (2010), identificaram casos novos de hanseníase, no período de 2005 a 2007, definiram o diagnóstico em 62 pacientes, o que representa um coeficiente de detecção de 40,23 casos/10.000 habitantes. Silva et al. (2007) definiram o diagnóstico de hanseníase em 20 estudantes na população estudantil pública municipal de Buriticupu-MA, o que representa um coeficiente de detecção de 13,6 casos/10.000 estudantes.

Em março de 1999, foi implantado o Grupo de Pesquisa em Macromoléculas e Produtos Naturais, no Departamento de Química e Biologia da Universidade Estadual do Maranhão – UEMA. Este grupo vem desenvolvendo atividades de pesquisa e inovação.

Recentemente, o grupo registrou o pedido de depósito de patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR1020140029125 data de depósito: 06/02/2014 "Processo de preparo de emulsões cosméticas O/A contendo óleo artesanal de babaçu (*Orbignya phalerata* Martius) do estado Maranhão para aplicação tópica sob a forma de creme hidratante.

A patente acima referida, visou assegurar a eficácia terapêutica do creme hidratante, a base de óleo artesanal de babaçu (*Orbignya phalerata* Martius). Assim, integrantes do Grupo de Pesquisa em Macromoléculas e Produtos Naturais da Universidade Estadual do Maranhão em parceria com a Universidade Federal do Rio de Janeiro realizaram estudos de hidratação cutânea *in vivo* em pessoas saudáveis, obtendo bons resultados. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Federal do Rio de Janeiro (parecer nº 1.005.617).

O conhecimento acumulado nesses estudos de hidratação com pessoas saudáveis estimulou nossa equipe a desenvolver uma outra formulação hidratante. E visando a proteção contra a alta incidência de radiação solar na cidade dos testes clínicos (Buriticupu – MA), serão adicionados a essa outra formulação fotoprotetores (FPS). Assim, a nova formulação hidratante e fotoprotetora foi destinada e aplicada em portadores de hanseníase com xerose cutânea no estado do Maranhão, sendo utilizado como um auxiliar no tratamento dos pacientes e na prevenção das incapacidades dos tecidos atingidos na doença.

3 HIPÓTESE

A formulação à base de óleo de amêndoas de *Attalea speciosa* (babaçu) aplicada na pele de pacientes hansenianos tratados ou em tratamento, age como ativo emoliente reduzindo a desidratação da pele com xerose cutânea.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 PELE

Para entender como agem os hidratantes, faz-se necessário estudar a estrutura e a fisiologia da pele, local de ação dos produtos hidratantes, considerando que um produto cosmético deve ter alta eficácia e baixa toxicidade sistêmica, devendo permanecer na pele e não alcançar a corrente sanguínea (LEONARDI, 2004; LODÉN, 2012).

A pele é o maior órgão do corpo e está constantemente exposto às condições ambientais. Tem importante papel de defesa o que permite a sobrevivência no ambiente terrestre seco. Destaca-se como funções da pele, a manutenção da temperatura corporal, funções sensoriais, vigilância imunológica, proteção do corpo contra substâncias exógenas, além de evitar a excessiva perda de água (BONTÉ, 2011; FARAGE et al. 2012).

A pele (Figura 1) é dividida em três camadas: a epiderme, a derme e o tecido subcutâneo. A epiderme é composta de epitélio estratificado, que é regenerado continuamente, e varia em espessura de 40 μm a 1mm em diferentes regiões do corpo. As primeiras células epidérmicas são os queratinócitos que, durante a maturação, migram para cima, até a superfície da pele, formando uma camada de aproximadamente 10 a 15 μm de espessura, denominada estrato córneo (EC). Nesta camada, os queratinócitos tornam-se corneócitos (hidrofilicos) e são empilhados em camadas intercaladas com uma matriz de estruturas lipídicas intercelulares (hidrofóbicas). Essas estruturas lipídicas intercelulares são compostas de ceramidas, colesterol e ácidos graxos, que atuam como uma barreira contra a desidratação. O grau de organização dos lipídios é de extrema importância na prevenção da perda de água transepidérmica (TEWL). Abaixo da epiderme, localiza-se a derme, que tem uma espessura variando de 0,5 a 4 mm e é composta principalmente de colágeno e elastina (TEIXEIRA et al. 2014).

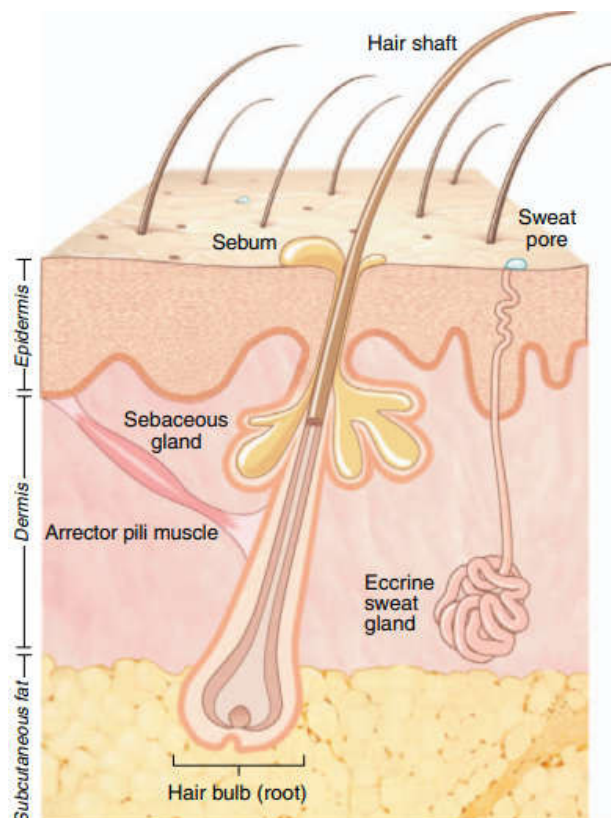


Figura 1 - Estruturas da pele. **Epidermis:** epiderme; **Dermis:** derme; **Subcutaneous fat:** gordura subcutânea; **Hair shaft:** fio de cabelo; **Sebum:** sebo; **Sweat pore:** poro sudorípara; **Sebaceous gland:** glândula sebácea; **Arrector pili muscle:** músculo eretor do pêlo; **Eccrine sweat gland:** glândula sudorípara; **Hair bulb (root):** bulbo capilar. Fonte: Kong (2011).

O estrato córneo (EC) (Figura 2) é a principal barreira de proteção da pele, constituindo grande importância para a manutenção da hidratação cutânea (ARMENGOT-CARBO; HERNÁNDEZ-MARTÍN; TORRELO, 2015). Em particular, EC é a camada mais externa da pele, constituída por corneócitos (corpos mortos) sobrepostos, queratinócitos epidérmicos, localizados e produzidos pela epiderme, e que atuam como uma barreira resistente para impedir a entrada de alérgenos ou substâncias tóxicas ao corpo (TAGAMI, 2014; KIM et al. 2017). Para Knor, Meholjić-Fetahović e Mehmedagić (2011), a função de barreira cutânea exercido pelo EC depende de vários fatores, incluindo o nível de hidratação, as propriedades celulares dos corneócitos, a associação dessas células ao EC, quantidade e composição dos lipídios intercelulares e pH da superfície da pele.

Portanto, a barreira epidérmica exercida pelo EC previne o organismo da perda de componentes essenciais como íons, água e proteínas séricas, também, protege contra muitos fatores externos: estresse físico (radiação mecânica, térmica e UV); estresse químico: (detergentes, exposição prolongada à água, solventes e outros produtos químicos) e condições ambientais (DARLENSKI; FLUHR, 2016).

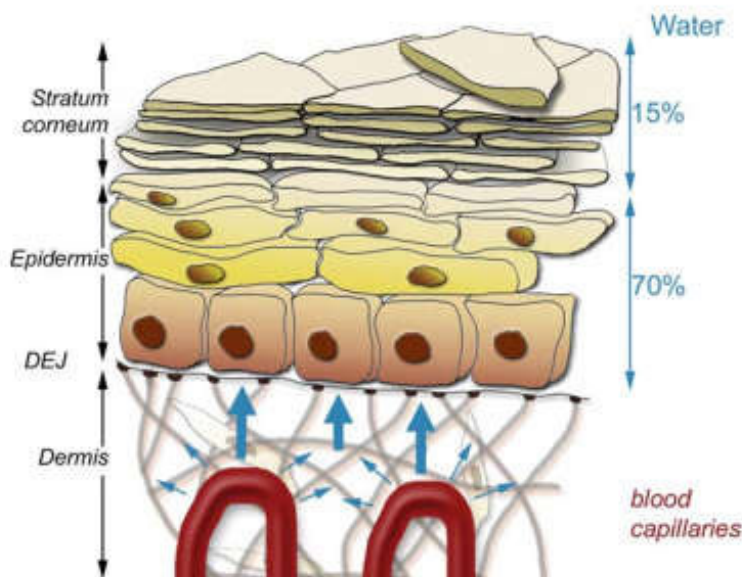


Figura 2 - Esquema mostrando o estrato córneo (stratum corneum) sobre a camada epidérmica (epidermis) e a quantidade de água (water) nessas estruturas. Fonte: Bonté (2011).

Para reter uma quantidade suficiente de água no EC, várias moléculas higroscópicas estão presentes entre os corneócitos. Para aumentar a hidratação do EC promovido pelos lipídeos interconecitários, tem-se também a participação do fator natural de hidratação ou *natural moisturizing factor* (NMF) da pele. (BOUWSTRA et al. 2008; CHOE et al. 2017). De acordo com a Tabela 1, NMF é constituído principalmente de aminoácidos solúveis em água, produzidos a partir da degradação enzimática da filagrina (TAGAMI et al. 2006).

Tabela 1 - Constituintes do Fator Natural de Hidratação ou Natural Moisturizing Factor (NMF) ou fator natural de hidratação.

Constituintes	Concentração (%)	Função
Aminoácidos livres	40	Serina e citrulina
PCA (ácido-pirrolidona-5-carboxílico)	12	Provém do ácido glutâmico libertado pela decomposição da filagrina
Ureia	7	Possui uma ação indireta uma vez que não é higroscópica por si mesma, mas modifica a estrutura química de proteínas libertando assim espaços de união para a água
Lactatos	12	Muito higroscópicos ao reterem a água dentro dos corneócitos
Sais minerais	18	Cloro, Sódio, Potássio, Cálcio, Magnésio, entre outros
Açúcares	3,5	Frutose, glucose, manose, galactose. Formam espaços hidrófilos ao associarem-se a proteínas

Fonte: Martini (2005); Flower (2012)

O NMF representa 15% a 20% do peso total do EC, é composto de substâncias umectantes, geradas no EC. Essas substâncias previnem a evaporação hídrica por meio da ligação molecular com a água (MAC - MARY et al. 2006). A produção do NMF, também depende do nível da água em seu microambiente. Um nível de água muito baixo ou muito alto prejudicará a atividade das enzimas envolvidas na produção dos componentes do NMF (BOUWSTRA et al. 2008).

A filagrina (proteína agregadora de filamentos) é uma proteína de extrema importância para a competência da barreira epidérmica (KESIC et al. 2009; KOPPES et al. 2017) agrega os filamentos de queratina e outras proteínas nas camadas mais superficiais da epiderme para a formação do EC, logo depois a filagrina é degradada em aminoácidos livres que, posteriormente, serão utilizados na constituição do NMF ou convertidos em ácido urocânico (AUC) e/ou ácido 2-pirrolidônico-5-carboxílico (PCA) (ADDOR; AOKI, 2010), responsáveis por várias funções relacionadas à função da barreira cutânea no EC, incluindo propriedades mecânicas, hidratação da pele e resposta inflamatória epidérmica (MCALEER; IRVINE, 2013; KOPPES et al. 2017).

No EC encontra-se, também, a ceramida (CER), o principal componente dos lipídios intercelulares no EC. Juntamente com o colesterol e os ácidos graxos, a CER localizada nas

lamelas extracelulares é responsável pela barreira de permeabilidade e funções de retenção de água da epiderme (ISHIKAWA et al. 2013; SON et al. 2014). Acredita-se que uma das principais causas de xerose seja a diminuição da quantidade de ceramidas nas lamelas lipídicas intercelulares do EC (SHIM et al. 2015).

A importância do teor da água no EC para a aparência de uma pele normal ou “nonflaky” há muito tempo é conhecida, que para ser um tecido saudável deve conter mais de 10% de água (VERDIER-SÉVRAIN; BONTÉ, 2007). No entanto, a barreira exercida pelo EC pode ser transponível por uma quantidade mínima de água que escapa da epiderme para o ambiente externo, gerando um gradiente de concentração de água de fundamental importância para o seu funcionamento. A água tem a função de plastificar a queratina dentro dos corneócitos e assim garantir sua flexibilidade, de modo que eles não se tornem frágeis e quebrem a estrutura do EC (RAWLINGS; VOEGELI, 2013; RAWLINGS, 2014, VAN LOGTESTIJN et al. 2015).

Desse modo, a análise da função de barreira da pele é importante para avaliar os efeitos de formulações aplicadas por via tópica. Essa característica garante proteção contra a desidratação e os fatores ambientais. A barreira para a permeação de água da pele, porém, não é absoluta e o movimento normal de água do EC para a atmosfera é chamado de perda transepidérmica de água ou transepidermal water loss (TEWL), que é constituída da parte de perda insensível de água e pode ser quantificada (BOIREAU-ADAMEZYK; BAILLET - GUFFROY; STAMATAS, 2014; MELO; CAMPOS, 2016). No entanto, em condições patológicas e fisiológicas extremas, a efetividade desse processo é limitada, sendo necessário, então, o uso de produtos hidratantes para a sua regulação. Hidratantes aliviam a condição da pele seca aumentando seu conteúdo aquoso, com o uso de ingredientes umectantes, ou reduzindo a perda transepidérmica de água (VYUMVUHORE et al. 2013). Portanto, uma perda transepidérmica de água também é utilizada para a avaliação dos benefícios dos ingredientes ativos na função de barreira da pele e oferece a possibilidade de monitorar *in vivo* o efeito de tratamentos tópicos, de forma não invasiva e objetiva (MELO; CAMPOS, 2016).

4.2 AVALIAÇÃO BIOFÍSICA NÃO INVASIVA DA PELE

As técnicas de biofísica da pele são um dos mais importantes avanços tecnológicos na área da pesquisa dermatológica. Estas técnicas consistem no estudo das características biológicas, mecânicas e funcionais da pele, por meio da medição de determinadas variáveis,

por métodos não invasivos cientificamente comprovados (SILVER; SIPERKO; SEEHRA, 2003; GONÇALVES; CAMPOS, 2009; TADINI; MERCURIO; CAMPOS, 2015).

A superfície normal da pele é macia e lisa devido ao EC moderadamente hidratada. No entanto, a superfície da pele anormal ou doente é seca (xerótica), dura e áspera, mostrando escamas e fissuras de vários graus devido à incapacidade funcional do EC para reter a água. O estado de hidratação da superfície da pele pode ser avaliado *in vivo* pelo uso de instrumentos de medida biofísica não invasiva que medem a impedância, condutância e capacitância, pois o EC possui uma interface entre a epiderme totalmente hidratada e a atmosfera seca, no qual gera um gradiente de água nesta membrana biológica (FISCHER; WIGGER-ALBERTI; ELSNER, 2001; TAGAMI et al., 2006; MILAN et al. 2007).

O Princípio da Capacitância destaca-se, pois se baseia nas diferenças entre a constante dielétrica da água e de outras substâncias. Porém, o método da capacitância apresenta a vantagem de não sofrer a interferência de sais ou produtos químicos aplicados sobre a pele e este tem sido o método de escolha na maioria dos trabalhos recentemente publicados, em termos de avaliação do efeito de formulações tópicas (CAMPOS; GONÇALVES; GASPAR, 2008; GONÇALVES; CAMPOS, 2009).

4.2.1 Hidratação Cutânea

A hidratação epidérmica produzida com a utilização tópica de hidratantes influencia as propriedades mecânicas da pele. As medidas não-invasivas da elasticidade (capacitância, impedância e condutância elétrica) da pele são apropriadas para uma avaliação objetiva e quantitativa do efeito de diferentes produtos dermatológicos e cosméticos na mecânica da epiderme e no conteúdo de água (DOBREV, 2000; FISCHER; WIGGER-ALBERTI; ELSNER, 2001, TAGAMI et al. 2006). Por definição, a impedância está relacionada à oposição elétrica sofrida pela pele quando exposta a uma corrente alternada. A condutância é a capacidade da pele para transferir corrente elétrica. Por sua vez, a capacitância é uma grandeza elétrica que é determinada pela quantidade de energia elétrica que pode ser acumulada pela pele e a quantidade de corrente alternada determinada em uma certa frequência (TAGAMI, 2006).

Smalls, Randall Wickett e Visscher (2006); Baek et al. (2011) relataram que a mensuração quantitativa de fatores fisiológicos da pele utilizando métodos não invasivos são muito eficazes na investigação das alterações fisiológicas na estrutura e funções da pele.

A hidratação da epiderme pode ser determinada utilizando uma técnica não invasiva no qual utiliza-se um medidor da capacitância da pele (Corneometer® CM 825, Courage Khazaka, Köln, Alemanha). A profundidade de medição do dispositivo é muito pequena (10-20 µm do estrato córneo) para excluir a influência de camadas mais profundas da pele (por exemplo, dos vasos sanguíneos) (COURAGE-KHAZAKA-SCIENTIFIC-DEVICES, 2018) O CM 825 opera a uma frequência média de 1 MHz (1,15 MHz - meio muito seco; 0,95 MHz - meio muito hidratado). Os valores de medição são dados em unidades arbitrárias (UA) que variam de 0 a 120 UA (FLUHR et al. 1999).

A técnica do Corneometer baseia-se no princípio de capacitância da pele, usada para avaliar a eficácia dos produtos de cuidados da pele na hidratação EC (MAN et al. 2009) onde opera com uma frequência média de 1MHz e variando entre 1,15 para pele seca e 0,95 MHz para pele hidratada, o conteúdo de água do EC é detectado por um capacitor (FLUHR et al. 1999; FISCHER; WIGGER-ALBERTI; ELSNER, 2001). A pele tem uma constante dielétrica alta e o EC é considerado um meio dielétrico que quando hidratado leva a mudanças nas propriedades dielétricas. Assim, a capacitância muda proporcionalmente em função do grau de hidratação da pele (FISCHER; WIGGER-ALBERTI; ELSNER, 2001).

O aparelho Corneometer® 825 (Figura 3) consiste numa sonda que quando aplicada sobre a pele, emite um campo elétrico que atinge o estrato córneo promovendo mudanças na capacitância do mesmo. Essa mudança é depois detectada por um condensador de precisão que se encontra no interior da sonda (COURAGE-KHAZAKA-SCIENTIFIC-DEVICES, 2018).

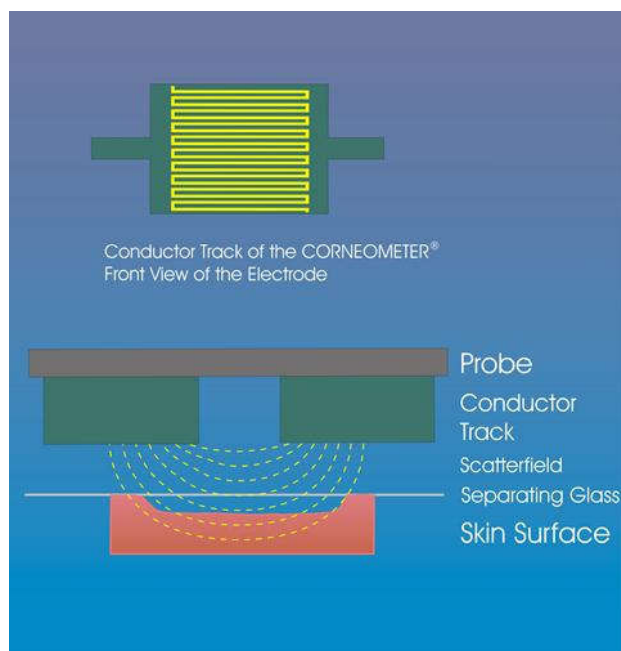


Figura 3- Princípio de funcionamento do Corneometer®. Fonte: Couragekhazaka-Scientific-Devices (2018).

4.2.2 pH Cutâneo

O pH ácido do EC é um fator de grande importância em muitas funções de proteção (homeostase da barreira de permeabilidade, integridade e coesão do EC e defesa antimicrobiana), também é importante para a atividade funcional de enzimas envolvidas no processamento de lipídios do EC, bem como na modulação da atividade de proteases endógenas (calicreína 5, 7 e 14) necessária para diferenciação epidérmica coordenada e formação do envelope celular cornificado (LEE; JEONG; AHN, 2006; HACHEM et al. 2010; LEE et al. 2016).

O pH do EC é geralmente ácido (4,5 - 5,0), no entanto, a distribuição e as mudanças do pH em diferentes ambientes dentro das camadas do EC ainda necessitam ser esclarecidas (LEE; JEONG; AHN, 2006; FURUICHI; MATSUI; AMAGAI, 2017).

A maior parte da pele doente apresenta valores de pH mais elevados que a pele normal, levemente ácida (TAGAMI et al. 2006). Além disso, um pH mais elevado da superfície da pele e uma menor hidratação do EC são encontrados em pacientes em hemodiálise e em indivíduos que se recuperaram de hanseníase (MAN et al. 2009).

Segundo Elias (2015) parece provável que o aumento pH (Figura 4) desempenha um papel fundamental na patogênese, não apenas da dermatite atópica (DA), mas provavelmente, em outras dermatoses inflamatórias. Os fatores endógenos que influenciam a acidificação da EC incluem a produção de ácidos graxos livres da hidrólise fosfolipídica catalisada pela fosfolipase A2 secretora (sPLA2) e o co-transportador sódio/próton tipo1 (NHE1), expresso nas camadas nucleadas externas da epiderme. Já os mecanismos exógenos incluem a geração de ácidos graxos livres por lipase bacteriana, ácidos graxos livres derivados de produtos de glândulas sebáceas e écrinas, como o ácido láctico (LEE; JEONG; AHN, 2006; ELIAS, 2015).

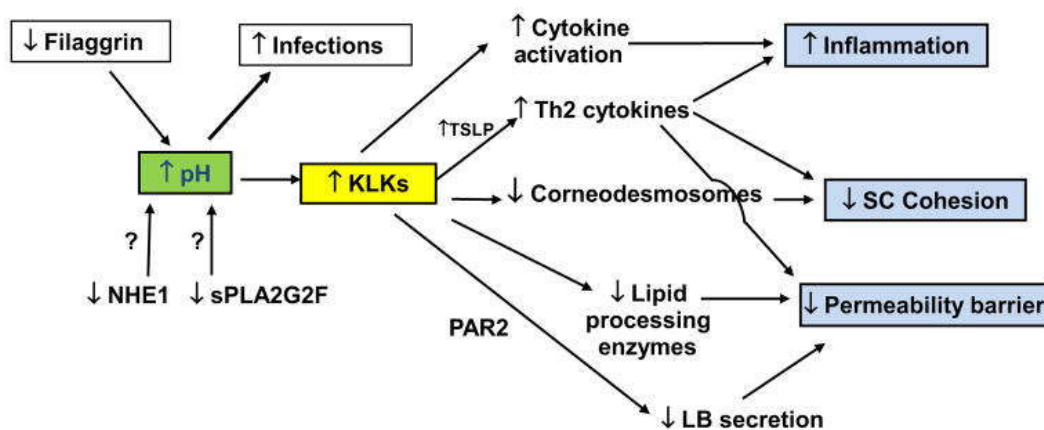


Figura 4- Mecanismo das anormalidades adquiridas com o aumento do pH do estrato córneo (EC) que ativam as caliceínas (KLKs). NHE1 - proteína co-transportadora, sódio/próton, tipo 1); KLKs - caliceínas; sPLA2 - fosfolipase A2 secretora; PAR2 – receptor tipo 2 ativado por protease. Fonte: Elias (2015).

O método mais comum para determinar o pH cutâneo baseia-se no princípio da potenciometria, método rápido, fácil e económico para determinar o pH da superfície da pele (LEONARDI; GASPAR; CAMPOS, 2002; MELO; CAMPOS, 2016). Como pode-se visualizar na Figura 5, o aparelho baseia-se numa sonda constituída por um eléctrodo de medida, sensível aos íons H^+ , e por um eléctrodo de referência. A sonda encontra-se ligada a um cabo acoplado a um computador com um software próprio para a análise de dados (MELO; CAMPOS, 2016; COURAGEKHAZAKA-SCIENTIFIC-DEVICES, 2018).

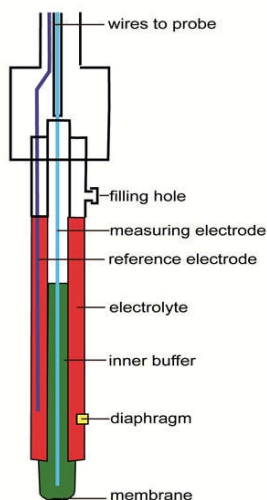


Figura 5 - Eléctrodo constituinte do pH-meter®. Fonte: Courage-Khazaka-Scientificdevices (2018).

Contudo, este método biofísico apresenta alguns inconvenientes uma vez que é influenciado por fatores endógenos (idade, raça, sítio anatômico, gênero e doença concomitante), fatores exógenos (procedimento de lavagem, variações sazonais e o uso de medicamentos tópicos e de produtos cosméticos) e pela idade da sonda do *pHmeter*®. Deste modo é essencial o controlo destas variáveis para a determinação do pH da pele (FLUHR; ELIAS, 2002).

4.3 HANSENÍASE

4.3.1 História da doença

A hanseníase foi descrita pela primeira vez pelos indianos datados de 600 a.C. (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015). A lepra comumente conhecida hoje como hanseníase, homenageia Gerhard Henrik Armauer Hansen, um médico norueguês que utilizando um microscópio, observou pela primeira vez as bactérias causadoras da lepra em 1873 (LASTORIA; ABREU, 2014; SOLHEIM, 2015). No Brasil em 1967 o termo hanseníase foi proposto para reduzir o estigma associado à doença pelo professor Abraão Rotberg. O termo foi adotado oficialmente no Brasil em 1970, tornando-se obrigatório de acordo com a lei federal nº 9010, em vigor desde 29 de março de 1995 (OPROMOLLA; MARTELLI, 2005).

A hanseníase, é uma doença infecciosa crônica, cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*, um bacilo álcool-ácido resistente, fracamente gram-positivo

(BRASIL, 2017). É altamente contagioso, mas sua morbidade é baixa porque uma grande parte da população é naturalmente resistente a essa doença (LASTORIA; ABREU, 2014). A doença afeta principalmente a pele, os nervos periféricos, as superfícies mucosas do trato respiratório superior e os olhos, sendo transmitida pelas vias aéreas superiores de pessoa a pessoa através do convívio de susceptíveis com doentes bacilíferos sem tratamento (SOLHEIM, 2015; WHO, 2018).

Considera-se o homem como o único reservatório natural do bacilo, apesar dos relatos de animais selvagens naturalmente infectados (tatus e macacos) (ARAÚJO, 2003; LASTÓRIA; ABREU, 2014). No entanto, por causa da imunidade natural, a maioria da população infectada permanece saudável (95%), enquanto um subgrupo de indivíduos infectados (5% da população) desenvolvem sintomas clínicos, que estão associados à imunidade do hospedeiro aos bacilos (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; SOLHEIM, 2015).

A transmissão não parece ocorrer por contato casual. A maioria dos indivíduos nos quais a hanseníase se desenvolve tem um histórico de compartilhar o domicílio com uma pessoa infectada. O período médio de incubação antes do início dos sintomas é de 5 anos, mas o período até o início dos sintomas pode demorar até 20 anos (SOLHEIM, 2015). Lastória e Abreu (2012), afirmam que as manifestações clínicas da hanseníase dependem mais da resposta imunocelular do hospedeiro ao *M. leprae* que da capacidade de multiplicação bacilar, que são precedidas por período de incubação longo, entre 2 e 10 anos.

A manifestação da doença apresenta amplo espectro clínico, histopatológico e imunológico, com formas tuberculoide (TT) e lepromatosa ou virchowiana (LL ou VV) nos dois polos, e com várias formas intermediárias, incluindo borderline tuberculóide (BT), borderline boderlaine ou dimorfa (BB) e borderline lepromatoso (BL). O BT e TT são paucibacilares (PB), enquanto VV, BL e BB são multibacilares (MB). Pacientes PB apresentam uma forte imunidade mediada por células T contra *M. leprae*, enquanto pacientes MB apresentam ausência da resposta imune celular específica (anergia) contra *M. leprae*; no entanto, também desenvolvem respostas mediadas por anticorpos, específicos contra o glicolípido - fenólico 1 (PGL-1), antígeno específico do *M. leprae*, sem contudo conferir proteção significativa pois o indivíduo apresenta extensas lesões cutâneas difusas bacilíferas. Além do espectro da doença descrito acima, uma porcentagem de pacientes, particularmente os que estão nos polos (tuberculóide ou virchowiano), durante o tratamento, desenvolvem

dois tipos de reações, que ocorrem devido a mudanças do estado imunológico específicos para o patógeno: reação tipo 1 ou reversa (RR) e reação tipo 2 ou eritema nodoso hansênico (ENH). A RR é devida ao aumento da imunidade mediada por células específica para o patógeno encontrada entre pacientes BT e BL, enquanto o ENH é observado em pacientes com BL e LL e acredita-se que sejam mediados pelo complexo imune (MENDONÇA et al. 2008; EL IDRISSI et al. 2015)

4.3.2 Epidemiologia da hanseníase

A Organização Mundial de Saúde (OMS) no início de 2005, conseguiu alcançar a meta de eliminação da hanseníase em todos os países, exceto em nove: Angola, Brasil, Índia, Madagascar, Moçambique, Nepal, República Centro-Africana, República Democrática do Congo e Tanzânia (WHO, 2005).

Dados da OMS apontam uma queda no número de novos casos no mundo entre 2005 e 2015, sendo que, o registro de novos casos em 2015 foi de 210.758. A Índia ocupou o primeiro lugar com 127.326 novos casos e o Brasil o segundo, com 26.395 casos. A proporção de menores de 15 anos acometida pela doença em 2015 equivaleu a 8,9% dos casos novos no mundo e 7,35% dos casos no Brasil (SCHNEIDER; FREITAS, 2018). Já em 2016, segundo a OMS, foram detectados em 143 países 214.783 novos casos de hanseníase, o que representa uma taxa de detecção de 2,9 casos por 100 mil habitantes (BRASIL, 2018).

Os relatórios oficiais da OMS referente a 138 países mostraram que a prevalência global de hanseníase registrada no final de 2015 foram de 176.176 casos (0,2 caso por 10.000 habitantes). Já a incidência de casos novos (Figura 6) reportados globalmente em 2015 foram de 211.973 casos (2,9 casos novos por 100.000 habitantes). Em 2014, foram notificados 213.899 casos novos e, em 2013, 215.656 casos novos (WHO, 2018.)

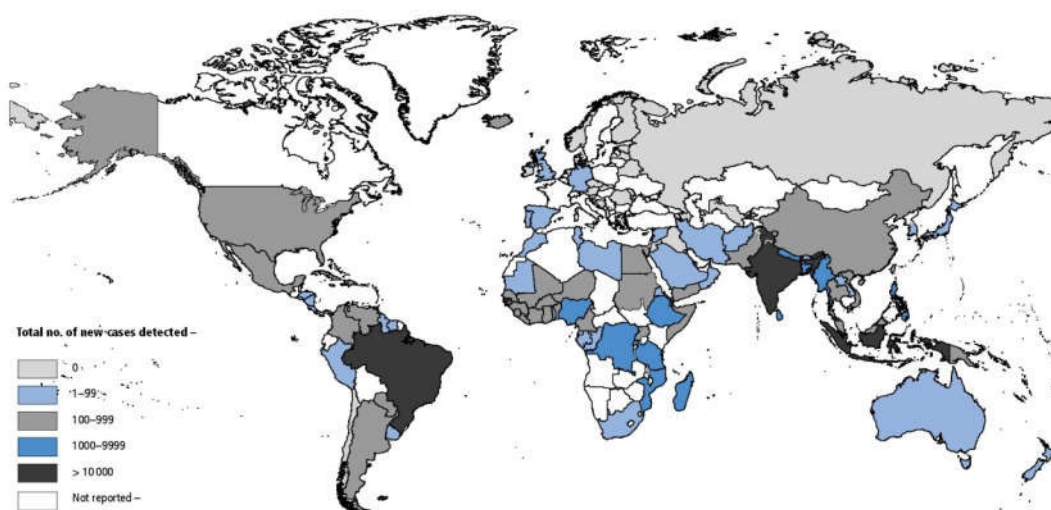


Figura 6 - Distribuição global de novos casos de hanseníase em 2015. Fonte: WHO, 2018.

No Brasil, em 2016, foram notificados 25.218 casos novos, perfazendo uma taxa de detecção de 12,2 casos por 100.000 habitantes. Esses parâmetros classificam o país como de alta carga para a doença, sendo o segundo com o maior número de novos casos registrados no mundo (BRASIL, 2018). De acordo com esses parâmetros, o Brasil não atingiu a meta mundial de eliminação da hanseníase como um problema de saúde pública (definido pela prevalência de 1 caso por 10.000 habitantes), ocupando o segundo lugar em número absoluto de casos, com a Índia sendo a primeira no ranking (LASTORIA; ABREU, 2014). No entanto, o Brasil concordou em se empenhar no controle da doença usando o impacto político da campanha global pela eliminação e um prazo estendido até o ano de 2010. Entretanto, apesar dos esforços de todas as esferas do governo brasileiro, o objetivo não foi alcançado, e segue com novo prazo até 2020 (BRASIL, 2006; OMS, 2010).

A prevalência de casos de hanseníase no Brasil no ano de 2015 foi de 1,01 casos por 10.000 habitantes, a menor taxa registrada nos últimos 11 anos. No entanto, as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentaram coeficiente de prevalência acima da média nacional no ano de 2015 e explicam a carga endêmica do país. Os estados responsáveis pelos altos índices de prevalência nessas regiões no ano de 2015 foram Mato Grosso, no Centro-Oeste (7,75 casos por 10.000 habitantes); Tocantins, no Norte (4,2 casos por 10.000 habitantes); e Maranhão, no Nordeste (3,76 casos por 10.000 habitantes) (RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2018).

Corrêa et al. (2012) e Passos et al. (2016) estudaram aspectos clínicos e epidemiológicos da hanseníase no Maranhão encontraram predominância de formas multibacilares e casos em familiares, indicando diagnósticos tardios. Em função disso, o Estado tem sido considerado hiperendêmico e com elevada taxa de incapacidade entre os pacientes. As altas taxas de detecção da hanseníase médias no Maranhão excedem as taxas médias do Nordeste e do Brasil (BRASIL, 2015).

Silva et al. (2012), utilizando a metodologia da busca ativa, encontraram um elevado coeficiente de detecção de hanseníase em Buriticupu, estado do Maranhão, o que define esse município como hiperendêmico para a hanseníase. Em trabalhos realizados no mesmo município, Silva et al. (2010) identificaram casos novos de hanseníase, no período de 2005 a 2007, definiram o diagnóstico em 62 pacientes, o que representa um coeficiente de detecção de 40,23 casos por 10.000 habitantes. O estudo permitiu, ainda, a identificação de outras doenças da pele, tais como pitíriase versicolor, dermatofitose, escabiose, vitiligo e carcinoma de pele. Silva et al. (2007) definiram o diagnóstico de hanseníase em 20 estudantes na população estudantil pública municipal de Buriticupu-MA, o que representa um coeficiente de detecção de 13,6 casos por 10.000 estudantes. A realização de biópsia da lesão em 11 pacientes revelou achados comuns de hiperqueratose, infiltrado inflamatório mononuclear, vasos ectásicos e músculo eretor de pêlos, isolado. Em outro trabalho, Silva et al. (2012), mostra que o município de Buriticupu, apresentou coeficiente de detecção de 212,9 por 100.000 habitantes em 2003, e uma diminuição em 2010, que chegou a 107,3 por 100.000 habitantes, no entanto, índices que ainda o classificam como hiperendêmico para hanseníase.

4.3.3 Classificação das formas clínicas

De acordo com Teixeira et al. (2010), diante do amplo espectro de manifestações clínicas e imunopatológicas, a hanseníase recebe diversas e complexas classificações de suas formas clínicas (Figura 7).

Classificação de Madri (1953) • Indeterminada • Tuberculóide • Virchowiana • Dimorfa	Classificação de Ridley - Jopling (1966) • Dimorfa Tuberculóide • Dimorfa Dimorfa • Dimorfa Virchowiana
OMS (1982) • Multibacilares • Paucibacilares	

Figura 7 - Classificação da hanseníase. Fonte: Adaptado de Teixeira et al. (2010).

A classificação de Madri (1953) é adotado pelo Ministério da Saúde (MS), baseia-se nas características clínicas e baciloscópicas, dividindo a hanseníase em dois grupos instáveis, indeterminado e dimorfo ou *borderline*, e dois tipos estáveis, tuberculóide e virchowiano ou lepromatoso, polares (SOUZA, 1997; LASTÓRIA; ABREU, 2012; LASTÓRIA; ABREU, 2014).

A classificação de Ridley - Jopling (1966) empregada em pesquisas, utiliza o conceito espectral. Baseia-se em critérios clínicos, baciloscópicos, imunológicos e histopatológicos. Considera as formas polares tuberculóide tuberculóide e virchowiana virchowiana, e subdivide a dimorfa em dimorfa tuberculóide, dimorfa virchowiana (conforme a maior proximidade a um dos polos) e dimorfa dimorfa (SOUZA, 1997; LASTÓRIA; ABREU, 2012; LASTÓRIA; ABREU, 2014).

Em 1982 a OMS, propôs uma classificação a fim de expandir a campanha de eliminação da doença, sendo utilizada até hoje devido ao seu caráter simplificado e operacional. Essa classificação se baseia na contagem do número de lesões de pele e nervos envolvidos: agrupam-se em paucibacilares quando apresentam de uma a cinco lesões e incluem as formas clínicas indeterminada e tuberculóide localizadas no polo tuberculóide ou em multibacilares quando apresentam mais de cinco lesões e incluem as formas clínicas dimorfa tuberculóide, dimorfa dimorfa, dimorfa virchowiana e virchowiana localizadas no polo virchowiano (SOUZA, 1997; LASTÓRIA; ABREU, 2012; LASTÓRIA; ABREU, 2014; OLIVEIRA et al. 2015).

O tratamento para hanseníase anterior à mudança instituída pela OMS em 1982, utilizava a monoterapia sulfônica, no caso a dapsona ou derivados. Entretanto, relatos de resistência não somente à dapsona como também a outro fármaco, a rifampicina, propiciou a implantação do esquema politerapêutico (DIÓRIO et al. 2005; REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015; FRANCO et al. 2018).

A poliquimioterapia, desde então, foi instituída como estratégia terapêutica da OMS com o intuito de prevenir a seleção de cepas mutantes resistentes aos fármacos, no qual, preconiza-se a associação de medicamentos (poliquimioterapia – PQT), rifampicina e dapsona para hanseníase paucibacilar, ou rifampicina, dapsona e clofazimina para pacientes com hanseníase multibacilar. Deve-se iniciar o tratamento já na primeira consulta, após a definição do diagnóstico, se não houver contraindicações formais (alergia à sulfa ou à rifampicina) (RODRIGUES; LOCKWOOD, 2011; BOECHAT; PINHEIRO, 2012; BRASIL. 2017). Alguns países, como o Brasil, em princípio, decidiram pela não expansão da PQT para a rede de serviços básicos de saúde, no entanto, gradualmente, foram cedendo às pressões internacionais em direção à implementação do novo tratamento (CRESPO; GONÇALVES, 2014).

De acordo com posologia, o paciente PB receberá uma dose mensal supervisionada de 600 mg de rifampicina, e tomará 100 mg de dapsona diariamente (em casa). O tempo de tratamento são de 6 meses (6 cartelas). Caso a dapsona precise ser suspensa, deverá ser substituída pela clofazimina 50 mg por dia, e o paciente a tomará também 300 mg uma vez por mês na dose supervisionada (LASTÓRIA; ABREU, 2012; BRASIL. 2017). Já o paciente MB receberá uma dose mensal supervisionada de 600 mg de rifampicina, 100 mg de dapsona e de 300 mg de clofazimina. Em casa, o paciente tomará 100 mg de dapsona e 50 mg de clofazimina diariamente. O tempo de tratamento são de 12 doses (até 18 meses). Caso a dapsona precise ser suspensa, deverá ser substituída pela ofloxacina 400 mg (na dose supervisionada e diariamente) ou pela minociclina 100 mg (na dose supervisionada e diariamente) (LASTÓRIA; ABREU, 2012; BRASIL. 2017).

4.4 XEROSE CUTÂNEA

A condição chamada de "pele seca" ou xerose é uma perturbação dos gradientes de água no EC (RAWLINGS; MATTS, 2005; PARKER; SCHARFBILLIG; JONES, 2017). Quando a estrutura do EC é perturbada, a redução na hidratação do estrato córneo leva à

retenção de corneócitos na superfície da pele e à manifestação da xerose cutânea, devido à diminuição da degradação dos corneodesmossomos (SUMMERS et al. 1996; RIBERA et al. 2005). Esta perturbação ou defeito é caracterizado pela redução do fator de hidratação natural ou *natural moisturizing factor* (NMF, compreendendo o ácido pirrolidona carboxílico de sódio (PCA), uréia e lactato, entre outros) e níveis anormais de lipídios intercelulares (colesterol, ceramidas e ácidos graxos livres) no EC (HARDING et al., 2000; DANBY et al. 2016). Os componentes do NMF são encontrados exclusivamente no estrato córneo e estão localizados em altas concentrações nos corneócitos (WEBER et al. 2012). E mais recentemente, a literatura científica afirma que uma deficiência da própria rede de hidratação da epiderme, mediada pelos recém-descobertos canais de água (aquaporinas), também são responsáveis pela desidratação cutânea (WEBER et al. 2012; BONTÉ, 2011). Assim, vários fatores fisiopatológicos alteram a integridade da barreira cutânea na xerose que vão desde as alterações da queratinização da camada córnea ou EC, alterações nos lipídios intercelulares ou intercorneocitários, por proliferação e diferenciação de queratinócitos, ruptura do metabolismo transepidérmico da água, alterações na produção do sebo e no pH cutâneo (FISCHER; WIGGER-ALBERTI; ELSNER, 2001; PONS-GUIRAUD, 2007; BORALEVI et al. 2017).

De acordo com Pons-Guiraud (2007) e Paul et al. (2011) a xerose cutânea pode ser desencadeada, também por fatores exógenos e fatores endógenos:

- Fatores exógenos incluem as condições climáticas (estiagem, frio, calor, exposição ao sol), outros fatores ambientais (por exemplo, centrais de aquecimento e ar condicionado) e hábitos pessoais (por exemplo, excesso de lavagem da pele e produtos cosméticos).
- Fatores endógenos incluem os medicamentos (por exemplo, retinóides, agentes hipolipemiantes, cimetidina, clofazimina). Desequilíbrios hormonais, como a menopausa, pois causam alterações nos lipídios e glicosaminoglicanos na pele piorando a xerose.

A hanseníase, doença infecciosa crônica do tipo MB (classificação operacional), forma virchowiana (HV) tem como característica promover o aparecimento de pele seca (xerose cutânea). O tratamento poliquimioterápico (PQT) dos pacientes MB, principalmente com o uso da clofazimina potencializa a condição da pele xerótica (GOULART et al. 2002; TEIXEIRA et al. 2010; LASTÓRIA; ABREU, 2012).

A Clofazimina, fármaco sintetizado 1956, inicialmente desenvolvido para o tratamento de tuberculose, também, mostrou eficácia contra hanseníase (REIBEL; CAMBAU; AUBRY, 2015); é uma medicação segura e pode causar um aumento da pigmentação da pele (“aspecto bronzeado”), destacando-se como principal efeito adverso, o ressecamento da pele (xerose cutânea). Nesses casos, os hidratantes destacam-se como os mais prescritos para tratamento tópico da pele seca (xerose cutânea). (GOULART et al. 2002; BOECHAT; PINHEIRO, 2012; KUBOTA et al. 2014; BRASIL, 2017).

Neste contexto, o tratamento tópico para melhorar a condição da pele xerótica com o uso de drogas e cosméticos é de grande importância, mas os efeitos reais têm de ser avaliados cientificamente, investigados e documentados. Como a pele seca é caracterizada por diferentes alterações patológicas e adaptativas, vários métodos objetivos e quantitativos foram desenvolvidos para investigar as propriedades biofísicas da pele (FISCHER; WIGGER-ALBERTI; ELSNER, 2001; MAN et al. 2009).

4.5 ÓLEOS VEGETAIS: Babaçu (*Attalea speciosa*)

O babaçu (*Attalea speciosa*) é uma espécie nativa de florestas densas e úmidas que se distribuem em aproximadamente 200.000 km² de florestas no Brasil (COELHO et al. 2012; SANTOS et al. 2017), especialmente na parte leste da Amazônia, nas zonas de transição entre o bioma da floresta tropical e o semi-árido do nordeste do Brasil (ARAÚJO et al. 2016).

Babaçu (Figura 8) é o nome genérico dado às palmeiras oleaginosas pertencentes à família Palmae e integrantes dos gêneros *Orbignya* e *Attalea* e é uma das mais importantes representantes das palmeiras brasileiras (ZYLBERSTAJN et al. 2000; SANTOS, 2008). Existe uma grande diversidade de palmeiras na região amazônica, incluindo 195 espécies e 35 gêneros (SANTOS et al. 2017). Entre as espécies da família, o babaçu (*Attalea speciosa*) destaca-se por ser uma das palmeiras mais abundantes da Amazônia (GONZÁLEZ-PÉREZ et al. 2012) de maior variação morfológica e de maior importância econômica. Esta espécie ocupa extensas regiões no Brasil, na Bolívia e no Suriname (ZYLBERSTAJN et al. 2000).



Figura 8 - Palmeira do babaçu (*Attalea speciosa*) em Penalva - MA.

A palmeira do babaçu está presente em 279 municípios, situados em 11 Estados, como inúmeras potencialidades e atividades econômicas que podem ser desenvolvidas a partir dela e são de suma importância para famílias que sobrevivem da agricultura de subsistência associada à sua exploração (CARRAZZA et al. 2012; VINHAL et al. 2014; SILVA et al. 2015; SANTOS et al. 2017). Dos estados do Norte e Nordeste, os que mais se destacam na extração do coco como fonte de renda são Maranhão, Pará, Tocantins e Piauí (NASCIMENTO et al. 2014), destacando-se o Maranhão como o estado do Nordeste que mais concentra hectares da palmeira de babaçu (SILVA et al. 2010).

As amêndoas do babaçu foram consideradas como o terceiro produto não-madeireiro mais importante do extrativismo no Brasil (61.390 t em 2016), (IBGE, 2016). As frutas são usadas como alimento, matéria-prima para cosméticos, drogas e como fonte de combustível (ARAÚJO et al. 2016).

Todas as partes da palmeira de babaçu são utilizadas. O fruto (Figura 9) dessa palmeira é elipsoidal e dividido em epicarpo (11-13%), mesocarpo (20-23%), endocarpo (57-63%) e amêndoas (7-9%) (VINHAL et al. 2014).



Figura 9 - Corte transversal do fruto da palmeira do babaçu (*Attalea speciosa*). Componentes: a - epicarpo, b - mesocarpo, c - endocarpo, d - amêndoa. Fonte: Vinhal et al. (2014).

Óleo de amêndoa do coco babaçu corresponde a 7% do fruto destaca-se como sendo o principal produto obtido do babaçu, podendo ser aplicado em indústrias oleoquímicas, cosmética, de biocombustíveis e de alimentos (ARAÚJO et al. 2016; MANIGLIA; TAPIA-BLACIDO, 2016). Outras partes da fruta do babaçu (epicarpo, mesocarpo e endocarpo) têm um potencial considerável para a produção de carvão, alcatrão, gás combustível, amido e produção de álcool (TEIXEIRA, 2008).

O óleo de coco babaçu pode ser extraído artesanalmente, o que se dá através do cozimento das amêndoas trituradas, o qual ocorre após o processo de coleta e quebra do fruto (coco). Outros métodos de extração do óleo que se destacam são: pressão mecânica ou extração por solvente (PENSA, 2000; CARRAZA et al. 2012.).

O babaçu tem um importante papel social para as populações de algumas regiões do nordeste, principalmente o estado do Maranhão, é o extrativismo deste recurso ser uma prática quase que exclusivamente feminina. Nesta região, mulheres autodenominadas quebradeiras de coco babaçu, organizadas em movimentos sociais, efetuaram uma grande luta pelo acesso e conservação dos babaçuais, além da busca por reivindicações identitárias (GONZÁLEZ-PÉREZ et al. 2012; ARAÚJO JUNIOR., 2014; DMITRUK; MOURA, 2014). O óleo e produtos derivados do babaçu são usados por 68% das quebradeiras de coco para fins

medicinais (SOUSA et al. 2010; SILVA et al. 2015), devido à composição do óleo ser predominantemente láurica, oferecendo maiores rendimentos em relação a outros óleos (LIMA et al. 2007).

O óleo extraído representa aproximadamente 65% da massa total da amêndoa, composto de triglicerídeos e vários ácidos graxos livres (VINHAL et al. 2014). De acordo com Urioste et al. (2008) e Oliveira et al. (2013) o óleo de coco babaçu possui uma variedade de ácidos graxos, com destaque para o ácido láurico (40-55%), o principal responsável pelas propriedades farmacológicas da planta (SANTOS et al. 2016) e o mirístico (11-27%), muito utilizado para a fabricação de sabão, glicerina e óleo comestível. Possui, também, pequenas quantidades de ácidos insaturados que conferem a todos os óleos dessa família um tempo maior de estabilidade quando armazenados por longos períodos (SANTOS et al. 2013; COSTA et al. 2015).

Os óleos vegetais possuem uma grande demanda no mercado mundial de produtos cosméticos devido ao interesse por parte dos consumidores em produtos oriundos de fontes naturais. Na indústria cosmética o óleo de amêndoas de coco babaçu se destaca por ser empregado em cremes faciais, corporais, e emulsões. Em formulações para o cuidado dos cabelos, o óleo de babaçu é útil, pois o ácido láurico presente auxilia na reposição lipídica e na elasticidade da fibra capilar (TEIXEIRA, 2005; SOLER; VITALI; MUTO, 2007; LIMA et al. 2010).

Os óleos vegetais conferem emoliência, hidratação, lubrificação, proteção, e em alguns casos, efeitos terapêuticos devido à presença de substâncias ativas. Também podem servir como excipientes em cosméticos e medicamentos (SAVIAN et al. 2011). Assim, uma grande importância se dá ao óleo de babaçu para a formulação de produtos cosméticos, que está relacionada à sua composição de ácidos graxos insaturados. Apresenta propriedades emolientes, que podem promover a hidratação da pele sem aumentar a oleosidade (LIMA et al. 2008; VIEIRA et al. 2017).

4.6 FORMULAÇÕES COSMÉTICAS

Nas últimas décadas, formulações cosméticas têm sido desenvolvidas e empregadas no tratamento ou prevenção de alterações cutâneas, como perda de elasticidade, secura, formação

de rugas e manchas, podendo, assim, retardar procedimentos invasivos, como a cirurgia plástica (TADINI; MERCURIO; CAMPOS, 2015).

O termo “cosmético” deriva da palavra grega “*Kosmetikos*”, que se originou da palavra “*Kosmeo*”, esta palavra significa “adornar, embelezar”. O conceito de beleza e aparência sempre representaram parte integrante do ser humano. De fato, nossos primeiros ancestrais usaram seus próprios corpos para fins ornamentais e religiosos, como refletido em rituais tribais e pinturas de guerra. Os primeiros registros de uso cosmético foram encontrados no Egito no ano 1400 aC (LYRIO et al., 2011; GONÇALVES; PINA, 2017).

No Brasil, os cosméticos são controlados pela Câmara Técnica de Cosméticos da ANVISA (CATEC/ANVISA) e pela Resolução RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. A definição oficial de cosméticos adotada por essa Câmara compreende todos os produtos de uso pessoal, cosméticos e perfumes que sejam constituídos por substâncias naturais ou sintéticas, de uso externo nas diversas partes do corpo humano, pele, sistema capilar, unhas, lábios, órgãos genitais externos, dentes e membranas mucosas da cavidade oral, com o objetivo exclusivo ou principal de limpá-los, perfumá-los, alterar sua aparência e ou corrigir odores corporais e ou protegê-los ou mantê-los em bom estado (ANVISA, 2018).

De acordo com a ABIHPEC (Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos) a indústria brasileira de higiene pessoal, cosméticos e perfumaria fechou o ano de 2017 com US\$ 14,5 bilhões, um crescimento real de 2,75%, ex-factory (líquido de imposto sobre vendas). O resultado modesto refletiu o peso das perdas de 6% e 9% em 2015 e 2016 respectivamente, acrescido da pesada carga tributária. Por seguimento, o Brasil é o 2º maior consumidor de: desodorantes, perfumes, produtos masculinos e proteção solar, o 3º consumidor de produtos de higiene oral, produtos infantis e produtos para os cabelos, o 4º maior consumidor em produtos para banho, 5º em produtos depilatórios e maquiagem e o 8º mercado consumidor em produtos para os cuidados com a pele (ABIHPEC, 2018).

De forma geral o setor cosmético acumula crescimento (GARBOSSA; CAMPOS, 2016). Esse crescimento se deve à busca por novos produtos, sobretudo produtos naturais com eficácia comprovada, bem como o interesse econômico da indústria por tais componentes. As características desejáveis dos ingredientes cosméticos são: eficácia, segurança, novidade, estabilidade de formulação, metabolismo fácil na pele e baixo custo. Além disso, em

comparação com os produtos cosméticos sintéticos, os produtos naturais são suaves e biodegradáveis, além de possuírem um perfil de baixa toxicidade (CHANCHAL, SWARNLATA, 2008; WAGNER et al. 2011).

Vários produtos vegetais descritos na literatura científica mostram atividades distintas na pele, como hidratante, antioxidante, protetor solar e despigmentação (MAGALHÃES et al. 2011; MAHMOOD et al. 2013). A pesquisa, o desenvolvimento e a produção de cosméticos orgânicos e naturais estabelecem a exclusão dos métodos tradicionais de produção, o estímulo à busca de alternativas naturais e a produção renovável e sustentável (MORAES, 2009; FONSECA-SANTOS; CORREA; CHORILLI, 2015).

4.6.1 Desenvolvimento de formulações cosméticas: emulsões

O perfil de qualidade de um produto cosmético engloba eficácia e segurança de seu uso, a estabilidade da formulação e o aspecto sensorial (GONÇALVES; CAMPOS, 2009). Nas últimas décadas a preferência pelos produtos manipulados vem aumentando significativamente. A farmácia magistral atende diversas especialidades e segundo Dallarmi, Miguel e Cansian (2012), 18% das formulações são emulsões dermatológicas e estéticas.

Define-se emulsão como um sistema termodinamicamente instável resultante da mistura de duas fases imiscíveis entre si, estabilizadas por um agente emulsificante, podendo ser classificada em O/A (óleo em água), A/O (água em óleo), A/O/A (água, óleo, água) e O/A/O (óleo, água, óleo) dependendo da fase externa, contínua ou também denominada dispersante (LIMA et al. 2008; FRANGE; GARCIA, 2009; MAHMOOD et al. 2013).

Entre os diferentes tipos de emulsões existentes, as emulsões contendo emulsificante não-iônico são amplamente empregadas em formulações cosméticas devido às suas características e propriedades, como, por exemplo, compatibilidade com o pH cutâneo, estabilidade frente a diferentes valores de pH e a possibilidade de incorporação de diferentes substâncias ativas (MILAN et al. 2007).

As formulações semi-sólidas de uso tópico são as que se destinam à aplicação sobre a pele. Do ponto de vista farmacotécnico as mais utilizadas são classificadas como pomadas, cremes, géis, pastas e emplastros. Entretanto, sob o ponto de vista físico-químico as preparações semi-sólidas têm sido classificadas como organogéis, hidrogéis e cremes (SANTIS, 2008).

Para Castelli (2008), as formulações para serem considerados estáveis, devem manter, durante a sua vida útil e em determinada embalagem, as mesmas características e propriedades que possuíam no momento em que se finalizou sua produção. A estabilidade das emulsões é avaliada e analisada seguindo parâmetros que incluem a viscosidade, as características organolépticas, pH, a homogeneidade e a integridade dos princípios ativos e espalhabilidade. Para Daher et al. (2014) os estudos preliminares de estabilidade são usados para delinear a fase inicial do desenvolvimento do produto.

5 OBJETIVOS

5.1 Geral

- Desenvolver e caracterizar uma formulação à base de óleo de coco babaçu (*Attalea speciosa*), avaliando a ação da formulação na redução da xerose cutânea em portadores de hanseníase do município de Buriticupu, estado do Maranhão, Brasil.

5.2 Específicos

- Avaliar as propriedades físico-químicas e cromatográficas por CG-EM do óleo de amêndoa de coco babaçu;
- Desenvolver estudo farmacotécnico de estabilidade para obtenção de emulsões contendo óleo de coco babaçu;
- Avaliar o fator de proteção solar (FPS) *in vitro* da formulação;
- Avaliar os parâmetros de pH e hidratação cutânea em portadores de hanseníase com o uso da formulação;
- Estudar o potencial terapêutica da formulação na redução da xerose.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 Materiais

A formulação/emulsão foi preparada utilizando-se óleo de babaçu (*Attalea speciosa*) obtidos de forma não-artesanal (por prensagem), adquiridas na Cooperativa Quilombola das Quebradeiras de Coco Babaçu (Cooperquilombola) na cidade de Penalva-MA (Figura 10), e com posterior avaliação das propriedades físico-químicas e cromatográfica do óleo (SANTOS, 2013) no Núcleo de Biocombustíveis, Catálise e Ambiental (NCCA) da Universidade Federal do Maranhão (UFMA). O exemplar da espécie está depositado no Hérbario Ático Seabra, sigla SLS com número de registro 01371.

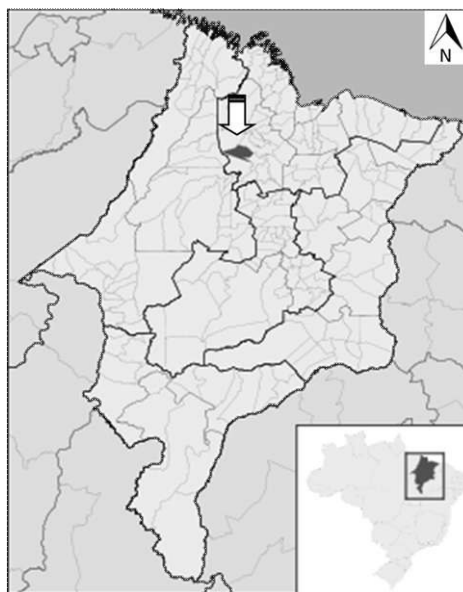


Figura 10 - Localização de região de coleta do óleo de coco babaçu (*Attalea speciosa*) no estado do Maranhão (Brasil): região da Baixada Maranhense, município de Penalva (PEN).

As demais matérias-primas usadas estão de acordo com o Manual das Denominações Comuns Brasileiras da Anvisa (2013) foram: Sodium Polyacryloyldimethyl Taurate (Aristoflex®), Álcool Cetoestearílico Etoxilado, Conservax, ButilHidroxiTolueno (BHT), Benzofenona 3 (Filtro solar UVA e UVB), Octilmetoxicinamato (Filtro solar UVB), Octocrileno (Filtro solar UVA e UVB), Dimetilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato (Uvinul A) (Filtro UVA).

6.2 Métodos para a caracterização físico-química do óleo de coco babaçu

As propriedades físico-químicas (índice de acidez, viscosidade, índice de refração e índice de saponificação) do óleo de coco babaçu não-artesanal e não filtrado (OBNA_nF) foram determinadas seguindo a metodologia descrita pela American Oil Chemists' Society (AOCS, 2013).

6.3 Preparação dos estéres metílicos de ácidos graxos a partir do óleo de coco babaçu

Para a preparação dos ésteres metílicos, foi seguida a metodologia de Moura et al. (2009) com algumas modificações, na qual usou-se óleo de coco babaçu. Não se aplicou o planejamento fatorial para definir os níveis ideais (nível -1 e +1) das variáveis que regulam o processo de produção do biodiesel, que compreendem a razão molar óleo: metanol, teor de catalisador (%), tempo de reação (min) e temperatura (°C).

6.4 Análise cromatográfica do óleo de coco babaçu não-artesanal

A identificação e a quantificação dos perfis dos ácidos graxos do óleo de coco babaçu artesanal e não-artesanal (por prensagem) foram realizadas em Cromatógrafo a gás acoplado a um Espectrômetro de Massa (CG-EM), marca SHIMADZU® com uma coluna capilar ZB-FFAP (30 m de comprimento x 0,25 mm de diâmetro interno x 0,25 µm de espessura de filme), fase polietilenoglicol (PEG). A temperatura do forno foi de 120 °C por 2 min, rampa de aquecimento até 180 °C (10 °C/min), nova rampa de aquecimento até 230°C (5 °C/min), permanecendo na temperatura final por mais 3 min. A temperatura do injetor e detector, ambos 250 °C, fluxo do gás de arraste Hélio (He) de 1,60 mL/min e split de 50.0. Com base nos valores da área total dos picos identificados, sendo esses correspondentes a 100%, pode-se quantificar a porcentagem de ácidos graxos em função da área relativa de cada pico (MOURA et al. 2009).

6.5 Preparo da emulsão hidratante e fotoprotetora

As emulsões foram preparadas pelo método “*Emulsion Inversion Phase*” (SANTOS et al. 2005; BOOCK et al. 2005; MORAIS et al. 2006). A fase aquosa e fase oleosa foram aquecidas separadamente a 75 ± 5 °C. A fase aquosa foi, então vertida sobre a fase oleosa constituída de óleo de babaçu e tensoativos. As emulsões foram mantidas sob agitação constante (agitador mecânico Fisatan mod. 713 D) a 1200 rpm até a completa

homogeneização das fases em temperatura ambiente 25 ± 2 °C. Durante a homogeneização foram adicionados os fotoprotetores. Após a produção, as emulsões foram pesadas e envasadas em potes de plástico (branco leitoso). Para a realização dos testes de estabilidade foram utilizadas amostras em condições e tempos de armazenamento diversos. Cada análise foi realizada em triplicata.

A formulação hidratante e fotoprotetora desenvolvida foi definida como gel-creme, pois foi adicionado agente geleificante na fase aquosa, cuja composição, assim como a finalidade de cada componente estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2 - Emulsão hidratante e fotoprotetora base de óleo de coco babaçu.

Matéria Prima	Concentração (%)	Finalidade
FASE AQUOSA		
Sodium Polyacryloyldimethyl Taurate	0,6	Estabilidade e Consistência
Água destilada	qsp ⁽¹⁾ . 100g	Veículo
FASE OLEOSA		
Álcool Cetoestearílico Etoxilado	6	Tensoativo
Metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno e fenoxietanol	0,3	Conservante
Óleo de Babaçu	10	Ativo
BHT	0,1	Antioxidante
FASE C		
Benzofenona 3	5	Filtro solar UVA e UVB
Octilmetoxicinamato	10	Filtro solar UVB
Octocrileno	8	Filtro solar UVA e UVB
Dimetilamino Hidroxibenzoil Hexil Benzoato (Uvinul A)	5	Filtro UVA

(1) Abreviação de “quantidade suficiente para”

6.6 Caracterização da formulação: estudo de estabilidade preliminar

6.6.1 Análise macroscópica da formulação

Os aspectos macroscópicos da emulsão foram avaliados para a observação de possíveis alterações na aparência geral, incluindo a cor, consistência, presença ou ausência de visíveis indicadores de instabilidade, tais como separação de fases, sedimentação e a formação de grumos (ANVISA, 2004).

6.6.2 Testes de centrifugação

Em um tubo de ensaio cônico graduado para centrífuga (Beckman Coulter Ltda - Mod. J-25) foram adicionados 10,0 g da formulação e foram submetidas aos ciclos de 1.000, 2.500 e 3.500 rpm, durante 15 minutos em cada rotação à temperatura ambiente, para a visualização de uma possível separação de fase. Diante de qualquer sinal de instabilidade há necessidade de reformulação. Após ser aprovado nesse teste, o produto foi submetido aos testes de estabilidade (RIEGER, 1987; ANVISA, 2007).

6.6.3 Ensaios de estabilidade acelerada

As amostras foram acondicionadas em frascos de plástico constituído de Politereftalato de etileno (PET), opaco, com tampa rosqueável, com capacidade para 100 g de formulação, consideradas estáveis pelos testes preliminares e submetidas a condições variáveis de temperatura por diferentes períodos; temperatura ambiente (TA): 25 ± 2 °C (temperatura ambiente controlada); geladeira (TG): $2 \pm 0,2$ °C (Geladeira Consul Frost Free 120 L) e Estufa (TE): 40 ± 2 °C (Estufa Nova Ética). A formulação foi acondicionada em frascos de plásticos (brancos leitosos) com 100,0 g cada.

As leituras foram realizadas antes do início do teste (24 horas após o preparo das formulações) e no 7º, 15º e 30º dias (T0, T7, T15 e T30) (LIMA et al. 2008; ANVISA, 2007). Os parâmetros avaliados foram: características organolépticas, valor do pH e determinação da viscosidade e microscopia da formulação.

6.6.4 Determinação do pH

O valor de pH da formulação foi medido à temperatura ambiente 25 ± 2 °C utilizando-se um pHmetro (Bante Instruments - Mod. 922), inserindo-se o eletrodo diretamente na amostra (FERRARI, 2002; ANVISA, 2007; VIEIRA et al. 2017), previamente calibrado com soluções de pH 4,0 e 10. As leituras foram realizadas em triplicata.

6.6.5 Viscosidade

Os valores de viscosidade (CPS) da formulação foram determinados utilizando-se viscosímetro digital rotativo (Brookfield® - Mod. DV-II) com Spindle 96 e velocidades de rotação variadas entre 0,3; 0,6; 1,5; 3; 6; 12; 30 e 60 rpm. As leituras foram realizadas

diretamente no pote de armazenamento das formulações, inserindo-se a Spindle verticalmente na amostra. Verificada a ausência de bolhas junto ao fuso, foi procedida à leitura da viscosidade, de acordo com as velocidades de rotação (ANVISA, 2007).

6.6.6 Avaliação da homogeneidade dos glóbulos por microscopia

Após os testes preliminares, foi observada a homogeneidade dos glóbulos da emulsão por microscopia. Por meio de um microscópio binocular fotônico (Leica DMLS® Ltda) acoplado a uma câmera digital (Moticam® 1.000) e software (Motic Imagem Plus 2.0) foram observados os glóbulos no aumento de 40x em objetiva para fotomicrografias. Utilizou-se cerca de 0,1 g de cada formulação individualmente e diluídas com 1 gota de água destilada e colocadas na lâmina microscópica (Perfecta® Ltda - espessura 1,0 a 1,2 mm) sob prensa de lamínula (ANVISA, 2007; VIEIRA et al. 2017).

6.6.7 Avaliação das propriedades oclusivas

Para a determinação do efeito oclusivo da formulação gel-creme, copos de vidro de 40 mL, com diâmetro de 4,6 cm foram cheios com 30 g de água destilada, e cobertos com papel de filtro (filtros de celulose, 90 mm, Whatman número 6, tamanho de corte: 3 µm). As amostras foram espalhadas na superfície do filtro (13,3 mg/cm²) e armazenadas em estufa a 40 °C durante 48 h. Os copos foram cobertos com papel de filtro sem amostra e serviram como referência. O fator de oclusão (F) foi calculado de acordo com a Equação 1, após 6 h, 24 h e 48 h, onde A é a perda de água sem amostra (referência), e B é a perda de água com amostra. Cada experimento foi realizado em triplicata (WISSING; MULLER, 2002; SOUTO et al. 2004; GOLMOHAMMADZADEH; MOKHTARI; JAAFARI, 2012).

$$F = [(A - B) / A] \times 100$$

Equação 1 - Fórmula para o cálculo do fator de oclusão (F).

6.7 Determinação *in vitro* do Fator de Proteção Solar (FPS)

6.7.1 Determinação do FPS *in vitro* da formulação gel-creme por absorbância no UV

Foram preparadas três soluções com concentração final de 0,2 mg/mL da formulação gel-creme de óleo de coco babaçu em etanol preconizadas pelo método de Mansur. Essas soluções foram então submetidas à leitura em espectrofotômetro modelo JASGO V-630 para

a determinação das absorvâncias na faixa de comprimento de onda de 290 a 320 nm, sendo a absorvância lida a cada 5 nm. A seguir, foi utilizada a equação matemática (Equação 2) que relaciona o efeito eritematogênico e a intensidade da radiação (EE x I) descritos na Tabela 3 (MANSUR et al. 1986; FREITAS et al. 2001).

Nesse trabalho, a determinação do FPS *in vitro* por absorvância no UV foi utilizado como método de triagem na seleção da formulação que seguiria os testes de estabilidade preliminar.

$$SPF(spectrometry) = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times abs(\lambda)$$

Equação 2 - Cálculo do FPS *in vitro* por espectrofotometria por absorvância no UV.

Onde CF é o fator de correção (FC = 10); EE (λ) é o efeito eritematogênico da radiação de comprimento de onda (λ); I (λ) é a intensidade da luz solar no comprimento de onda (λ); abs (λ) é a leitura espectrofotométrica da absorvância da solução no comprimento de onda relacionado (MANSUR et al. 1986).

Tabela 3 - Relação entre intensidade da radiação e o efeito eritematogênico em cada comprimento de onda.

λ (nm)	EE x I (normalized)
290	0.0150
295	0.0817
300	0.2874
305	0.3278
310	0.1864
315	0.0839
320	0.0180

Fonte: MANSUR et al. 1986

6.7.2 Determinação do FPS *in vitro* da formulação gel-creme por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração Labsphere®

Os testes de FPS *in vitro* por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração Labsphere® foram desenvolvidos com o uso de placas de quartzo de 25 cm² revestidas de filme transpore (3 M), sobre o qual a formulação gel-creme foi depositada e uniformemente espalhada, com a aplicação de 1,2 mg/cm²

A aplicação foi realizada diretamente nas placas, sobre balança analítica, e o espalhamento realizado com dedeira de látex, em movimentos padronizados de forma a obter camadas uniformes. Após 15 minutos sob proteção de luz, as placas com as amostras foram diretamente levadas ao irradiador ultravioleta e realizadas as medições dos valores de FPS em nove posições diferentes de cada placa analisada. Em seguida o aparelho Labsphere® UV-2000S, calculou automaticamente a média do valor do FPS *in vitro* das nove leituras realizadas de cada amostra. Inicialmente foi obtido um espectro do suporte, tratado previamente com vaselina líquida, para ser utilizado como referência de 100% de transmitância.

6.8 Ensaios clínicos de biometria cutânea

6.8.1 Local, População do Estudo

Os pacientes foram recrutados no município de Buriticupu, MA (Figura 11), localizado na região pré-amazônica e que apresenta padrão epidemiológico de hiperendemia, caracterizada por coeficientes de detecção elevados da doença. Os dados foram coletados, no período de 2015 a 2018. No período supracitado, o município contava com 105 casos de hanseníase. Mas para a amostra selecionou-se apenas voluntários da sede da cidade, já que existia dificuldade de deslocamento dos voluntários que moravam nos povoados até o local das análises biométricas. Ressalta-se que a Universidade Federal do Maranhão (UFMA) já desenvolve projeto com hanseníase no município desde o ano de 2003 por uma equipe integrada por professores/pesquisadores, médicos, com formação em doenças infecciosas e parasitárias (SILVA et al. 2012; SILVA, et al. 2010; SILVA et al. 2007).

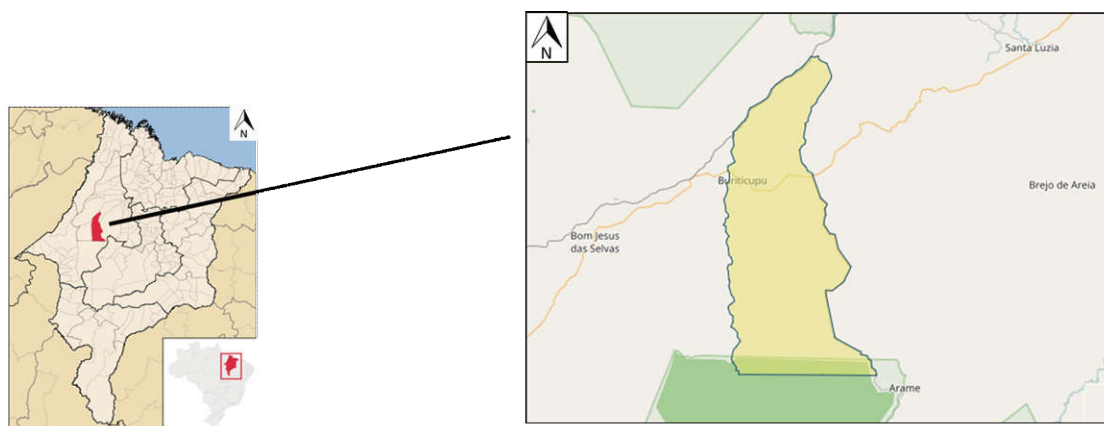


Figura 11 - Localização de região do estudo clínico no estado do Maranhão (Brasil): região da Pré-Amazônia, município de Buriticupu.

6.8.2 Ensaios Clínicos *in vivo*

O delineamento experimental seguiu os trabalhos de Milan et al. (2007) e Costa et al. (2014), nos quais foram constituídos de ensaio clínico intraindividual (cada paciente serviu como seu próprio controle), ou seja foi delimitado no corpo do paciente, três regiões com quadro de xerose cutânea: FA (tratamento com formulação com princípio ativo), FB (tratamento com formulação sem princípio ativo) e controle (sem tratamento). O fator em estudo foi a emulsão hidratante testada em pacientes em tratamento medicamentoso (início, meio e fim do tratamento) para hanseníase, assim como pacientes que já receberam alta do tratamento medicamentoso, mas ficaram com o ressecamento da pele (xerose cutânea) como sequela. A variável avaliada foi a hidratação cutânea em 30 dias de teste, dividida em dois ciclos de 15 dias (D0, D7 e D15) para critério de análise.

A amostra selecionada para o estudo foi constituída de 59 pacientes de ambos os sexos, atendidos no Núcleo de Estudos em Medicina Tropical da Pré-amazônia (NEMTPA) ou nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) que apresentavam quadro de xerose cutânea, que fazem ou fizeram tratamento para hanseníase do tipo virchowiana (HV) ou hanseníase dimorfa (HD). Formas clínicas que predisõem ao desenvolvimento de xerose cutânea.

Os sujeitos da pesquisa foram orientados a utilizar o produto sob investigação (formulação gel-creme à base de óleo de amêndoas de *Attalea speciosa*) 1 vez ao dia, em dois ciclos de 15 dias: primeiro com a formulação gel-creme com óleo de babaçu (tratamento A) e o segundo, com a formulação gel-creme sem óleo de babaçu (tratamento B). Em ambos os ciclos foi incluída uma área controle (não tratada).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Pesquisa Humana com parecer nº 2181329 de acordo com o preconizado pela Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde (CSN)/ Ministério da Saúde (MS). Pacientes ou responsáveis legais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) para serem incluídos no estudo.

6.8.3 Critérios de inclusão

Foram usados como critério de inclusão: ausência de histórico de reações alérgicas; ausência de doenças de base; boa compreensão.

6.8.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: pessoas que possuía alguma lesão cutânea; doenças sistêmicas (diabetes e doença renal), bem como hipersensibilidade conhecida a produtos cosméticos; crianças e gestantes ou lactantes.

6.8.5 Riscos e Benefícios

Nenhum voluntário apresentou algum tipo de doença dermatológica antes e após os testes. No entanto, o principal risco diz respeito à irritação cutânea ou possíveis reações alérgicas aos componentes da formulação hidratante. Tais riscos foram minimizados pelo questionário aplicado no início da seleção dos voluntários, pois problemas cutâneos, reações alérgicas foram critérios para a não participação ou entrada do voluntário no estudo. Mas, caso o voluntário, durante o tratamento sentisse algum desconforto com a utilização da formulação hidratante, o mesmo foi orientado a descontinuar o tratamento com a formulação e comunicaria aos membros da equipe o ocorrido, passando a ser acompanhado por um médico da equipe executora do projeto.

6.8.6 Avaliação da ação hidratante e do pH cutâneo

A avaliação foi realizada em ambiente climatizado com umidade relativa e temperatura controlada (UR: $45 \pm 5\%$; T: $24 \pm 2^\circ\text{C}$). O teste foi realizado em 20 voluntários (16 homens e 4 mulheres). Os voluntários permaneceram por 10 minutos no local de teste, antes da primeira medida da hidratação cutânea. Os voluntários não usaram nos antebraços produto cosmético algum durante os 30 dias de experimento, também nenhuma lavagem com sabão foi feita durante pelo menos 4 horas antes das medições da pele, o que poderia afetar a função EC, pH, hidratação e de barreira. Em uma região do corpo dos voluntários foram demarcada duas áreas de 8 cm x 4 cm. A emulsão cosmética em teste foi aplicada em uma das regiões delimitadas: FA (tratamento com formulação com princípio ativo), e outra região serviu como controle (C) (sem aplicação do produto), realizadas durante 15 dias. Após 15 dias duas novas regiões xeróticas foram delimitadas: FB (tratamento com formulação sem princípio ativo), e outra região serviu como controle (C) (sem aplicação do produto), e avaliadas durante 15 dias de teste. Foi aplicado 1 g de produto na região delimitada, com espalhamento delicado, utilizando-se o dedo indicador. As medidas de hidratação foram realizadas antes da aplicação (D0), durante o tratamento (D7) e ao fim do tratamento (D15)

em ambas as regiões delimitadas. Para avaliação *in vivo* utilizou-se Equipamento Derma Unit SSC 3[®] (Figura 12 e Figura 13) que possui um Corneometer[®] CM 825 (Courage e Khazaka electronic GmbH, Alemanha), no qual avalia-se a capacitância da pele baseado na variação das constantes dielétricas da água em relação a outros componentes da pele. Já a medida do pH cutâneo, que foi realizada diretamente sobre a pele dos voluntários, empregando-se o Skin-pHmeter[®] (Courage e Khazaka electronic GmbH, Alemanha). Foram realizadas três leituras de cada região delimitada.



Figura 13 - Equipamento Derma Unit SSC 3[®] para a de leitura da hidratação e pH cutâneo.

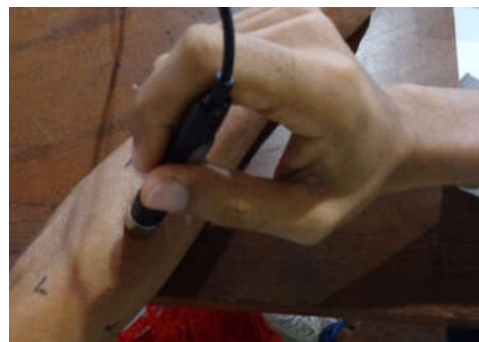


Figura 12 - Análise não invasiva utilizando método da biometria cutânea, equipamento Derma Unit SSC 3[®] para a de leitura da hidratação e pH cutâneo.

6.9 Análise estatística

As análises estatísticas dos dados de estabilidade preliminar, acelerada, avaliação *in vivo* da hidratação e o valor de pH cutâneo foi realizada pela análise de variância paramétrica (ANOVA), bem como o teste de Fischer (teste F) e o teste de Tukey ($p < 0,05$) (FERRARI; ROCHA-FILHO, 2011) usando o software Graph Pad Prism[®] versão 6.01.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

7.1 Caracterização físico-química do óleo de coco babaçu

O óleo de coco babaçu (*A. speciosa*) foi obtido pelo processo de extração, tipo prensagem. Nesse processo de extração obteve-se o óleo de babaçu não filtrado (OBNA_{NF}).

A análise físico-química do OBNA_{NF} (Tabela 4) apresentou baixo índice de acidez, estando de acordo com os padrões Codex Alimentarius (2015) e RDC nº 270 da ANVISA (2005).

Tabela 4 - Características físico-químicas do óleo de coco babaçu prensado não filtrado (OBNA_nF) em Penalva-MA em comparação ao padrão de qualidade Codex Alimentarius e RDC N° 270.

Parâmetro	OBNA _n F	Codex Alimentarius	ANVISA (RDC 270)
Índice de Acidez (mg KOH g óleo ⁻¹)	3,582 ± 0,084	Máx 4,0	Máx. 5,0%
Índice de Saponificação (mg KOH g óleo ⁻¹)	334,276 ± 0,063	245 - 256	246 - 256
Índice de Refração nD40	1,447 ± 0,000	1,448 - 1,451	1,448 - 1,452
Densidade Relativa a 25°C (g mL ⁻¹)	0,923 ± 0,001	0,914 - 0,917	0,914 - 0,917

nD40 = índice de refração a 40°C; Os valores representam as médias e os desvios padrão da média (n = 3)

Esses resultados mostram que durante a produção e armazenagem dos óleos não ocorreram hidrólise e oxidação, que a temperatura ambiente não foi capaz de afetar a constituição dos ácidos graxos constituintes, comprovada pela acidez dos óleos dentro do preconizado pelos padrões nacional e internacional. Para Canesin et al. (2014) o índice de acidez reflete a quantidade de ácidos graxos livres presentes nas amostras. Uma acidez mais elevada dos óleos poderia ser esperada, Stachiw et al. (2016) afirma que os óleos vegetais, especialmente os produzidos a partir de oleaginosas típicas do Norte e Nordeste do país possuem elevada acidez natural. O índice de acidez elevado é um agravante na utilização como alimento ou na obtenção do biocombustível (MEHER; SAGAR; NAIK, 2006; STACHIW et al. 2016).

De acordo com Oliveira, Neves e Silva (2013) o índice de acidez revela a forma incorreta de colheita dos frutos, amadurecimento e armazenamento incorreto, bem como do processamento incorreto. Lima, Carvalho e Santos (2008) afirmam que a decomposição das gorduras pela enzima lipase é acelerada pela luz e calor, gerando como produto da reação a formação de ácidos graxos livres (AGL) que aumentam a acidez e causam sabor e odor desagradáveis.

A amostra de OBNA_nF apresentou valor elevado do índice de saponificação em relação ao estabelecidos pelo Codex Alimentarius (2015); RDC nº 270 da ANVISA (2005). O índice de saponificação é uma medida usada para prever os tipos de triglicerídeos presentes em uma amostra. Valores altos indicam que os triglicerídeos contêm ácidos graxos de cadeias curtas (RAMIREZ-NIÑO et al. 2018). Segundo Odoom e Edusei (2015) os valores elevados de saponificação encontrados para os óleos prensados em comparação com o padrão Codex Alimentarius (2015) e RDC nº 270 da ANVISA (2005) sugerem baixo nível de impurezas das amêndoas. O maior consumo de Hidróxido de Potássio (KOH) pelas amostras OBNA_nF demonstra a maior predominância de ácidos graxos de baixo peso molecular (OLIVEIRA; NEVES; SILVA, 2013).

O índice de refração da amostra OBNA_nF encontrava-se dentro dos padrões estabelecidos pelo Codex Alimentarius (2015) e RDC nº 270 da ANVISA (2005), mesmo que a espécie estabelecida pelo padrão Codex (*Attalea funifera*) não seja a mesma da espécie brasileira (*Attalea speciosa*). O índice de refração (IR) é uma característica importante que determina o grau de saturação ou insaturação de óleos e gorduras. Visando à utilização do IR para definir critérios de identidade e qualidade de diferentes tipos de óleos, o IR varia de acordo com peso molecular, comprimento da cadeia de ácidos graxos, grau de insaturação dos óleos (SADOUDI; ALI AHMED, 2017).

A análise de densidade mostrou que a amostra de óleo de coco babaçu (*A. speciosa*) apresenta valores elevados aos preconizados pelo Codex (0,914 - 0,917 g/mL a 25 °C). Oliveira, Neves e Silva, (2013) estudando *Orbignya spp*, encontra também elevados valores de densidade. Isso deve-se a característica dos óleos estarem relacionados ao menor grau de insaturação.

7.2 Estudo cromatográfico do óleo de coco babaçu transesterificado em metanol

A Figura 14 mostra o cromatograma da amostra de ésteres metílicos obtidos, a partir da reação de transesterificação do óleo de coco babaçu e analisadas por CG-EM. O resultado da quantificação demonstrou que a amostra OBNA_nF analisada apresentou perfil de eluição cromatográfica, em que se destacaram a predominância dos ésteres de ácido graxo laurato e o miristato.

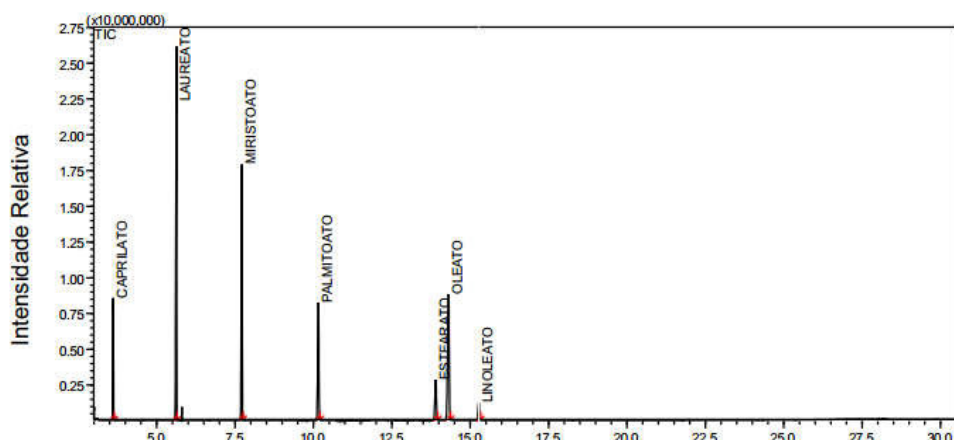


Figura 14 - Cromatograma dos ésteres metílicos de OBNAF.

Os resultados da Tabela 5 mostram que óleo de babaçu (OBNAF) é rico em ácido láurico (26,31%). O resultado obtido para esse parâmetro mostra que a porcentagem (%) de ácido láurico C12:0 na amostra OBNAF foi inferior aos valores do Codex *Alimentarius*. O resultado corrobora os valores encontrados por Chow (2007); Lima et. al. (2007); Ferreira et. al. (2012) Ferrari e Soler (2015) usados como parâmetro nesse trabalho. O ácido láurico confere ao óleo de babaçu atividade antiviral (YANG et al. 2009), bactericida (YANG et al. 2009) e anti-inflamatória (MARTINS et al. 2006). Funciona como promotor de adsorção melhorando a veiculação de fármacos por via tópica (LIMA et al. 2008). Os ácidos graxos saturados compreenderam um total de 71,92% da amostra de OBNAF o que promove uma boa estabilidade oxidativa ao óleo. De forma geral, a alta porcentagem de ácidos graxos saturados presentes nas amostras de óleo de babaçu faz com que o mesmo seja mais resistente à oxidação lipídica, possibilitando redução da rancidez oxidativa nos produtos à base de óleo de babaçu (ODOOM; EDUSEI, 2015).

Tabela 5 - Composição de ácidos graxos de amostras de óleo de coco babaçu não e não filtrado (OBNAF) obtido na Associação Quilombola das Quebradeiras de Coco Babaçu (Coperquilombola) na cidade de Penalva – MA.

Ácidos Graxos		Codex Alimentarius (2015)
Compostos	% (Ácido Graxo)	
	OBNAF	
C 10:0 Cáprico	7,29	1,2 - 7,6
C 12:0 Láurico	26,31	40,0 - 55,0
C 14:0 Mirístico	19,93	11,0 - 27,0
C 16:0 Palmítico	12,79	5,2 - 11,0
C 18:0 Estereárico	5,60	1,8 - 7,4
C 18:1 Oléico	18,83	9,0 - 20,0
C 18:2 Linoléico	2,38	1,4 - 6,6
Outros	-	-
Σ Saturados	71,92	61,90 - 115,4
Σ Monoinsaturados	18,83	9,0 - 20,0
Σ Poliinsaturados	2,38	1,4 - 6,6

7.3 Desenvolvimento da formulação gel-creme hidratante e fotoprotetor de óleo de coco babaçu

Foram desenvolvidas duas formulações I e II (Figura 15) do tipo óleo em água (O/A). De acordo com análise macroscópica, logo após o preparo das formulações a formulação II apresentou mudança de cor (tonalidade acastanhada), sugerindo uma provável oxidação. Assim, foi adicionado 0,1% de BHT (Butil Hidroxitolueno) à referida formulação. Já a formulação I não apresentou mudanças nos testes de triagem (centrifugação e mascropia).

O óleo de babaçu foi utilizado como ativo na formulação pois apresenta grande potencial de ácidos graxos. Conforme Lima et al. (2008) e Vieira et al. (2017) por ser um produto natural e devido a sua composição graxa, apresenta propriedades emolientes, compatibilidade com a pele e propriedades hidratantes superiores aos dos óleos de amêndoa e de semente de uva.

As formulações I e II foram desenvolvidas com mesma concentração de óleo de coco babaçu (10%) que teve a finalidade de funcionar como ativo emoliente. Concentrações diferentes de filtros solares químicos, também foram adicionadas à formulação. Todas as formulações mostraram-se estáveis no teste de centrifugação realizado 24h depois de serem produzidas.

Lima et al. (2008) em seu trabalho de desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*), afirma que foi possível desenvolver emulsão estável do tipo O/A viável comercialmente com óleo de babaçu. Esse trabalho mostra a capacidade do óleo de babaçu, produto natural, ser utilizado no preparo de formulações cosméticas, além de promover o desenvolvimento sustentável, pode gerar projetos de responsabilidade social que envolve as comunidades regionais.



Figura 15 - Formulações gel-creme de óleo de coco babaçu, com alteração de cor na formulação II.

Os filtros solares químicos adicionados à formulação que tiveram a finalidade de aumentar a proteção do EC somado aos benefícios da atividade emoliente promovida pelo óleo de amêndoas de coco babaçu. Para Schalka e Reis (2011) fotoprotetores tópicos, ou protetores solares, ou ainda filtros solares, são substâncias de aplicação cutânea de diferentes apresentações que contem em sua constituição ingredientes capazes de interferir na radiação solar, reduzindo os efeitos deletérios da radiação.

As emulsões constituem de longe o melhor veículo para os filtros solares, pois são constituídas de componentes tanto apolares quanto polares, podem carregar em sua estrutura tanto filtros hidrossolúveis quanto lipossolúveis, fato bastante saudável do ponto de vista da proteção (FLOR; DAVOLOS; CORREA, 2007). O método desenvolvido por Mansur et al. (1986) é um método rápido e eficaz para avaliar o FPS de substâncias e produtos, sendo

empregado na fase de desenvolvimento de formulações, pois apresenta boa correlação com o método *in vivo*. Este método, utilizado na triagem da formulação que seguiria os testes de estabilidade, mostrou que a formulação I apresentou baixo FPS (FPS = 17,3) em comparação com a formulação II, que apresentou FPS = 23. Portanto, a formulação II foi selecionada para as etapas do estudo de estabilidade preliminar. No entanto, o método de escolha para avaliação do FPS da formulação, pós-triagem, foi o método *in vitro* de espectrofotometria por transmitância com esfera de integração, pois de acordo com Velasco et al. (2011), é um aparelho com sistemas de melhor razão sinal/ruído, pois o ruído interferiria significativamente no sinal dos resultados experimentais, além da menor exposição da amostra ao meio de uma luz UV.

Os estudos preliminares de estabilidade são usados para delinear a fase inicial do desenvolvimento da formulação. Estes estudos usam condições extremas e diferentes para acelerar as reações potenciais entre os componentes e demonstrar os processos mais comuns de instabilidade de emulsões (DAHER et al. 2014).

7.4 Centrifugação

A centrifugação da formulação II, realizada 24h depois de formulada (Figura 16) é um parâmetro recomendado pelo guia de estabilidade cosméticos da ANVISA. Este parâmetro tem por finalidade aumentar abruptamente a força de gravidade, aumentando a movimentação das partículas, e gerar condição favorável para se observar uma possível instabilidade (ANVISA, 2004; CASTELI et al. 2008; FERRARI; ROCHA-FILHO, 2011). Após o teste em triplicata, a formulação não apresentou qualquer sinal de instabilidade física, tais como a cremeação e a separação de fase. Esta última característica, por sinal, é uma das mais importantes a ser analisada, pois, uma vez ocorrida a separação de fases, todas as outras características específicas de uma emulsão também serão afetadas (CASTELI et al. 2008).



Figura 16 - Formulações gel-creme de óleo de coco babaçu em triplicata, após 15 min de centrifugação a 3.000 rpm.

Daher et al. (2014) trabalhando com formulações O/A, ao aplicar a mesma velocidade de rotação, 3000 rpm durante 30 min., também observou que as formulações não desestabilizaram, no entanto, o autor utilizou mais componentes nas fases aquosa e oleosa, quando comparada à formulação desenvolvida nesse estudo. Já Lima et al. (2008) utilizaram óleo de babaçu na confecção de formulações; ao submeter as mesmas aos ciclos de 1.000, 2.500 e 3.500 rpm (70, 440 e 863 g, respectivamente) durante 15 min. em cada rotação à temperatura ambiente, também não identificou nenhuma instabilidade.

7.5 Avaliação da homogeneidade dos glóbulos por microscopia

As fotomicrografias da formulação (aumento de 40x) em todas as condições (TA, TG e TE) no 7º, 15º e 30º dias, no qual foi submetida, mostraram que as formulações contêm pequenos glóbulos de óleo dispersos na fase externa (água), glóbulos bem formados e homogêneos, com uniformidade em toda a lâmina. Assim, torna-se difícil a agregação e uma possível desestabilização da emulsão (Figura 17).

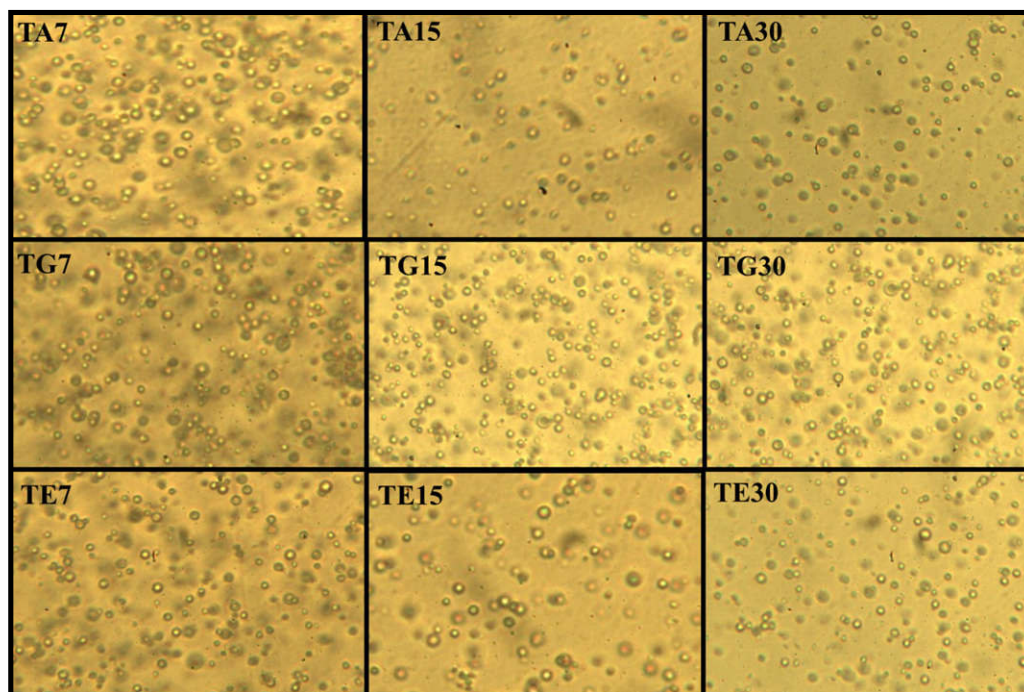


Figura 17 - Microscopia da formulação gel-creme de óleo de coco babaçu (GCOB) nas condições: TA – temperatura ambiente: sete dias (7), quinze dias (15) e trinta dias (30); TG - temperatura de geladeira: sete dias (7), quinze dias (15) e trinta dias (30); TE – temperatura de estufa: sete dias (7), quinze dias (15) e trinta dias (30). (Objetiva de 40x).

Com base na observação microscópica, verificamos que quanto menores e homogêneos os glóbulos, maior a tendência de uma formulação ser estável. As emulsões com um grande número de pequenos glóbulos são altamente eficientes como produtos farmacêuticos e/ou cosméticos (VASILJEVIC; VULETA; PRIMORAC, 2005; VIEIRA et al. 2017).

7.6 Avaliação das Características Sensoriais

A Figura 18 mostra a cor da formulação gel-creme contendo o óleo de coco babaçu, classificada de cor amarelo-claro, com odor característico do óleo e consistência de aspecto creme.



Figura 18 - Formulações gel-creme de óleo de coco babaçu, de cor amarelo-claro.

Não foi percebida mudanças de cor, odor e aspecto (Tabelas 6, Tabela 7 e Tabela 8) na formulação desenvolvida para o estudo de estabilidade 24 horas (após o preparo da formulação), 7º, 15º e 30º dias respectivamente, nas condições de temperatura ambiente (TA), geladeira (a frio) (TG) e estufa (a quente) (TE).

Tabela 6 - Cor da formulação nas condições de temperatura: ambiente (TA), a frio (TG) e a quente (TE), nos tempos 24h (T0), 7 dias (T7), 15 dias (T15) e 30 dias (T30).

Formulações	Condição	Dia			
		T0	T7	T15	T30
		Cor	Cor	Cor	Cor
GCOB	TA	N	N	N	N
	TG	N	N	N	N
	TE	N	N	N	N

Cor: N – normal; L – levemente modificado; M – moderadamente ou ligeiramente modificado; I – intensamente modificado.

Tabela 7 - Odor da formulação nas condições de temperatura: ambiente (TA), a frio (TG) e a quente (TE), nos tempos 24h (T0), 7 dias (T7), 15 dias (T15) e 30 dias (T30).

Formulações	Condição	Dia			
		T0	T7	T15	T30
		Odor	Odor	Odor	Odor
GCOB	TA	N	N	N	N
	TG	N	N	N	N
	TE	N	N	N	N

Odor: N – normal; L – levemente modificado; M – moderadamente ou ligeiramente modificado; I – intensamente modificado.

Tabela 8 - Aspecto da formulação nas condições de temperatura: ambiente (TA), a frio (TG) e a quente (TE), nos tempos 24h (T0), 7 dias (T7), 15 dias (T15) e 30 dias (T30).

Formulações	Condição	Dia			
		T0	T7	T15	T30
		Aspecto	Aspecto	Aspecto	Aspecto
GCOB	TA	N	N	N	N
	TG	N	N	N	N
	TE	N	N	N	N

Aspecto: N – normal; L – levemente modificado; M – moderadamente ou ligeiramente modificado; I – intensamente modificado.

Os ensaios organolépticos fornecem parâmetros que permitem avaliar, de imediato, o estado da amostra em estudo por meio de análises comparativas, com o objetivo de verificar alterações como separação de fases, precipitação e turvação, possibilitando o reconhecimento primário do produto (ANVISA, 2007). No entanto, Lange; Heberlé; Milão (2009) no desenvolvimento de emulsões base não-iônica observou que a 45 °C as formulações desestabilizaram, sugerindo que a evaporação de água da formulação e/ou a ação do calor acelera reações entre os componentes da mesma, ou ainda pelo uso de extrato seco incorporado a formulação. Usando óleo de babaçu como ativo e diferentes tipos de tensoativos no desenvolvimento de emulsões, Lima et al. (2008) conseguiram obter uma formulação estável com adição de Span® 80. Segundo o mesmo autor a utilização do Span®

80 é recomendada para aumentar a estabilidade de emulsões pois, promove diminuição do tamanho do glóbulo por reduzir a tensão na interface O/A. No entanto, a utilização de menos componentes no desenvolvimento da formulação a base de óleo de babaçu, destaca-se pois não evidenciou-se sinal de instabilidade, evidenciando a competência do tensoativo utilizado. Vieira et al. (2017), também usando óleo de babaçu em suas formulações, como potencial hidratante, indicaram que as formulações foram fisicamente estáveis.

7.7 Determinação do pH

Acompanhar o valor do pH é de fundamental importância para determinar a estabilidade das emulsões. De fato, variações de pH indicam a ocorrência de reações químicas. Alterações no pH também podem indicar a decomposição química dos componentes da formulação e promover mudanças em outras propriedades físico-químicas, como a viscosidade (FRANGE, GARCIA, 2009; DAHER et al. 2014). Esta situação não ocorreu com a formulação em questão a base óleo de babaçu, indicando a estabilidade dos componentes da fórmula. De acordo com os resultados apresentados na Tabela 9 e complementada pela Figura 19, o pH da formulação gel creme de óleo de coco babaçu em todas as condições e períodos de tempo não apresentaram diferença estatística significativa ($p > 0,05$), característico da pele que é levemente ácida com pH que varia de 4,6 a 5,8, dependendo da região aplicada (LONARDINI, 2002; PRESTES et al. 2009, SAVIAN et al. 2011). No entanto, a exceção se dá a amostra TAT30 que apresentou $\text{pH} = 5,1$ ($\text{DP} \pm 0,06$), mas dentro do limiar da faixa de pH preconizados para formulações de uso tópicas (5 – 7) (FERREIRA, 2008).

Tabela 9 - Valores de pH da emulsão óleo de coco babaçu obtidas e armazenadas sob condições (ambiente (TA); geladeira (TG) e estufa (TE) e períodos de tempo diversos (T0 (24h após o preparo), T7, T15 e T30).

DIAS	TA	TG	TE
T0	4,686 $\pm$ 0,02	-	-
T7	4,835 $\pm$ 0,03	4,724 $\pm$ 0,01	4,798 $\pm$ 0,02
T15	4,922 $\pm$ 0,02	4,722 $\pm$ 0,01	4,771 $\pm$ 0,00
T30	5,136 $\pm$ 0,06	4,701 $\pm$ 0,02	4,770 $\pm$ 0,02

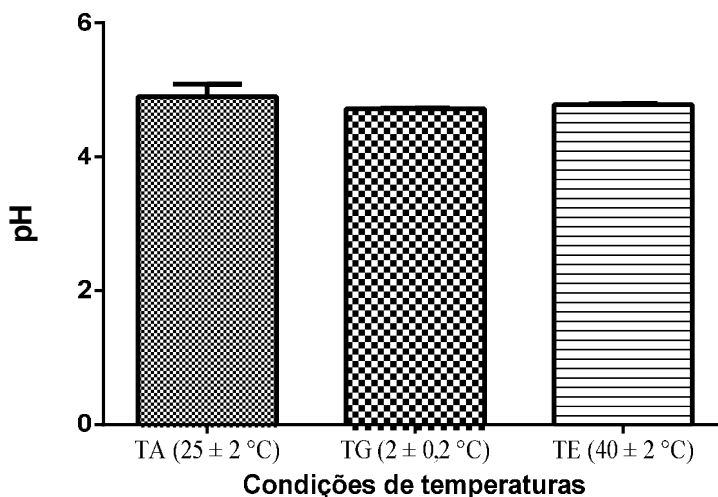


Figura 19 - pH das formulações nas mais diferentes temperaturas (TA, TG e TE) estudado em 30 dias. Os dados representam média ± DP. O resultado não mostrou diferença estatística ($p = 0,3189$), usando ANOVA e Tukey ($p < 0,05$).

Em estudos de estabilidade acelerada normalmente ocorrem variações que se deve as reações de hidrólise ou mesmo à oxidação dos componentes das formulações (CASTELI et al. 2008; GONÇALVES; SREBERNICH; SOUZA, 2011; MAHMOOD et al. 2013). No entanto, não foi identificado hidrólise ou oxidação no desenvolvimento final da formulação em estudo.

7.8 Viscosidade

A Viscosidade é um parâmetro que determina se um produto exibe a consistência e fluidez adequadas e pode indicar se a estabilidade é adequada, pois fornece uma indicação do comportamento do produto ao longo do tempo (ANVISA, 2004; DAHER et al. 2011).

No presente estudo, a viscosidade da formulação não mostrou diferença significativa ($p > 0,05$) quando exposta às diferentes condições de estresse. Pode-se observar que o gradiente de velocidade de rotação aplicado (rpm), mostrou a dependência da viscosidade (mPa.s) e o gradiente de velocidade de rotação aplicado nas amostras (Figura 20), sob várias condições de temperatura (ambiente (TA), geladeira (TG) e estufa (TE)) ao longo de um período de 30 dias de estudo. Desta forma, o gráfico mostra um comportamento não newtoniano da formulação, pois a viscosidade diminuiu com o aumento da tensão aplicada, indicando uma maior capacidade de espalhabilidade do produto (DALLARMI; MIGUEL; CANSIAN, 2012).

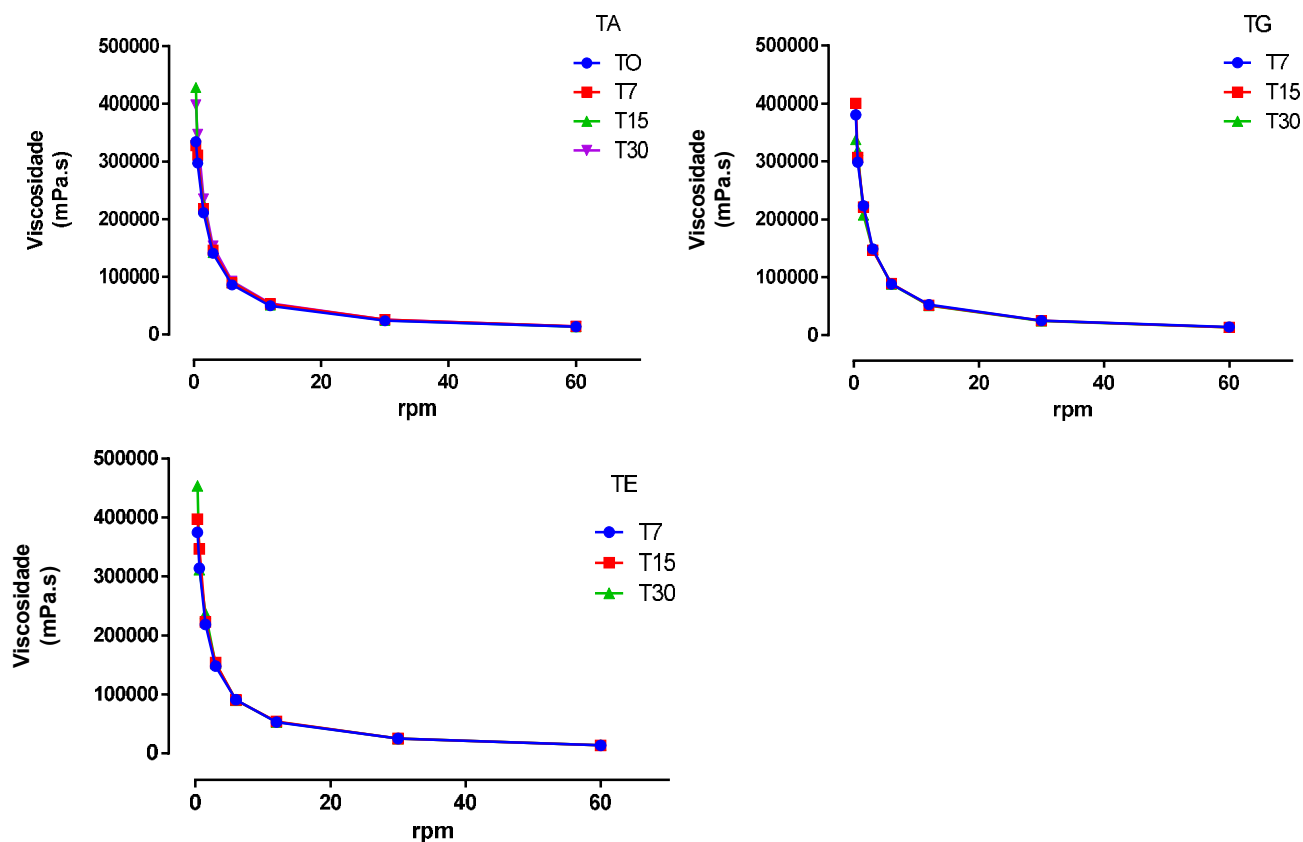


Figura 20 - Viscosidade da formulação nas condições de temperaturas (TA, TG e TE) estudada em 30 dias. Os dados representam média $\pm$ DP. Os resultados mostram as viscosidades iguais em todas as condições de temperaturas, e que não houve diferença estatística ($p > 0,999$), usou-se ANOVA ($p < 0.05$).

Lima et al. (2008) trabalharam com emulsões O/A preparadas com 10% (p/p) de óleo de babaçu, com adição de carbômero, cloreto de sódio, sulfato de magnésio e oleato de sorbitano para promover a estabilidade, também conseguiram obter emulsões estáveis e com propriedades pseudoplásticas. Vieira et al. (2017) estudaram formulações com potencial hidratante a base de extratos oleosos da espécie *Orbignya phalerata* Martius (babaçu) de três regiões ecológicas do estado do Maranhão, obtiveram resultados que indicaram que as formulações foram fisicamente estáveis e apresentaram comportamento de fluido pseudoplástico, avaliado por reologia.

Portanto, a viscosidade de uma emulsão pode ser alterada pela composição de lipídios, pela proporção entre fase aquosa e oleosa, pela concentração de doadores de viscosidade e emulsionantes, assim como pela presença de polímeros (SOUZA; FERREIRA, 2010). Porém, essas alterações na viscosidade não foram suficientes para a separação das fases no teste de

centrifugação, sugerindo que a carga de tensoativos das emulsões foi eficaz para a manutenção da estabilidade física da formulação estudada.

7.9 Determinação do FPS *in vitro*

Antes da realização dos ensaios de determinação do FPS *in vitro* da formulação gel - creme, usou-se o acesso eletrônico Simulador de Proteção Solar Basf, onde verificou-se o valor teórico do FPS dos fotoprotetores benzofenona, octilmetoxicinamato, octocrileno e uvinul, adicionados a formulação em estudo. O resultado está demonstrado na Tabela 10.

Tabela 10 - Resultado da verificação do fator de proteção solar (FPS) no Simulador de Proteção Solar Basf^(a)

Fotoprotetores	Concentração (%)	FPS
Benzofenona -3	5	45,6
Uvinul A	5	
Octocrileno	8	
Octilmetoxinamato	10	

^(a) Simulador de Proteção Solar Basf disponível em:
https://www.screensimulator.basf.com/sunscreen_simulator/input_show.action - Acesso em 16/11/2018.

7.9.1 Determinação do FPS *in vitro* da formulação gel-creme por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração Labsphere®

Pensando em uma formulação não só com características hidratantes, complementou-se a formulação gel - creme com fotoproteção de amplo espectro, UVA e UVB. Para a análise dos ensaios de controle de qualidade da capacidade fotoprotetora (FPS) dos fotoprotetores incorporados à formulação em estudo, optou-se por utilizar o método *in vitro* de espectrofotometria por transmitância com esfera de integração para a definição do FPS nos tempos (T0 e T30).

Para a determinação do FPS da formulação gel - creme e fotoprotetora nos tempos T0 e T30, utilizou-se como branco a vaselina líquida. As amostras antes de serem aplicadas nas placas de quartzo foram agitadas e, posteriormente, espalhadas de maneira uniforme, rápida e padronizada, em uma quantidade equivalente a 30mg de cada amostra, ou 1,2 mg/cm² (MIKSA; LUTZ; GUY, 2015).

Os valores médios de FPS *in vitro* da formulação gel - creme, obtidos após ensaios em triplicata, por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração (Labsphere®) estão descritos na Tabela 11 e ilustrados na Figura 21.

Tabela 11 - Valores de FPS *in vitro* obtidos por espectrofotometria por transmitância com esfera de integração (Labsphere®).

24 h (T0)			Proteção Anti UVA
Fotoprotetores (% p/p)	FPS	λC	UVA/UVB
Gel-creme + OMC 10% + OCTO 8% + Uvinul A 5% + BZF 5%	$39 \pm 1,8$	370	0,521
30° dia (T30)			
Fotoprotetores (% p/p)	FPS	λC	UVA/UVB
Gel-creme + OMC 10% + OCTO 8% + Uvinul A 5% + BZF 5%	$38 \pm 2,9$	369	0,561

OMC – octilmetoxicinamato; OCTO – octocrileno; BZF – benzofenona; Uvinul A – dietilamino hidroxi benzoil hexil benzoato; λC – Comprimento de onda crítico.

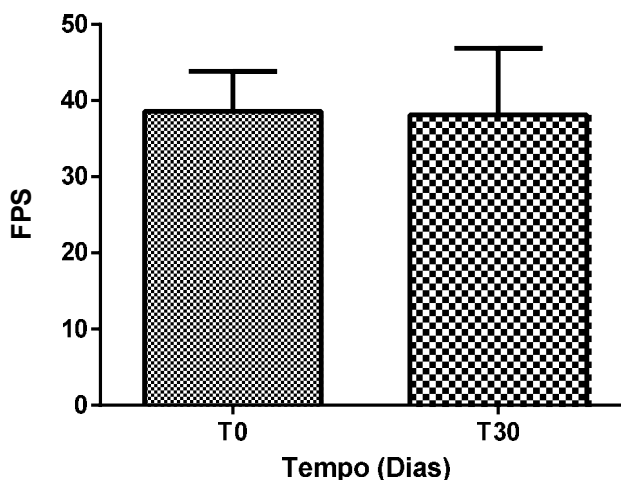


Figura 21 - Fator de Proteção Solar (FPS) da formulação TA no tempo T0 e T30 dias. Os dados representam média $\pm$ DP. Os resultados mostram que não ocorreu diferença significativa no FPS da formulação entre os tempos de T0 e T30 dias ($p = 0,8821$). Aplicou-se ANOVA ($p < 0,05$).

Os resultados indicam que os valores de FPS da formulação gel – creme são estatisticamente iguais ($p > 0,05$), 24h (T0) depois de formulada e no 30° dia (T30). A razão UVA/UVB da formulação foi de 0,521 (T0) e 0,561 (T30). Essa razão serve como um

indicativo da proteção UVA (anti UVA) (SPRINGSTEEN et al. 1999; VELASCO et al. 2011). Portanto, além da proteção UVB, a formulação mostrou valores satisfatórios de proteção anti UVA, classificada como boa, pois estão dentro da faixa (0,4 até < 0,6) (VELASCO et al. 2011). Os raios UVB são parcialmente absorvidos pela camada de ozônio e têm um comprimento de onda médio ($\lambda = 290 - 320$ nm). Eles não penetram na pele tanto quanto os raios UVA (RAI; SRINIVAS, 2007). Dessa forma capacidade de fotoproteção anti UVA é importante, pois a radiação UVA ($\lambda = 320 - 400$ nm) possui nível de energia menor que a radiação UVB ($\lambda = 280 - 320$ nm), penetrando mais profundamente na pele, podendo chegar à derme e causar danos às fibras elásticas, provocando elastose, promovendo o envelhecimento cutâneo e fotossensibilização. Períodos longos de exposição aumentam a susceptibilidade no desenvolvimento de carcinomas cutâneos (MUNDSTOCK; FRASSON, 2005; VOLKOVOVA et al. 2012).

7.10 Determinação do efeito oclusivo da formulação gel-creme de óleo de coco babaçu

A Tabela 12, complementada pela Figura 22 mostra os resultados do teste de oclusão *in vitro* obtidos nos tempos 6, 24 e 48 horas. Após 48 horas, o efeito oclusivo da formulação gel – creme não foi significativamente diferente entre os tempos (6 h, 24 h e 48 h) e em relação ao controle (sem formulação gel – creme) ($p > 0,05$). No entanto, ficou evidente que o potencial de oclusão da formulação foi maior no tempo de 6 h.

Tabela 12 - Fator de oclusão (F) da formulação gel – creme de óleo de babaçu (FGCOB) em 48h de análise (média $\pm$ DP).

FATOR DE OCLUSÃO (F)	
TEMPO	FGCOB (%)
6 h	34,2 $\pm$ 2,8
24 h	26,7 $\pm$ 3,5
48 h	25,5 $\pm$ 1,6

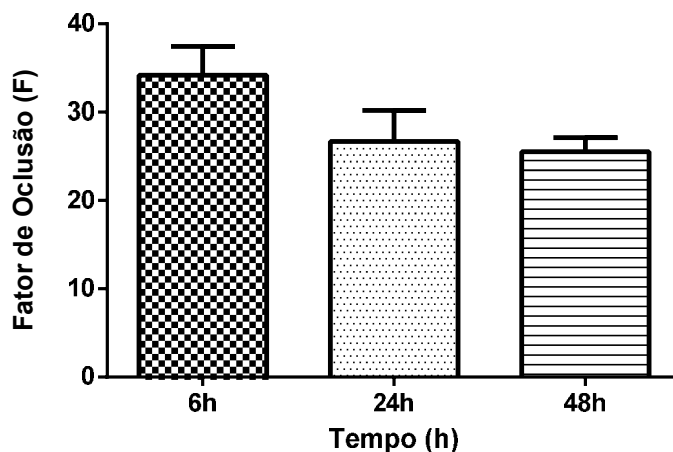


Figura 22 - Fator de oclusão (F) da formulação gel – creme de óleo de babaçu em 48h de análise. Os dados representam média $\pm$ DP. Os resultados mostram que não ocorreu diferença significativa na oclusão formulação entre os tempos (6 h, 24 h e 48 h) ($p = 0,1249$). Aplicou-se ANOVA ($p < 0,05$).

Os ensaios de determinação do efeito oclusivo permitem verificar a capacidade da formulação desenvolvida de manter a hidratação da pele. A oclusão da superfície da pele leva a retenção da água que normalmente seria perdida para o meio ambiente. Isso resulta em um aumento na hidratação da pele, particularmente no estrato córneo (ERDAL; ARAMAN, 2006). O caráter oclusivo de uma formulação é baseado na formação de filme após aplicação na pele e depende fortemente da concentração lipídica, tamanho de partícula, volume da amostra e tipo de sistema coloidal (WISSING; MÜLLER, 2002; SOUTO et al. 2004; GOLMOHAMMADZADEH; MOKHTARI; JAAFARI, 2012). Uma outra característica da formulação gel – creme, aqui desenvolvida, é sua característica emoliente, já que o ativo (óleo de babaçu) é rico em ácidos graxos. Para Costa et al. (2014) os emolientes são ricos em substâncias capazes de “preencher as fendas” intercorneocíticas, retraindo água nessa camada.

Erdal e Araman (2006) estudando emulsões múltiplas (A/O/A) utilizaram na fase oleosa, colesterol e esqualeno como ativos, pois estão relacionados com recuperação do fator natural de hidratação (NMF), e obtiveram um melhor efeito oclusivo (F) em relação ao encontrado neste estudo, que utilizou óleo de coco babaçu como ativo. No entanto, o estudo de Erdal e Araman (2006) tem uma formulação desenvolvida múltipla e com destaque para a fase oleosa, empregando metodologia diferente da aplicada neste trabalho com óleo de coco

babaçu. Conforme o próprio Erdal e Araman, (2006) e também, Mokhtari e Jaafari, (2012), o fator de oclusão (F) é depende do volume da fase oleosa.

Assim, sugere-se que a composição dos ácidos graxos presente no óleo de babaçu, incorporado posteriormente à formulação como ativo emoliente e oclusivo, seja provavelmente a variável para as características dos glóbulos, que são bem definidos e homogêneos e que impossibilitam a evaporação da água no teste oclusão. De acordo com Mahmood et al. (2013) a oclusão é um fenômeno desejado em formulações cosméticas destinadas a fins hidratantes, e assim evitar qualquer evaporação excessiva da água do estrato córneo da pele.

7.11 Estudo Clínico de Abordagem da Xerose

Durante o período de estudo foi registrada a entrada de pacientes, selecionados a partir de levantamentos feitos em livros de registros que se encontravam no Núcleo em Medicina Tropical da Pré-Amazônia (NEMTPA) (1) e Unidades Básicas de Saúde (UBS) (6) todos situados na sede da cidade Buriticupu-MA. O estudo selecionou 59 pacientes, que realizaram ou ainda estavam em tratamento de hanseníase dimorfa (HD) ou virchowiana (HV) entre os anos de 2015 a 2018. No entanto, só participaram 22 pessoas com a média de idade de 52,2 anos ($\pm 15,3$), havendo predomínio de homens. Esse número de 22 pacientes se deu por problemas na busca domiciliar (endereço, número de telefone, mudança para outra cidade e critérios de exclusão). Dois pacientes (mãe e filho) foram excluídos do estudo, pois a mãe apresentou reações hansênicas antes do início do tratamento, e o filho só iria se acompanhado da mãe, desta forma apenas 20 pacientes participaram dos testes. Os pacientes selecionados, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

O hidratante fotoprotetor foi bem tolerado. Nenhum evento adverso foi evidenciado ao longo do estudo. Os dados sociodemográficos são mostrados na Tabela 13.

Tabela 13 - Características sociodemográficas dos pacientes com xerose cutânea (N = 20). Buriticupu - MA, 2018.

Características	Pacientes
Sexo	
M:F	16 (80%) :4 (20%)
Idade (Média ± DP)	52,2 ± 15,3
Escolaridade	
Ensino Médio	-
Fundamental completo	
Fundamental incompleto	14 (70%)
Não possui	6 (30%)
Ocupação	
Lavrador	9 (45%)
Carpinteiro	1 (5%)
Ajudante de pedreiro	1 (5%)
Do lar	4 (20%)
Aposentado	4 (20%)
Autônomo	1 (5%)
Tratamento para hanseníase	
Em tratamento	6 (30%)
Tratados	14 (70%)
Hidratantes	
Utiliza	14 (70%)
Não utiliza	6 (30%)

Neste trabalho encontra-se o estudo clínico da abordagem da xerose, após o uso, durante 15 dias, de um hidratante fotoprotetor que possui em sua formulação, o óleo de amêndoas de babaçu cuja propriedade principal é estimular a oclusão e a emoliência da pele. De acordo com Shim et al. (2015) para um tratamento bem-sucedido da xerose, deve-se restaurar a função de barreira da pele e facilitar a diferenciação epidérmica.

Nogueira, Sidou e Brocard (2010), desenvolveram e estudaram o efeito hidratante de uma loção não irritante (CDA) na pele de voluntárias do sexo feminino. Esse estudo utilizou um grupo reduzido de voluntários (22 mulheres), além de ser um estudo intraindividual,

mesmo critério adotado no protocolo clínico deste trabalho. O estudo conclui que a aplicação da loção CDA aumenta a hidratação da pele e alivia o ressecamento da pele.

7.11.1 pH da pele

O pH da pele dos grupos controle (região não tratada), tratamento A (utilizando a formulação com óleo de babaçu) e tratamento B (utilizando a formulação sem óleo de babaçu) não mostraram diferença estatística ($p < 0,05$) com uso da formulação (Tabela 14 e Figura 23) em 15 dias de tratamento. A pele dos voluntários mostrou-se básica ($pH > 7$), fora dos padrões fisiológicos. No entanto, Danby et al. (2015) tratando um grupo de voluntário com idade >60 anos com pele seca (xerótica) durante 28 dias, utilizando um hidratante contendo uréia, ceramida e lactato na composição, reduziu o pH da região tratada comparada ao local de controle não tratado. Para Elias (2017) o pH fisiológico do EC em condição normal está entre 4,5 ou 5,5 com os níveis mais baixos ocorrendo em pessoas mais pigmentadas, independentes de raça ou etnia. Segundo Moncrieff et al. (2013), o MNF e os ácidos graxos livres dentro do EC são responsáveis direto por manter o pH baixo dentro do EC.

Os voluntários que fizeram parte do experimento, no entanto, não relataram inconveniências cutâneas (prurido, ardor, dermatites). Kikuchi e Tagami (2008) avaliando a eficácia de um creme hidratante para pacientes com dermatite atópica durante diferentes estações do ano, também não encontraram diferença estatística no pH (grupo tratado e não tratado).

Tabela 14 - Resultados do pH cutâneo em 15 dias de tratamento com grupo controle, tratamento A e tratamento B. Valores representando média $\pm$ DP.

Avaliação do pH (média $\pm$ DP)			
DIAS	Controle	Tratamento A	Tratamento B
T0	10,4 $\pm$ 0,2	...	...
T7	11,4 $\pm$ 0,2	11,6 $\pm$ 0,1	8,8 $\pm$ 0,2
T15	11,4 $\pm$ 0,2	11,0 $\pm$ 0,4	11,6 $\pm$ 0,1

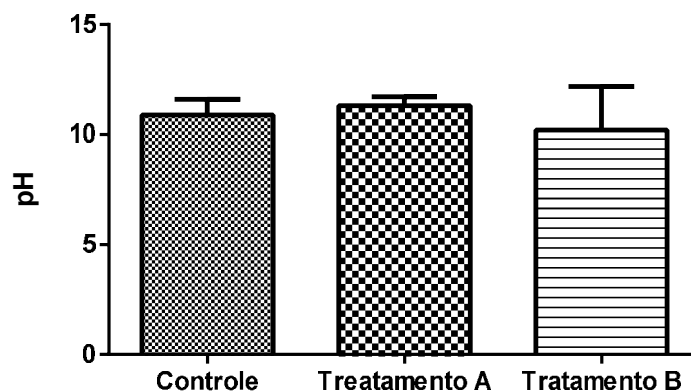


Figura 23 - Tratamento para redução da xerose cutânea em pacientes hansenianos. Avaliação quantitativa do pH da pele dos grupos controle, tratamento A e tratamento B tratados com uma formulação gel-creme hidratante e fotoprotetora (1 g/dia) por 15 dias. Os dados estão representados através de média $\pm$ DP; (n = 20). O resultado mostra que não houve diferença estatística (p = 0,6310). Aplicou-se ANOVA (p < 0,05).

Além da defesa antimicrobiana (ALI; YOSIPOVITCH, 2013), o pH regula a homeostase da barreira de permeabilidade epidérmica, onde a esfingomielina e a glucosilceramida são processadas em ceramidas por duas enzimas dependentes do pH ácido (≈ 5), esfingomielinase ácida (aSMase) e β -glucocerebrosidase (β -Glicerase). Assim, apenas em pH ácido do EC normal estas enzimas podem gerar ceramidas suficiente para formar as bicamadas lamelares (ELIAS, 2015). O mesmo autor afirma que outra função ligada ao pH inclui a integridade EC (resistência à remoção), coesão EC e descamação. Pois em pH ácido do EC normal, os corneodesmossomas (CD) são lentamente e progressivamente degradados pelas proteases de serina (calicreínas, KLK), e mais avidamente pelo aspartato e tiolproteases que, também exibem ótima atividade em ambiente ácido (GUNATHILAKE et al. 2009). Por outro lado, elevações no pH ativam a KLK, que rapidamente degrada o CD, acelerando a descamação e comprometendo a integridade/coesão do EC (MAURO et al. 1998; ELIAS, 2015). E por fim, outra função atribuída ao pH está relacionado a ativação da citocinas pró-inflamatória. Foi constatado que o pH cutâneo elevado é atribuível à diminuição da expressão epidérmica da troca de Na/H^{+1} , que é um dos principais fatores que regulam o pH da superfície da pele (BEHNE et al. 2002; CHOI et al. 2007; MAN et al. 2009).

Leonardi, Gaspar e Campos (2002), estudaram a variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E e ceramida; utilizou 40 mulheres com idade entre 30 e 45 anos, submetidas a medidas biofísicas para avaliação do pH cutâneo, (Skin pHmeter PH 900 PC), durante o tratamento. Seus resultados demonstraram que a presença das vitaminas A ou E, ou da ceramida não alterou de maneira significativa o pH da pele das voluntárias. Com esses achados os autores concluíram que as formulações com vitaminas A, E e ceramida são adequadas para o uso cosmético. Mesmo sendo ativos diferentes, o trabalho de Leonardi Gaspar e Campos (2002) corrobora os resultados de pH encontrado nesse estudo com uma formulação a base de óleo de babaçu, pois os resultados mostraram que a formulação, também não alterou o pH da pele dos pacientes do estudo.

Van Smeden e Bouwstra (2016), estudaram lipídios do EC, afirmaram que a redução nos componentes do NMF do EC alteram o pH cutâneo. Evidenciam, assim, a correlação negativa entre os níveis de NMF e pH. No entanto, a atuação da formulação a base de óleo de babaçu, não teve como alvo o restabelecimento dos componentes do NMF, mas a melhora da capacidade de retenção de água no EC, através da capacidade emoliente e oclusiva dos ácidos graxos do óleo. Portanto, sugere-se, visando uma possível diminuição do pH, com o uso da formulação a base de óleo de babaçu, o maior tempo de uso, com mais repetições, pois nesse estudo, o paciente utilizou a formulação, apenas, 1 vez por dia durante 15 dias.

7.11.2 Hidratação da pele

De acordo com a avaliação da corneometria, método objetivo para avaliação da hidratação cutânea, verificou-se que a formulação gel-creme hidratante e fotoprotetora a base de óleo de babaçu (tratamento A) aumentou a hidratação cutânea após 15 dias de tratamento, pois a formulação sem o óleo de babaçu (tratamento B) e o controle (sem tratamento) não evidenciaram hidratação das regiões estudadas.

Os resultados da hidratação em triplicata (média $\pm$ DP), mostram que o tratamento A ($29,4 \pm 0,6$), tratamento B ($26,5 \pm 1$) e controle ($25,4 \pm 0,9$), valores obtidos ao término da primeira semana de tratamento (T7), quando comparado a segunda semana de tratamento (T15), tratamento A ($29,07 \pm 0,7$), tratamento B ($25,7 \pm 1$) e controle ($23,3 \pm 0,1$), evidenciaram um aumento significativo ($p = 0,0140$) da hidratação, conforme pode ser visto na Tabela 15 e Figura 24.

No trabalho de Milan et al. (2007), intitulado estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia, foram desenvolvidas duas emulsões NI (não-iônica) e CL (cristal líquido) e avaliados os parâmetros reológicos, assim como o efeito hidratante das emulsões NI e CL em mulheres com faixa etária de 20 ± 2 anos e da emulsão NI em mulheres com faixa etária de 70 ± 7 anos. Esse estudo concluiu que a formulação CL (ácido palmítico, laurílico, mirístico), também presente na constituição do óleo de babaçu, ativo base da formulação hidratante, mostram consonância.

Tabela 15 - Resultados da hidratação cutâneo em 15 dias de tratamento com grupo controle, tratamento A e tratamento B. Valores representando média $\pm$ DP.

Avaliação da Hidratação Cutânea (média $\pm$ DP)			
DIAS	Controle	Tratamento A	Tratamento B
D0	25,1 $\pm$ 0,1		
D7	25,4 $\pm$ 0,9	29,4 $\pm$ 0,6	26,5 $\pm$ 1
D15	23,3 $\pm$ 0,1	29,07 $\pm$ 0,7	25,7 $\pm$ 1

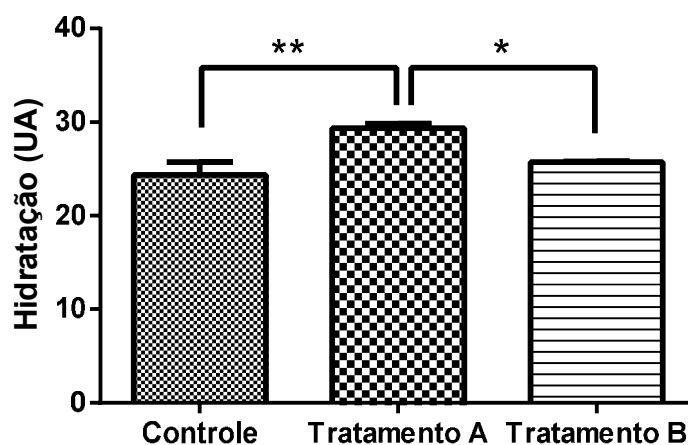


Figura 24 - Tratamento para redução da xerose cutânea em pacientes hansenianos. Avaliação quantitativa da hidratação cutânea dos grupos controle, tratamento A e tratamento B tratados com uma formulação gel-creme hidratante e fotoprotetora (1 g/dia) por 15 dias. Os dados estão representados através de média $\pm$ DP; (n = 20). Os resultados mostraram diferença estatística entre tratamento A e controle (**p = 0,0438) e tratamento A e tratamento B (*p = 0,0179). Aplicou –se ANOVA (p < 0,05), seguido do teste de Tukey.

A xerose cutânea provoca alteração na função de barreira do estrato córneo (EC) (BARCO; GIMÉNEZ-ARNAU, 2008; MONCRIEFF et al. 2013), caracterizada por proliferação e diferenciação prejudicada de queratinócitos, conteúdo lipídico, hidratação, pH e produção de sebo (BORALEVI et al. 2017). Assim, a atividade hidratante da formulação com óleo de babaçu direcionada para o tratamento da xerose de pacientes hansenianos virchowianos ou dimórficos, tratados ou não, deve-se ao potencial emoliente dos constituintes graxos do óleo de babaçu (OLIVEIRA; NEVES; SILVA, (2013); SANTOS et al. (2013); OLIVEIRA et al. (2016)). Segundo Parker, Scharfbillig e Jones (2017) os emolientes promovem a melhora da textura da pele. Já Pons-Guiraud, (2007) afirma que os emolientes são altamente eficazes e essenciais no manejo de todas as doenças de pele seca (xerótica), pois reduzem a TEWL (perda de água transdérmica), ao mesmo tempo em que ajudam a restaurar a estrutura lipídica entre os corneócitos, e assim, fortalecer a barreira cutânea. Para Nolan e Marmur (2012), hidratantes à base de emolientes, além de melhorar a aparência e a textura da pele, agem preenchendo as fendas entre os corneócitos. Isso contribui para o aumento da maciez e suavidade da pele e melhora sua aparência geral. Segundo o mesmo autor, alguns emolientes incluem ácidos graxos essenciais, encontrados em vários óleos naturais. Entre esses ácidos graxos essenciais, destaca-se o ácido linoléico, um dos constituinte no óleo de babaçu. O ácido linoléico pode ser oxidado em eicosanóides, que são importantes moléculas sinalizadoras envolvidas nas vias inflamatórias e no sistema imunológico. Portanto, acredita-se que os ácidos graxos também podem influenciar a fisiologia da pele. Este estudo da atividade hidratante da formulação hidratante a base de óleo de babaçu, também está de acordo com os achados de Vieira et al. (2017) que investigaram o potencial hidratante de uma formulação a base de óleo de amêndoas de babaçu em pele de pessoas saudáveis.

8 CONCLUSÃO

O desenvolvimento do estudo permitiu as seguintes observações:

As análises físico-químicas mostram o óleo de *Attalea speciosa* não-artesanal e não filtrado (OBNA_nF) com um índice de acidez em conformidade com os padrões internacionais e nacionais, dado que justifica o bom estado de conservação;

O óleo não-artesanal e não filtrado (OBNA_nF) apresentou elevado índice de saponificação, e também uma densidade moderada;

A transesterificação da amostra de óleo de coco babaçu analisadas por CG-EM demonstrou que a amostra OBNA_nF apresentou ótimo perfil de eluição cromatográfica. Com maior predominância dos ácidos láurico e mirístico. Dentre os ácidos graxos, o primeiro destacou-se por ser de grande importância terapêutica;

Os estudos de estabilidade permitiu afirmar que a formulação a base de óleo de coco babaçu manteve-se estável quando armazenadas à temperatura ambiente (TA): 25 ± 2 °C; geladeira (TG): $2 \pm 0,2$ °C e Estufa (TE): 40 ± 2 °C em estudos preliminares de 30 dias;

A adição de fotoprotetores à formulação contribuiu para um ganho na proteção contra a radiação UVA e UVB.

A utilização da formulação nos dias T0, T7 e T15 permitiu detectar a capacidade da formulação cosmética hidratante com incremento de fotoprotetores, em melhorar a hidratação da pele xerótica de pacientes tratados ou em tratamento de hanseníase dimorfa e virchowiana;

O estudo não evidenciou a redução do pH da pele dos pacientes, que se manteve elevado ao fim do tratamento;

O estudo, representa uma alternativa promissora no desenvolvimento de formulações cosméticas com atividade hidratante e fotoprotetora para tratamento da xerose cutânea em pacientes hansenianos.

Com base no exposto, destaca-se a importância do tema ora abordado pela sua representatividade no campo científico e, principalmente, por tratar de um produto natural (óleo de amêndoas de coco babaçu) como fonte de ativos vegetais com potencial para a capacidade hidratante, quando incorporado em formulações cosméticas.

REFERÊNCIAS

ABIHPEC - Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Setor brasileiro de cosméticos em lenta recuperação retoma posições.** Disponível em: <https://abihpec.org.br/2018/07/setor-brasileiro-de-cosmeticos-em-lenta-recuperacao-retoma-posicoes/>. Acessado: 28 de outubro de 2018.

ADDOR, F. A. S.; AOKI, V. **Barreira cutânea na dermatite atópica.** An Bras Dermatol. v. 85, p. 184-94, 2010.

ALI, S.; YOSIPOVITCH, G. **Skin pH: from basic science to basic skin care.** Acta Dermato-Venereologica, v. 93, n. 3, p. 261-269, 2013.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de controle de qualidade de produtos cosméticos;** Brasília: Anvisa, 2007. 130 p. ISBN 978-85-88233-23-2.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de Estabilidade de Produtos Cosméticos.** Brasília: ANVISA, 2004, 1 ed., 52 p., ISBN 85-88233-15-0.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Manual das Denominações Comuns Brasileiras - DCB.** Brasília: Anvisa, 2013.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Regulamento Técnico para Óleos Vegetais, Gorduras Vegetais e Creme Vegetal.** Resolução RDC nº 270, de 22 de setembro de 2005; Diário Oficial da União: Brasília, Brasil, 2005.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 7, de 10 de fevereiro de 2015. **Dispõe sobre os requisitos técnicos para a regularização de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e dá outras providências.** Disponível em: <http://www.cosmeticsonline.com.br/ct/painel/fotos/assets/uploads/regulatorios/c7eec-RDC+no+7+de+10+de+fevereiro+de+2015.pdf>. Acessado: 28 de outubro de 2018.

AOCS - American Oil Chemists' Society. **Official Methods and Recommended Practices of the AOCS;** Champaign, IL, USA. 2013.

ARAÚJO JUNIOR, M. E.; DMITRUK, E. J.; MOURA, J. C. C. **A Lei do Babaçu Livre: uma estratégia para a regulamentação e a proteção da atividade das quebradeiras de coco no Estado do Maranhão.** Sequência (Florianópolis), n. 68, p. 129-157, 2014.

ARAÚJO, F. R. et al. **Ethnobotany of babassu palm (*Attalea speciosa* Mart.) in the Tucuruí Lake Protected Areas Mosaic - eastern Amazon.** Acta Bot. Bras.v. 30, p. 193 - 204, 2016.

ARAÚJO, M. G. **Hanseníase no Brasil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 36, p. 373-382, 2003.

ARMENGOT-CARBO, M.; HERNÁNDEZ-MARTÍN, Á.; TORRELO, A. **The Role of Filaggrin in the Skin Barrier and Disease Development.** Actas Dermo-Sifiliográficas, v. 106, p. 86 – 95, 2015.

BAEK, J. H.; LEE, M. Y.; KOH, J. S. **Relationship between clinical features of facial dry skin and biophysical parameters in Asians.** International Journal of Cosmetic Science, v. 33, p. 222 – 227, 2011.

BARCO, D.; GIMÉNEZ-ARNAU, A. **Xerosis: a dysfunction of the epidermal barrier.** Actas Dermosifiliogr. v. 99, p. 671 – 682, 2008.

BEHNE, M. J. et al. **NHE1 regulates the stratum corneum permeability barrier homeostasis: microenvironment acidification assessed with fluorescence lifetime imaging.** J Biol Chem. v. 277, p. 47399 – 47406, 2002.

BOECHAT, N.; PINHEIRO, L. C. S. **A Hanseníase e a sua Quimioterapia.** Rev. Virtual Quim. v. 4, p. 247 - 256, 2012.

BOIREAU-ADAMEZYK, E.; BAILLET-GUFFROY, A.; STAMATAS, G. N. **Age-dependent changes in stratum corneum barrier function.** Skin Research and Technology, v. 20; p. 409 – 415, 2014.

BONTÉ, F. **Skin moisturization mechanisms: new data.** Ann Pharm Fr. v. 69, n. 3, p.135 – 141, 2011.

BOOCK, K. P. et al. **Development of o/w emulsion with cupuaçu butter containing liquid crystal by the HLB system.** Rev. Br. Ciênc. Farm. v.41, p. 206, 2005.

BORALEVI, F. et al. **Regression of cutaneous xerosis with emollient treatment in sub-Saharan African patients.** International Journal of Dermatology, v. 56, p. 467 – 473, 2017.

BOUWSTRA, J. A. et al. **Water Distribution and Natural Moisturizer Factor Content in Human Skin Equivalents Are Regulated by Environmental Relative Humidity.** Journal of Investigative Dermatology, v. 128, p. 378 – 388, 2008.

BRASIL, Ministério da Saúde – Secretaria de Vigilância em Saúde. **Boletim Epidemiológico (Hanseníase)**, v.49, nº 4, 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Plano Nacional de Eliminação da Hanseníase em nível municipal 2006-2010.** Brasília: Ministério da Saúde; 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. **Boletim Epidemiológico Secretaria de Vigilância em Saúde.** v. 46, n. 10, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Guia prático sobre a hanseníase** [recurso eletrônico]. Brasília, 2017. 68 p.

CAMPOS, P. M. B. G. M.; GONÇALVES, G. M. S.; GASPAR, L. R. **In vitro antioxidant activity and in vivo efficacy of topical formulations containing vitamin C and its derivatives studied by non-invasive methods.** Skin Res. Technol. v.14, p.376-380, 2008.

CANESIN, E. A. et al. **Characterization of residual oils for biodiesel production.** Electronic Journal of Biotechnology, v. 17, p. 39 - 45, 2014.

CAMARGO JUNIOR, F. B. **Desenvolvimento de formulações cosméticas contendo pantenol e avaliação dos seus efeitos hidratantes na pele humana por bioengenharia cutânea.** Ribeirão Preto, 2006. 152p. [Dissertação de Mestrado - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo].

CARRAZA, L.R.; SILVA, M. L.; ÁVILA, J. C. **Manual Tecnológico de Aproveitamento Integral do Fruto do Babaçu.** Brasília – DF. Instituto Sociedade, População e Natureza (ISPN). Brasil, 2012.

CASTELI, V. C. et al. **Desenvolvimento e estudo de estabilidade preliminares de emulsões O/A contendo cetoconazol 2%.** Acta Sci Health Sci, v. 30, p. 121 - 128, 2008.

CASTORINA-SILVA, R. **Efeitos adversos mais frequentes das substancias em uso para tratamento da hanseníase.**In: Lyon, S.; Grossi, M. A. F. Hanseníase. 1ª ed. Rio de Janeiro: MedBook editora, 2012. p. 207-223.

CENTRO DE CONHECIMENTO EM AGRONEGÓCIOS (PENSA). **Reorganização do agronegócio do babaçu no Estado do Maranhão.** Faculdade de Economia, Administração e Contabilidade da USP: São Paulo, Brasil, 2000.

CHANCHAL, D.; SWARNLATA, S. **Novel approaches in herbal cosmetics.** J. Cosmet.Dermatol. v. 7, n.2, p. 89 - 95, 2008.

CHOE, C. et al. **Keratin-water-NMF interaction as a three layer model in the human stratum corneum using in vivo confocal Raman microscopy.** Scientific Reports, v. 7, p. 1 – 13, 2017.

CHOI, E. H. et al. **Stratum corneum acidification is impaired in moderately aged human and murine skin.** J Invest Dermatol. v. 127, p. 2847 – 2856, 2007.

CHOW, C. K.; **Fatty Acids in Foods and their Health Implications.** 3ed.; CRC Press, Taylor & Francis Group: Lexington, USA, 2007.

Codex Alimentarius Commission; Codex Standards for Named Vegetable Oils, CODEX-STAN 210-1999; Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (FAO/WHO): Rome, Italy, revised in 2015.

COELHO, R. F. R., MIRANDA, I. S., MITJA, D. **Description of successional process at benfica settlement project, southeastern of state of Pará, eastern Amazon.** Bol. Mus. Para. Emílio Goeldi: Cienc. Nat. v. 7, p. 251 – 282, 2012.

CORRÊA, R. G. C. F. et al. **Epidemiological, clinical and operational aspects of leprosy patients assisted at a referral servisse in the State of Maranhão, Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. v. 1, n. 45, 2012.

COSTA, A. et al. **Estudo clínico multicêntrico para avaliação de segurança e eficácia clínica de um hidratante corporal à base de ceramidas, ômega3, glicerina, Imperata cilíndrica, erythritol e homarine.** Surg Cosmet Dermatol, v. 6, p. 32 – 38, 2014.

COSTA, C. da L. et al. **Caracterização Físico-Química de Óleos Fixos Artesanais do Coco Babaçu (*Orbignya phalerata*) de Regiões Ecológicas do Estado do Maranhão, Brasil.** Pesquisa em Foco, v. 20, p. 27-38, 2015.

COURAGE-KHAZAKA-SCIENTIFIC-DEVICES. **Corneometer® CM 825.** Disponível em: <https://www.courage-khazaka.de/index.php/en/component/content/article/59-english/products/scientific/55-corneometer>. Acessado em 20 de outubro de 2018.

CRESPO, M. J.; GONÇALVES, A. **Avaliação das possibilidades de controle da hanseníase a partir da poliquimioterapia.** Rev port saúde pública, v.32, p. 80 – 88, 2014.

DAHER, C. C. D. et al. **Development of O/W emulsions containing *Euterpe oleracea* extract and evaluation of photoprotective efficacy.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 50, p. 639 – 652, 2014.

DALLARMI, L.; MIGUEL, M. D.; CANSIAN, F. C. **Desenvolvimento de emulsão dermatocossmética contendo manteiga de manga (*Mangifera indica* L.) *Anacardiaceae*.** Visão Acadêmica, v.13, p. 32 – 42, 2012.

DANBY, S. G et al. **The Effect of an Emollient Containing Urea, Ceramide NP, and Lactate on Skin Barrier Structure and Function in Older People with Dry Skin.** Skin Pharmacology and Physiology, v. 29, n. 3, p. 135 – 147, 2016.

DARLENSKI, R.; FLUHR; J. W. **In vivo Raman Confocal Spectroscopy in the Investigation of the Skin Barrier.** Curr Probl Dermatol. Basel, Karger, v. 49, p. 71–79, 2016.

DIÓRIO, S. M. et al. **Resistência a dapsona e rifampicina em *Mycobacterium leprae* isolado de pacientes portadores de hanseníase no Estado de São Paulo.** Hansen Int. v. 30, p. 9 – 14, 2005.

DOBREV, H. **Use of Cutometer to assess epidermal hydration.** Skin Research and Technology, v. 6, p. 239 – 244, 2000.

EL IDRISSE, N. B. et al. ***M. leprae* components induce nerve damage by complement activation: identification of lipoarabinomannan as the dominant complement activator.** Acta Neuropathol. v. 129, p. 653 – 667, 2015.

ELIAS, P. M. **Stratum corneum acidification: how and why?** Exp Dermatol. v. 24, n. 3, p. 179 – 180, 2015.

ELIAS, P. M. **The how, why and clinical importance of stratum corneum acidification.** Experimental Dermatology, v. 26, n. 11, p. 999 – 1003, 2017.

ERDAL, M. S.; ARAMAN, A. **Development and evaluation of multiple emulsion systems containing cholesterol and squalene.** Turkish J. Pharm. Sci. v. 3, n. 2, p. 105 - 121, 2006.

FACER, P. **Correlation of quantitative tests of nerve and target organ dysfunction with skin immunohistology in leprosy.** Brain, v. 121, p. 2239 – 2247, 1998.

FARAGE, M. A. et al. **Characteristics of the Aging Skin.** Advances in wound care, v. 2, p. 5 – 10, 2012.

FERRARI, M. **Desenvolvimento e avaliação da eficácia fotoprotetora de emulsões múltiplas contendo metoxinamato de etilxila e óleo de andiroba (*Carapa guyanensis*).** Ribeirão Preto, 2002. 142p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2002.

FERRARI, M.; ROCHA FILHO, P. A. D. **Multiple emulsions containing amazona oil: açai oil (*Euterpe oleracea*).** Rev. Bras. Farmacogn. v. 21, p. 737 - 743, 2011.

FERRARI, R. A.; SOLER, M. P. **Obtention and characterization of coconut babassu derivatives.** Scientia Agricola.v.72, p.291 - 296, 2015.

FERREIRA, A. **Guia Prático da Farmácia Magistral.** 3ª edição. São Paulo: Pharmabooks, 2008.

FERREIRA, A. M. et al. **Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional.** Rev. Esc. Enferm. USP. v. 46, p. 752 - 760, 2012.

FISCHER, T. W.; WIGGER-ALBERTI, W.; ELSNER, P. **Assessment of “Dry Skin”: Current Bioengineering Methods and Test Designs.** Skin Pharmacology and Physiology, v. 14, p. 183–195, 2001.

FLOR, J.; DAVOLOS, M. R.; CORREA, M. A. **Protetores solares.** Quím. Nova, v. 30, p. 153 -158, 2007.

FLUHR, J. W.; ELIAS, P. M. **Stratum corneum pH: Formation and Function of the “Acid Mantle.”** Exogenous Dermatology, v. 1, p.163 – 175, 2002.

FLUHR, J. W. et al. **Comparative study of five instruments measuring stratum corneum hydration (Corneometer CM 820 and CM 825, Skicon 200, Nova DPM 9003, DermaLab). Part I. *In vitro*.** Skin Research and Technology, v. 5, p. 161 – 170, 1999.

FONSECA-SANTOS, B.; CORREA, M. A.; CHORILLI, M. **Sustainability, natural and organic cosmetics: consumer, products, efficacy, toxicological and regulatory considerations.** Braz. J. Pharm. Sci. v. 51, p. 17 - 26, 2015. .

FOWLER, J. **Understanding the role of natural moisturizing factor in skin hydration.** Pract. Dermatol. v. 1, p. 36 – 40, 2012.

FRANCO, I. L. et al. **Revisão Bibliográfica de protocolos de tratamento farmacológico de Hanseníase utilizando o medicamento dapsona.** Revinter, v. 11, p. 57 - 72, 2018.

FRANGE, R. C. C.; GARCIA, M. T. J. **Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/água: avaliação da estabilidade física.** Rev Ciênc Farm Básica Apl. v. 30, p. 263-271, 2009.

FREITAS, Z. M. F. et al. **Glycerid esters of *p*-methoxycinnamic acid. A new sunscreen of the cinnamate class.** International Journal of Cosmetic Science., v. 23, p. 147-152, 2001.

FURUICHI, Y.; MATSUI, T.; AMAGAI, M. **Real time 3D in vivo pH imaging of stratum corneum revealed complex morphology-based regulation in mice.** Journal of Dermatological Science, v. 86, p. e40, 2017.

GARBOSSA, W. A. C.; CAMPOS, P. M. B. G. M. **Evaluation of the Brazilian Cosmetic Legislation and its impact on the industries during the 20th century.** Braz. J. Pharm. Sci. v. 52, n. 2, p. 319 - 328, 2016.

GOLMOHAMMADZADEH, S., MOKHTARI, M.; JAAFARI, M. R. **Preparation, characterization and evaluation of moisturizing and UV protecting effects of topical solid lipid nanoparticles.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 48, n. 4, p. 683 – 690, 2012.

GONCALVES, G. M. S.; CAMPOS, P. M. B. G. M. **Aplicação de métodos de biofísica no estudo da eficácia de produtos dermocosméticos.** Braz. J. Pharm. Sci. v. 45, n. 1, p. 1 - 10, 2009.

GONÇALVES, G. M. S.; SREBERNICH, S. M.; SOUZA, J. A. M. **Stability and sensory assessment of emulsions containing propolis extract and/or tocopheryl acetate.** Braz. J. Pharm. Sci. v. 47, p. 585 - 592, 2011.

GONCALVES, M. M. B. M. M.; PINA, M. E. S. R. T. **Dermocosmetic care for rosacea.** Braz. J. Pharm. Sci. v. 53, p. 1 - 16, 2017.

GONZÁLEZ-PÉREZ, S. E. et al. **Conhecimento e usos do babaçu (*Attalea speciosa* Mart. e *Attalea eichleri* (Drude) A. J. Hend.) entre os Mebêngôkre-Kayapó da Terra Indígena Las Casas, estado do Pará, Brasil.** Acta Botanica Brasilica, v.26, p. 295-308, 2012.

GOULART, I. M. B. et al. **Efeitos adversos da poliquimioterapia em pacientes com hanseníase: um levantamento de cinco anos em um Centro de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia.** Rev Soc Bras Med Trop. V. 35, p. 453 – 60, 2002.

GUNATHILAKE, R. et al. **pH-Regulated Mechanisms Account for Pigment-Type Differences in Epidermal Barrier Function.** Journal of Investigative Dermatology, v. 129, n. 7, p. 1719 – 1729, 2009.

HACHEM, J. P. et al. **Acute acidification of stratum corneum membrane domains using polyhydroxyl acids improves lipid processing and inhibits degradation of corneodesmosomes.** J Invest Dermatol, v. 130, p. 500 – 510, 2010.

HARDING, C. R. et al. **Dry skin, moisturization and corneodesmolysis.** Int J Cosmet Sci. v. 22, p. 21 – 52, 2000.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Produção da Extração Vegetal e da Silvicultura.** Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão. IBGE: Brasil, 2016.

ISHIKAWA, J. et al. **Dry skin in the winter is related to the ceramide profile in the stratum corneum and can be improved by treatment with a Eucalyptus extract.** Journal of Cosmetic Dermatology, v. 12, n. 1, p. 3–11, 2013.

KALAAJI, A. N.; WALLO, W. **A randomized controlled clinical study to evaluate the effectiveness of an active moisturizing lotion with colloidal oatmeal skin protectant versus its vehicle for the relief of xerosis.** J Drugs Dermatol. v.13, p. 1265 - 8, 2014.

KEZIC, S. et al. **Natural moisturizing factor components in the stratum corneum as biomarkers of filaggrin genotype: evaluation of minimally invasive methods.** British Journal of Dermatology, v. 161, p. 1098 – 1104, 2009.

KIKUCHI, K.; TAGAMI, H. **Noninvasive biophysical assessments of the efficacy of a moisturizing cosmetic cream base for patients with atopic dermatitis during different seasons.** British Journal of Dermatology, v. 158, n. 5, p. 969 – 978, 2008.

KIM, H. et al. **Seeking better topical delivery technologies of moisturizing agents for enhanced skin moisturization.** Expert Opinion on Drug Delivery, DOI: 10.1080/17425247.2017.1306054.

KONG, H. H. **Skin microbiome: genomics-based insights into the diversity and role of skin microbes.** Trends in Molecular Medicine, v. 17, p. 320 – 328, 2011.

KUBOTA, R. M. M. et al. **Efeitos adversos da poliquimioterapia para hanseníase: utilização de doses alternativas e avaliação pós alta.** Hansen Int. 2014; v. 39, p. 8-21, 2014

LANGE, M. K.; HEBERLÉ, G.; MILÃO, D. **Avaliação da estabilidade e atividade antioxidante de uma emulsão base não-iônica contendo resveratrol.** Braz. J. Pharm. Sci. v. 45, p. 145 - 151, 2009.

LASTORIA, J. C.; ABREU, M. A. M. M. **Leprosy: review of the epidemiological, clinical, and etiopathogenic aspects - Part 1.**An. Bras. Dermatol. v. 89, p. 205-218, 2014 .

LASTÓRIAI, J. C.; ABREU, M. A. M. M. **Hanseníase: diagnóstico e tratamento.** Diagn Tratamento. v 17, p. 173-9, 2012.

LEE, H. J. et al. **Acidification of stratum corneum prevents the progression from atopic dermatitis to respiratory allergy.** Experimental Dermatology, v. 26, p. 66-72, 2016.

LEE, S. H.; JEONG, S. K.; AHN, S. K. **An Update of the Defensive Barrier Function of Skin.** Yonsei Medical Journal, v. 47, p. 293 – 306, 2006.

LEONARDI, G. R. **Cosmetologia Aplicada.** São Paulo: Medfarma, 2004. 234p.

LEONARDI, G. R.; GASPAR, L. R.; CAMPOS, P. M. B. G. **Estudo da variação do pH da pele humana exposta à formulação cosmética acrescida ou não das vitaminas A, E ou de ceramida, por metodologia não invasiva.** An bras Dermatol, Rio de Janeiro, v. 77, n. 5, p. 563 - 569, 2002.

LIMA, C. G. et al. **O/W/O Multiple Emulsions Containing Amazon Oil: Babassu Oil (*Orbignya oleifera*)**. Journal of Dispersion Science and Technology, v. 31, p. 622 – 626, 2010.

LIMA, C. G. et al. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade física de emulsões O/A contendo óleo de babaçu (*Orbignya oleifera*)**. Rev. Bras. Farm., v. 89, n. 3, p. 239 - 245, 2008.

LIMA, J. R. et al. **Biodiesel de babaçu (*Orbignya sp.*) obtido por via etanólica**. Química Nova, v.30, p. 600 - 603, 2007.

LIMA, L. N.; CARVALHO, M. W. N.; SANTOS, J. C. O. **Caracterização Térmica e Oxidativa do Biodiesel Derivado do Óleo de Algodão**. Química no Brasil, v. 2, p. 91-96, 2008.

LODÉN, M. **Effect of moisturizers on epidermal barrier function**. Clinics in Dermatology, v. 30, p. 286 – 296, 2012.

LYRIO, E. S. et al. **Recursos vegetais em biocosméticos: conceito inovador de beleza, saúde e sustentabilidade**. Natureza on line, v. 9, p. 47 - 51, 2011.

MAC-MARY, S. et al. **Assessment of effects of an additional dietary natural mineral water uptake on skin hydration in health subjects by dynamic barrier function measurement and clinic scoring**. Skin Res. Tech. v. 12. P. 199 – 205, 2006.

MAGALHÃES, et al. **Patenting in the cosmetic sector: study of the use of herbal extracts**. Braz. J. Pharm. Sci. v.47, p. 693 - 700, 2011.

MAHMOOD, T. et al. **Fabrication, physicochemical characterization and preliminary efficacy evaluation of a W/O/W multiple emulsion loaded with 5% green tea extract**. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 49, p. 341 – 349, 2013.

MAN, M. Q. et al. **Variation of Skin Surface pH, Sebum Content and Stratum Corneum Hydration with Age and Gender in a Large Chinese Population**. Skin Pharmacology and Physiology, v. 22, p. 190 – 199, 2009.

MANIGLIA, B. C.; TAPIA-BLACIDO, D. R. **Isolation and characterization of starch from babassu mesocarp**. Food Hydrocolloids, v. 55, p. 47 – 55, 2016.

MANSUR, J. S. et al. **Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 61, p. 121-124, 1986.

MARTINI, M. C. **Hidratación cutánea y productos hidratantes**. In: Martini (Ed.). **Introducción a la dermofarmácia y a la cosmetología**. Zaragoza, Acribia, S.A., p. 39- 45, 2005.

MARTINS, N. L. P. et al. **Análise comparativa da cicatrização da pele com o uso intraperitonal de extrato aquoso de *Orbignya phalerata* (Babaçu)**. Acta Cir. Bras., v. 21, supl. 3, p. 66 - 75, 2006.

MAURO, T. et al. **Barrier recovery is impeded at neutral pH, independent of ionic effects: implications for extracellular lipid processing.** Archives of Dermatological Research, v. 290, n. 4, p. 215 – 222, 1998.

MEHER, L. C.; SAGAR, D. V.; NAIK, S. N. **Technical aspects of biodiesel production by transesterification – a review.** Renew. Sustain. Energy Rev. v.10, p. 248 - 268, 2006.

MELO, M. O.; CAMPOS, MAIA, P. M. B. G. **Função de Barreira da Pele e pH Cutâneo.** Cosmetics & Toiletries, v. 28, p. 34 – 38, 2016.

MENDONÇA, V. A. et al. **Imunologia da hanseníase.** An. Bras. Dermatol, v. 83, n. 4, p. 343 - 350, 2008

MIKSA, S.; LUTZ, D.; GUY, C. **New approach for a reliable in vitro sun protection factor method Part I: Principle and mathematical aspects.** International Journal of Cosmetic Science, v. 37, n. 6, p. 555 – 566, 2015.

MILAN, A. L. K. et al. **Estudo da hidratação da pele por emulsões cosméticas para xerose e sua estabilidade por reologia.** Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 43, n. 4, p. 649 - 657, 2007.

MONCRIEFF, G. et al. **Use of emollients in dry-skin conditions: consensus statement.** Clinical and Experimental Dermatology, v. 38, n. 3, p. 231 – 238, 2013.

MORAES, R. **Formulações exigem funcionalidade de ingredientes naturais e orgânicos.** Rev. Quim. Deriv. v. 483, p. 52 - 61, 2009.

MORAIS, G. G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidos de xantina para tratamento da hidrolipodistrofia ginóide.** Ribeirão Preto, 2006. 158f. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2006.

MOURA, K. R. M. et al. **Otimização do processo de produção de biodiesel metílico do sebo bovino aplicando delineamento composto central rotacional.** Cadernos de Pesquisa - Universidade Federal do Maranhão, v. 16, p. 31-36, 2009.

MUNDSTOCK, M. H.; FRASSON, A. N. Z. **Avaliação da estabilidade físico – química de bloqueadores solares FPS 30.** Contexto & Saúde, v. 5, n. 8, p. 57-66, out. 2005.

NASCIMENTO, M. D. S. B. et al. **Eco-epidemiologic study of emerging fungi related to the work of coconut breakers in the State of Maranhão, Brazil.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 47, p.74-78, 2014.

NERY, J. A. C.; SOUSA, M. D. G.; ESQUENAZI, D. **Lepra.** In: Dermatología: Guías de actualización clínica. CANDIANI, J. O.; GATTI, C.F.; LUPI, O. (Org). Rio de Janeiro: AC Farmaceutica, 1 ed. P. 493, 2015. ISBN: 978-85-811-4258-6.

NOGUEIRA, A.; SIDOU, F.; BROCARD, S. **Effect of a new moisturizing lotion on immediate and cumulative skin hydration: Two randomized, intra-individual, vehicle-**

and comparator-controlled studies. Journal of Dermatological Treatment, v. 22, n. 4, p. 221 – 225, 2010.

NOLAN, K.; MARMUR, E. **Moisturizers: Reality and the skin benefits.** Dermatologic Therapy, v. 25, n. 3, p. 229 – 233, 2012.

ODOOM, W.; EDUSEI, V. O. **Evaluation of Saponification value, Iodine value and Insoluble impurities in Coconut Oils from Jomoro District in the Western Region of Ghana.** Asian Journal of Agriculture and Food Sciences, v. 03; p. 494 – 499, 2015.

OLIVEIRA, A. I. T. et al. **Chemical Composition and Antimicrobial Potential of Palm Leaf Extracts from Babaçu (*Attalea speciosa*), Buriti (*Mauritia flexuosa*), and Macaúba (*Acrocomia aculeata*).** The Scientific World Journal, p. 1 – 5, 2016.

OLIVEIRA, F. M. et al. **Estresse oxidativo e micronutrientes na hanseníase.** Revista de Nutrição, v. 28, p. 349 - 357, 2015.

OLIVEIRA, L. R.; NEVES, J. A.; SILVA, M. J. M. **Avaliação da qualidade físico-química do óleo bruto da amêndoa de babaçu (*Orbignya spp*).** Comunicata Scientiae v. 4, n. 2, p. 161 – 167, 2013.

OPROMOLLA, P. A.; MARTELLI, A. C. C. **Terminologia relacionada à hanseníase.** An Bras Dermatol. v. 80, p. 293-294, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). **Estratégia global aprimorada para redução adicional da carga da hanseníase: 2011-2015: diretrizes operacionais (atualizadas).** Brasília: Organização Pan Americana da Saúde; 2010.

PARKER, J.; SCHARFBILLIG, R.; JONES, S. **Moisturisers for the treatment of foot xerosis: a systematic review.** Journal of Foot and Ankle Research, v. 10, p. 1 – 10, 2017.

PASSOS, C. E. C. et al. **Hanseníase no estado do Maranhão: Análise das estratégias de controle e os impactos nos indicadores epidemiológicos.** Hygeia, v. 12, p. 88 - 100, 2016.

PAUL, C. et al. **Prevalence and Risk Factors for Xerosis in the Elderly: A Cross-Sectional Epidemiological Study in Primary Care.** Dermatology, v. 223, p. 260 – 265, 2011.

PONS-GUIRAUD, A. **Dry skin in dermatology: a complex physiopathology.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 21, p. 1 – 4, 2007.

PONTE, F. A. F. et al. **Avaliação físico-química dos óleos de babaçu (*Orbignya speciosa*) e coco (*Cocos nucifera*) com elevado índice de acidez e dos ácidos graxos (C6 a C16).** Scientia Plena, v.13, p. 1 – 8, 2017.

PRESTES, P. S. et al. **Avaliação da estabilidade físico-química de emulsão acrescida de uréia dispersada, ou não, em propilenoglicol.** Rev Ciênc Farm Básica Apl. v. 30, n. 1, p. 47-53, 2009.

RAI, R.; SRINIVAS, C. R. **Photoprotection**. Indian J Dermatol Venereol Leprol.v. 73, n. 2, p.73 – 79, 2007.

RAMIREZ-NIÑO, M. A. et al. **Characterization of oil extracted from the kernel of the fruit of cumare's palm (*Astrocaryum chambira* Barret)**. Rev. Fac. Nac. Agron. v. 71, p. 8415-8422, 2018.

RAWLINGS, A. V. **Molecular basis for stratum corneum maturation and moisturization**. British Journal of Dermatology, v. 171, p. 19–28, 2014.

RAWLINGS, A. V.; MATTS, P. J. **Stratum Corneum Moisturization at the Molecular Level: An Update in Relation to the Dry Skin Cycle**. Journal of Investigative Dermatology, v. 124, p. 1099 – 1110, 2005.

RAWLINGS, A. V.; VOEGELI, R. **Stratum corneum proteases and dry skin conditions**. Cell Tissue Res, v. 351, p. 217–235, 2013.

REIBEL, F.; CAMBAU, E.; AUBRY, A. **Update on the epidemiology, diagnosis, and treatment of leprosy**. Médecine et Maladies Infectieuses, v. 45, p. 383 – 393, 2015.

RIBEIRO, M. D. A.; SILVA, J. C. A.; OLIVEIRA, S. B. **Estudo epidemiológico da hanseníase no Brasil: reflexão sobre as metas de eliminação**. Rev Panam Salud Publica. v. 42, p. 1 – 7, 2018.

RIBERA, M. et al. **Evaluación clínica y biofísica de la eficacia y seguridad de la urea al 20% em crema y loción en el tratamiento de la xerosis**. Piel. v. 20, p. 3 – 7, 2005.

RIEGER, M. M. **Skin lipids and their importance to cosmetic science**. Cosmet. Toiletries, v. 102, n. 7, p. 45 - 49, 1987.

RODRIGUES, L. C.; LOCKWOOD, D. N. **Leprosy now: epidemiology, progress, challenges, and research gaps**. The Lancet Infectious Diseases, v.11, p. 464 – 470, 2011.

SADOUDI, R.; ALI AHMED, D. **Studies on physico-chemical characteristics and fatty acid composition of commercially available Algerian frying edible oils**. International Food Research Journal, v. 24, p. 60 - 67, 2017.

SANTIS, A. K. **Formas Farmacêuticas Semi-Sólidas de Uso Tópico Contendo Nifedipina: Desenvolvimento Galênico e Avaliação Biofarmacotécnica**. 157f. Dissertação (Mestrado) - Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2008.

SANTOS, A. M. et al. **Estimating babassu palm density using automatic palm tree detection with very high spatial resolution satellite images**. Journal of Environmental Management, v. 193, p. 40 – 51, 2017.

SANTOS, D. S. et al. **Extraction and Evaluation of Fatty Acid Compositon of *Orbignya phalerata* Martius Oils (Arecaceae) from Maranhão State, Brazil**. J. Braz. Chem. Soc. v. 24,p. 355 - 362, 2013.

SANTOS, D. S. et al. **Parâmetros de qualidade físico-química de óleos e análise morfológica de frutos e sementes da espécie *Orbignya phalerata* Martius por região ecológica.** Eclética Química Jornal, v.41, p.74 - 84, 2016.

SANTOS, N. A. **Propriedade termo-oxidativa e de fluxo do biodiesel de babaçu (*Orbignya phalerata*).** 2008. 129f. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2008.

SANTOS, O. D. H. et al. **Attainment of Emulsions with Liquid Crystal from Marigold Oil Using the Required HLB Method.** Journal of Dispersion Science and Technology, v. 26, p. 243 – 249, 2005.

SAVIAN, A. L. et al. **Desenvolvimento e avaliação preliminar da estabilidade de emulsão não-iônica O/A contendo óleo de café verde como potencializador de fator de proteção solar.** Rev. Bras. Farm. v. 91, p. 82 - 88, 2011.

SCHALKA, S.; REIS, V. M. S. **Fator de proteção solar: significado e controvérsias.** An Bras Dermatol. v. 86, p. 507 – 515, 2011.

SCHNEIDER, P. B.; FREITAS, B. H. B. M. **Tendência da hanseníase em menores de 15 anos no Brasil, 2001-2016.** Cad. Saúde Pública, v. 34, 2018.

SHIM, J. H. et al. **Moisturizers are effective in the treatment of xerosis irrespectively from their particular formulation: results from a prospective, randomized, double-blind controlled trial.** Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, v. 30, n. 2, 276 – 281, 2015.

SILVA, A. R. et al. **Hanseníase no Município de Buriticupu, Estado do Maranhão: busca ativa de casos na população adulta.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 43, p. 691 - 694, 2010.

SILVA, A. R. et al. **Hanseníase no município de Buriticupu, Estado do Maranhão: busca ativa na população estudantil.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., v. 40, p. 657 - 660, 2007.

SILVA, A. R. et al. **Leprosy in Buriticupu, state of Maranhão: active search in the general population.** Rev. Soc. Bras. Med. Trop., Uberaba, v. 45, p. 199 - 202, 2012.

SILVA, F. C. et al. **Production of Biodiesel from babassu oil using methanol - ethanol blends.** Eclética Química, v. 35, p. 47 - 54, n. 1, 2010.

SILVA, F. F. et al. **Efeito do óleo de babaçu (*Orbignya phalerata*) sobre o perfil lipídico: um estudo experimental e observacional em populações afrodescendentes quilombolas.** Revista Brasileira de Biodiversidade e Biotecnologia, v.1, p. 92, 2015.

SILVA, R. S. O. et al. **Hanseníase no Município de Buriticupu, Estado do Maranhão, Brasil: estudo de incapacidades em indivíduos no pós-alta.** Hansen Int. v. 37, p. 54 - 60, 2012.

SILVER, F. H.; SIPERKO, L. M.; SEEHRA, G. P. **Mechanobiology of force transduction in dermal tissue.** Skin Res. Technol. v.9, p. 3 - 23, 2003.

SMALLS, L. K., RANDALL WICKETT, R.; VISSCHER, M. O. **Effect of dermal thickness, tissue composition, and body site on skin biomechanical properties.** Skin Research and Technology, v. 12, p. 43 – 49, 2006.

SOLER, M. P.; VITALI, A. A.; MUTO, E. F. **Tecnologia de quebra do coco babaçu (*Orbignya speciosa*).** Ciências e Tecnologia de Alimentos, v. 27, p. 717 – 722, 2007.

SOLHEIM, J. **A Case of Leprosy: Not as Rare as One Might Expect.** Journal of Emergency Nursing, v. 41, p. 353–356, 2015.

SON, E. D. et al. **Skin dryness in apparently healthy human skin is associated with decreased expression of bleomycin hydrolase in the stratum corneum.** Clinical and Experimental Dermatology, v. 40, p. 247–253, 2014.

SONG, S. P. et al. **Abnormalities in Stratum Corneum Function in Patients Recovered from Leprosy.** Skin Pharmacology and Physiology, v. 22, p. 131 – 136, 2009.

SOUTO, E. B. et al. **Development of a controlled release formulation based on SLN and NLC for topical clotrimazole delivery.** Int. J. Pharm., v.278, n. 1, p.71-77, 2004.

SOUZA, C. S. **Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial.** Medicina, Ribeirão Preto, v. 30, p. 325-334, 1997.

SOUZA, M. H. S. L. et al. **Ethnopharmacological use of babassu (*Orbignya phalerata* Mart) in communities of babassu nut breakers in Maranhão, Brazil.** Journal of Ethnopharmacology, v. 133, p. 1 - 5, 2010.

SOUZA, V. B.; FERREIRA, J. R. N. **Desenvolvimento e estudos de estabilidade de cremes e géis contendo sementes e extratos do bagaço da uva Isabel (*Vitis labrusca* L.).** Rev Ciênc Farm Básica Apl. v. 31, n. 3, p. 217 – 222, 2010.

SPRINGSTEEN, A. et al. ***In vitro* measurement of sun protection factor of sunscreens by diffuse transmittance.** Analytica Chimica Acta., v. 380, p. 155 – 164, 1999.

STACHIW, R. et al. **Potencial de produção de biodiesel com espécies oleaginosas nativas de Rondônia, Brasil.** Acta Amazonica, v. 46, p. 81 – 90, 2016.

SUMMERS, R. S. et al. **The effect of lipids, with and without humectant, on skin xerosis.** J. Soc. Cosmet. Chem. v. 47, p. 27 – 39, 1996.

TADINI, K. A.; MERCURIO, D. G.; CAMPOS, P. M. B. G. M. **Acetyl hexapeptide-3 in a cosmetic formulation acts on skin mechanical properties - clinical study.** Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 51, p. 901 – 909, 2015.

TAGAMI, H. **Electrical measurement of the hydration state of the skin surface *in vivo*.** British Journal of Dermatology, v. 171, p. 29 – 33, 2014.

TAGAMI, H. **Epidermal Hydration: Measurement of High - Frequency Electrical Conductance.** In G. J. JORGEN SERUP, In Hand Book of Non-invasive Methods and the Skin 2^a ed., Editado por SERUP JORGEN. EUA: CRC- Francis &Taylor. p. 329 -334, 2006.

TAGAMI, H. et al. **Atopic xerosis: employment of noninvasive biophysical instrumentation for the functional analyses of the mildly abnormal stratum corneum and for the efficacy assessment of skin care products.** Journal of Cosmetic Dermatology, v. 5, p. 140–149, 2006.

KIKUCHI, K.; TAGAMI, H. **Noninvasive biophysical assessments of the efficacy of a moisturizing cosmetic cream base for patients with atopic dermatitis during different seasons.** British Journal of Dermatology, v. 158, n. 5, p. 969-78, 2008.

KNOR, T.; MEHOLJIĆ-FETAHOVIĆ, A.; MEHMEDAGIĆ, A. **Stratum corneum hydration and skin surface pH in patients with atopic dermatitis.** Acta Dermatovenerol Croat, v. 19, p. 242-247, 2011.

TEIXEIRA, A. P. et al. **Confocal Raman spectroscopy: determination of natural moisturizing factor profile related to skin hydration.** Rev. Bras. Eng. Bioméd. v. 30, p. 11 - 16, 2014.

TEIXEIRA, L. O. et al. **Hanseníase virchowiana “pruriginosa” em idoso: a importância do exame dermatoneurológico e suspeição diagnóstica.** Hansen Int. v. 35, p. 57-62, 2010.

TEIXEIRA, M. A. **Babassu – a new approach for an ancient Brazilian biomass.** Biomass and Bioenergy, v. 32, p. 857 – 864, 2008.

TEIXEIRA, M. A. **Heat and power demands in babassu palm oil extraction industry in Brazil.** Energy Conversion and Management, Nottingham, v. 46, p. 2068 – 2074, 2005.

URIOSTE, D. et al. **Síntese de padrões cromatográficos e estabelecimento de método para dosagem da composição de ésteres de ácidos graxos presentes no biodiesel a partir do óleo de babaçu.** Química Nova, São Paulo, v.31, n.2, p. 407 – 412, 2008.

VAN LOGTESTIJN, M. D. A. et al. **Resistance to Water Diffusion in the Stratum Corneum Is Depth-Dependent.** Plos One, v. 10, p. 1 -12, 2015.

VAN SMEDEN, J.; BOUWSTRA, J. A. **Stratum Corneum Lipids: Their Role for the Skin Barrier Function in Healthy Subjects and Atopic Dermatitis Patients.** Skin Barrier Function. Curr Probl Dermatol. v. 49, p. 8 – 26, 2016.

VASILJEVIC, D.; VULETA, G.; PRIMORAC, M. **The characterization of the semi-solid W/O/W emulsions with low concentrations of the primary polymeric emulsifier.** Int J Cosmet Sci. v. 27, p. 81 – 87, 2005.

VELASCO, M. V. R. et al. **Novas metodologias analíticas para avaliação da eficácia fotoprotetora (*in vitro*) - revisão.** Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl. v.32, n. 1, p. 27 -3 4, 2011.

VERDIER-SÉVRAIN, S.; BONTÉ, F. **Skin hydration: a review on its molecular mechanisms.** Journal of Cosmetic Dermatology, v. 6, p. 75 – 82, 2007.

VIEIRA, I. R. S. et al. **Development and in vivo evaluation of the moisturising potential of cosmetic formulations containing Babassu (*Orbignya phalerata* Martius) oily extract.** Biomed Biopharm Res. v.14, n. 2, p. 204-219, 2017.

VINHAL, J. O.; LIMA, C. F.; BARBOSA, L. C. A. **Analytical pyrolysis of the kernel and oil of babassu palm (*Orbignya phalerata*)**. Journal of Analytical and Applied Pyrolysis, v. 107, p. 73 - 81, 2014.

VOLKOVOVA, K. et al. **Associations between environmental factors and incidence of cutaneous melanoma. Review**. Environmental Health, v. 11(Suppl 1), p. 1 -13, 2012.

VYUMVUHORE, R. et al. **Vibrational spectroscopy coupled to classical least square analysis, a new approach for determination of skin moisturizing agents' mechanisms**. Skin Research and Technology, v. 20, p. 282 – 292, 2013.

WASULE, D. D.; NAWANDAR, S. Y.; KAUR, H. **Evaluation of Babassu oil as skin moisturizer**. World J Pharm Sci. v. 2, n. 6, p.539 – 544, 2014.

WEBER, T. M et al. **Treatment of Xerosis with a Topical Formulation Containing Glyceryl Glucoside, Natural Moisturizing Factors, and Ceramide**. J Clin Aesthet Dermatol. v. 5, n. 8, p. 29 – 39, 2012.

WISSING, S. A.; MULLER, R. H. **The influence of the crystallinity of lipid nanoparticles on their occlusive properties**. Int. J. Pharm., v. 242, n. 1 – 2, p.377 - 379, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leprosy elimination: epidemiology**. Disponível: <http://www.who.int/lep/epidemiology/en/>. Acessado em: 21 de setembro de 2018.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Leprosy global situation**. Wkly Epidemiol Rec. v. 34, p. 289 – 96, 2005.

YANG, D. et al. **Assessment of the skin irritation hazard of 5 cosmetics using the shell-less hen's egg test chorioallantoic membrane assay**. Journal of Clinal Rehabilitative Tissue Engineering Research. Liaoning, v. 13, p. 5673 – 5676, 2009.

ZYLBERSZTAJN, D. et al. **Reorganização do agronegócio do babaçu no estado do Maranhão**. Grupo Pensa, São Paulo: USP, 120 p., 2000.