

**Desenvolvimento farmacotécnico e controle de qualidade de um gel crioterápico à base
de extrato de gengibre, mentol e cafeína**

**Pharmacotechnical development and quality control of a cryotherapy gel based on
ginger extract, menthol and caffeine**

**Desarrollo farmacotécnico y control de calidad de un gel de crioterapia a base de
extracto de jengibre, mentol y cafeína**

Recebido: 05/04/2020 | Revisado: 14/04/2020 | Aceito: 17/04/2020 | Publicado: 19/04/2020

Railson Pereira Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2996-4511>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: railson.ali@hotmail.com

Josefa Natália Policarpo de Holanda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1556-6595>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: nataliapolicarpo96@gmail.com

Lília Rafaela Barbosa de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5572-5282>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: lilia2728@hotmail.com

Daiane de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3665-0983>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: daianehandsome@hotmail.com

Dayse Cristinna Pinto Souza

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0127-3943>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: dayse132009@hotmail.com

Rayran Walter Ramos de Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7033-9198>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: rayran.ramos@hotmail.com

Resumo

O presente estudo teve como objetivo desenvolver um gel crioterápico à base de gengibre, mentol e cafeína, bem como analisar os parâmetros de controle de qualidade físico-químico e microbiológico da formulação fitocosmética. As matérias-primas foram adquiridas em comércio local do município de Teresina, Piauí. O extrato do gengibre foi obtido por maceração dos rizomas e rotaevaporação, com solvente acetona. Para a formulação do cosmético, primeiramente, preparou-se o gel de carbopol, seguido de alcalinização, solubilização em cafeína e mentol e adição do extrato de gengibre e do corante, seguindo as Boas Práticas de Manipulação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 67/2007. Posteriormente, foram aplicados os testes de controle de qualidade físico-química inerentes à estabilidade preliminar, englobando características organolépticas, pH, condutividade elétrica, espalhabilidade, resistência à centrifugação, microscopia óptica, além de avaliação microbiológica, identificando a presença de bactérias mesófilas, fungos filamentosos e leveduras. Os resultados das características organolépticas apontaram para um gel com cor vermelho brilhante, aspecto homogêneo e odor característico de mentol. O pH variou de 5,46 a 5,59 e a condutividade elétrica de 1900 a 2250 $\mu\text{s}/\text{cm}$, sendo ambos considerados adequados. Com relação à espalhabilidade, constatou-se que houve uma elevação à proporção que o peso (g) foi acrescido, evidenciando-se uma boa capacidade de se espalhar e abranger o local de ação, tanto antes quanto após a estabilidade preliminar. No teste de resistência à centrifugação, a formulação-gel permaneceu estável, tanto antes quanto depois de 12 dias. No tocante à análise microscópica das gotículas, observou-se que a maioria delas (65%) apresentava um diâmetro situado no intervalo de 0,6 μm a 1 μm , evidenciando glóbulos pequenos heterogeneamente distribuídos e com alguns pontos de coalescência. Já quanto às análises microbiológicas do gel crioterápico, observou-se que os valores para contagem de microrganismos encontravam-se dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira, tanto para os mesófilos aeróbios (1 UFC/g) quanto para fungos filamentosos e leveduras (0 UFC/g). Dessa forma, foi possível desenvolver um fitocosmético adequado ao uso, com características organolépticas agradáveis e padrões físico-químicos e microbiológicos dentro dos pré-requisitos exigidos. Todavia, faz-se necessária a realização de novos testes de estabilidade do produto durante todo o armazenamento, a fim de confirmar os resultados preliminares, além de testes que ratifiquem sua atividade biológica, bem como ensaios toxicológicos *in vitro* e *in vivo* que garantam efetivamente a segurança do produto.

Palavras-chave: Géis; Gengibre; Mentol; Cafeína; Controle de qualidade.

Abstract

The present study aimed to develop a cryotherapy gel based on ginger, menthol and caffeine, as well as to analyze the parameters of physical-chemical and microbiological quality control of the phytocosmetic formulation. The raw materials were purchased in local stores in the municipality of Teresina, Piauí. The ginger extract was obtained by macerating the rhizomes and rotating with acetone solvent. For the cosmetic formulation, carbopol gel was first prepared, followed by alkalization, solubilization in caffeine and menthol and addition of ginger extract and dye, following the Good Practices of Handling the Resolution of the Collegiate Board (RDC) No. 67 / 2007. Subsequently, the physical-chemical quality control tests inherent to the preliminary stability were applied, encompassing organoleptic characteristics, pH, electrical conductivity, spreadability, resistance to centrifugation, optical microscopy, in addition to microbiological evaluation, identifying the presence of mesophilic bacteria, filamentous fungi and yeasts. The results of the organoleptic characteristics indicated a gel with a bright red color, homogeneous appearance and a characteristic menthol odor. The pH ranged from 5.46 to 5.59 and the electrical conductivity from 1900 to 2250 $\mu\text{s} / \text{cm}$, both being considered adequate. Regarding the spreadability, it was found that there was an increase in the proportion that the weight (g) was added, showing a good ability to spread and cover the site of action, both before and after preliminary stability. In the centrifugation resistance test, the gel formulation remained stable, both before and after 12 days. Regarding the microscopic analysis of the droplets, it was observed that most of them (65%) had a diameter in the range of 0.6 μm to 1 μm , showing small blood cells heterogeneously distributed and with some coalescence points. As for the microbiological analyzes of the cryotherapy gel, it was observed that the values for counting microorganisms were within the limits recommended by the Brazilian Pharmacopoeia, both for aerobic mesophiles (1UFC / g) and for filamentous fungi and yeasts (0 CFU/g). Thus, it was possible to develop a phytocosmetic suitable for use, with pleasant organoleptic characteristics and physical-chemical and microbiological standards within the required prerequisites. However, it is necessary to carry out new tests of product stability during the entire storage, in order to confirm the preliminary results, in addition to tests that ratify its biological activity, as well as in vitro and in vivo toxicological tests that effectively guarantee product safety.

Keywords: Gels; Ginger; Menthol; Caffeine; Quality control.

Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo desarrollar un gel de crioterapia a base de jengibre, mentol y cafeína, así como analizar los parámetros de control de calidad físico-químico y microbiológico de la formulación fitocosmética. Las materias primas se compraron en tiendas locales en el municipio de Teresina, Piauí. El extracto de jengibre se obtuvo macerando los rizomas y girando con disolvente de acetona. Para la formulación cosmética, primero se preparó gel de carbopol, seguido de alcalinización, solubilización en cafeína y mentol y adición de extracto de jengibre y colorante, siguiendo las Buenas Prácticas de Manejo de la Resolución de la Junta Colegiada (RDC) No. 67 / 2007. Posteriormente, se aplicaron las pruebas de control de calidad físico-químico inherentes a la estabilidad preliminar, que abarca características organolépticas, pH, conductividad eléctrica, capacidad de propagación, resistencia a la centrifugación, microscopía óptica, además de evaluación microbiológica, identificando la presencia de bacterias mesofílicas, hongos filamentosos y levaduras. Los resultados de las características organolépticas indicaron un gel con un color rojo brillante, apariencia homogénea y un olor característico a mentol. El pH varió de 5,46 a 5,59 y la conductividad eléctrica de 1900 a 2250 $\mu\text{s} / \text{cm}$, ambos considerados adecuados. Con respecto a la capacidad de propagación, se encontró que hubo un aumento en la proporción en que se agregó el peso (g), mostrando una buena capacidad para extenderse y cubrir el sitio de acción, tanto antes como después de la estabilidad preliminar. En la prueba de resistencia a la centrifugación, la formulación de gel permaneció estable, tanto antes como después de 12 días. Con respecto al análisis microscópico de las gotitas, se observó que la mayoría de ellas (65%) tenían un diámetro en el rango de 0.6 μm a 1 μm , mostrando pequeñas células sanguíneas distribuidas de manera heterogénea y con algunos puntos de coalescencia. En cuanto a los análisis microbiológicos del gel de crioterapia, se observó que los valores para contar microorganismos se encontraban dentro de los límites recomendados por la Farmacopea Brasileña, tanto para mesófilos aeróbicos (1 UFC / g) como para hongos filamentosos y levaduras (0 UFC / g) Por lo tanto, fue posible desarrollar un fitocosmético adecuado para su uso, con características organolépticas agradables y estándares físico-químicos y microbiológicos dentro de los requisitos previos requeridos. Sin embargo, es necesario llevar a cabo nuevas pruebas de estabilidad del producto durante todo el almacenamiento, para confirmar los resultados preliminares, además de las pruebas que ratifican su actividad biológica, así como las pruebas toxicológicas in vitro e in vivo que garantizan efectivamente la seguridad del producto.

Palabras clave: Geles; Jengibre; Mentol; Cafeína; Control de calidad.

1. Introdução

Os cosméticos consistem em produtos formados por substâncias naturais ou sintéticas, de utilização externa nas diversas partes do organismo humano, pele, unhas, lábios, órgãos genitais externos, cabelos, dentes e membranas mucosas da cavidade bucal, com a finalidade exclusiva ou primordial de limpeza, perfumaria, modificação da aparência, retificação de odores corporais, proteção ou manutenção do bom estado, consoante a Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) n° 211, de 14 de julho de 2005 (Brasil, 2005).

Existe uma grande variedade de produtos cosméticos e os géis vêm despontando como uma das principais formas farmacêuticas no mundo da beleza por conta da sua textura, apresentando-se como redes volumosas bifásicas que retêm tanto os atributos de coesão dos sólidos quanto a difusibilidade dos líquidos. Diferentemente das pomadas e cremes, os géis permitem a liberação do princípio ativo, independentemente da substância ser solúvel ou não em água. Os géis são tixotrópicos, não oleosos, de aplicação viável na pele, com ação emoliente, boa espalhabilidade e facilmente removidos após a lavagem (Helal, *et al.*, 2012).

Para o desenvolvimento de um gel, o carbopol destaca-se como um de seus principais constituintes, tratando-se de um polímero sintético, com ação espessante, formado por carbômeros e útil em inúmeras aplicações dermatológicas (Mohammad, *et al.*, 2004). Já com relação às propriedades funcionais das formulações, o gel crioterápico é bastante utilizado devido à sua ação drenante, colaborando na atenuação de medidas e gordura localizada, garantindo uma melhora estética geral no aspecto do corpo, tornando-se um produto atrativo, sobretudo, para as mulheres (Silva, *et al.*, 2014; Silva, *et al.*, 2017).

Ultimamente, tem-se dado prioridade para a produção de géis cosméticos à base de *extratos de plantas* e componentes ativos devido ao baixo custo, menor ocorrência de processos alérgicos, a procura por uma vida mais sustentável, o que produz um consumidor mais consciente. Dessa forma, o uso das plantas medicinais vem se disseminando significativamente, em especial, na indústria fitocosmética (Weis, Hamed & França, 2011; Santos, *et al.*, 2018).

Um dos produtos naturais preponderantes na indústria é o gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe), especiaria proveniente do nordeste da Índia, sendo utilizada devido às suas aplicações alimentícia, aromatizante, fitoterápica e fitocosmética. No âmbito da saúde, o gengibre possui diversas propriedades terapêuticas, como: antimicrobiana, anti-inflamatória, imunomoduladora, antioxidante, antiemética, antitumoral, entre as quais se devem principalmente aos fitofármacos presentes em seu rizoma, como o gingerol e o shagaol

(Vieira, *et al.*, 2014; Hasan, Danishuddin & Khan, 2015; Baruah, *et al.*, 2019; Sousa, *et al.*, 2019).

Outro produto natural bastante útil na indústria cosmética e extraído de várias espécies da menta (*Mentha* sp.) é o mentol, cuja aplicação na pele promove vasodilatação, analgesia e efeito antipruriginoso. Sua utilização convencional é feita em talcos, loções e cremes para o alívio de pruridos e reações urticariformes, além de ser acrescido em géis crioterápicos, a fim de reduzir medidas (Santos, *et al.*, 2018).

Para viabilizar a ação lipolítica do gel crioterápico, a cafeína vem sendo incrementada nas formulações devido à sua capacidade exímia de atravessar as barreiras da pele. Este alcalóide vegetal vem sendo usado como componente ativo da quebra de triglicerídeos mediante a inibição da ação da enzima fosfodiesterase, que leva a uma redução na degradação de adenosina monofosfato (AMP) cíclico e seu consequente acúmulo, aumentando, assim, a disponibilidade dos ácidos graxos para o músculo, induzindo a oxidação dos lipídeos. Ademais, a cafeína também apresenta elevada propriedade antioxidante, salvaguardando as células contra a radiação ultravioleta (UV), impedindo o processo de fotoenvelhecimento da pele (Herman & Herman, 2013; Magalhães, Camargo & Higuchi, 2013).

Nesse contexto, o presente estudo teve como objetivo desenvolver um gel crioterápico à base de gengibre, mentol e cafeína, bem como analisar os parâmetros de controle de qualidade físico-química e microbiológica da formulação fitocosmética.

2. Metodologia

2.1 Matérias-primas

As matérias-primas foram adquiridas em comércio local do município de Teresina, Piauí, as quais foram avaliadas por meio de estudo de pré-formulação para prever a compatibilidade da formulação com o extrato de gengibre.

2.2 Preparo do extrato de gengibre

A obtenção do extrato seguiu a metodologia adaptada de Nascimento (2012). Uma amostra de 500 g de rizomas frescos de gengibre foi fatiada, triturada e diluída em 1000 mL de acetona, deixando em maceração por sete dias. O recipiente foi revestido com papel alumínio, salvaguardando a amostra da luz visível. Ao longo do processo de extração, o extrato foi acondicionado sob temperatura de 2 a 8° C para conservação. Decorrido o período

de maceração, os extratos foram filtrados e submetidos a rotaevaporador (*Fisatom*, modelo 801), com rotação de 40 RPM, na temperatura de 92-96 °C, retirando-se o solvente com conseqüente concentração do extrato. Armazenou-se o extrato obtido em um vidro âmbar, ao abrigo da luz.

2.3 Obtenção do gel

Para a formulação do gel foram usados os constituintes correspondentes à Tabela 1:

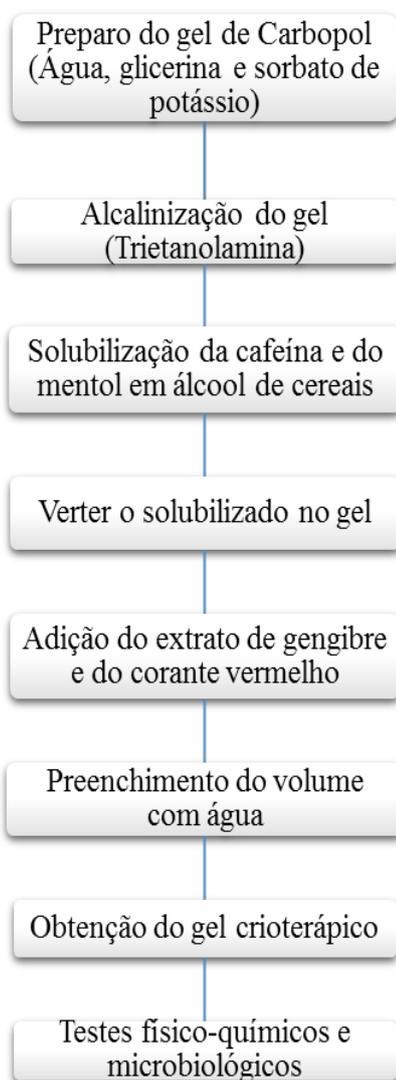
Tabela 1. Composição do gel crioterápico com descrição de quantidades e funções de cada constituinte.

CONSTITUENTES	QUANTIDADES	FUNÇÃO
Carpobol®	2%	Gelificante, espessante
Extrato de gengibre	5%	Analgésica, anti-inflamatória
Álcool de cereais	50%	Propelente, diluente
Cafeína	2%	Antioxidante, lipolítica
Mentol	2%	Vasodilatadora, analgésica, anti-inflamatória
Glicerina	8%	Umectante
Sorbato de potássio	0,5%	Conservante
Trietanolamina	q.s.	Alcalinizante
Corante vermelho	q.s.	Corante
Água purificada q.s.p.	100 g	Veículo

Fonte: autoria própria.

Primeiramente foi preparado o gel de carbopol por meio do polímero, água, glicerina e sorbato de potássio. Decorridas 24 horas, o gel foi alcalinizado com trietanolamina. Solubilizou-se a cafeína e o mentol no álcool de cereais e verteu-se no gel. Posteriormente, adicionou-se o extrato de gengibre, o corante vermelho e completou-se com água purificada q.s.p, 100 g (Brasil, 2008). A formulação obtida seguiu as Boas Práticas de Manipulação, preconizados pela Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) Nº 67/2007 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA (Brasil, 2007). Logo em seguida, foram aplicados os testes de controle de qualidade físico-química e microbiológica. As etapas da elaboração do gel fitocosmético foram realizadas consoante o disposto no Fluxograma 1.

Fluxograma 1. Etapas de elaboração do gel crioterápico.



Fonte: autoria própria.

2.4 Avaliação da estabilidade preliminar

2.4.1 Características organolépticas

Esses ensaios fornecem parâmetros que permite avaliar, de imediato, o estado da amostra em estudo. Estes critérios foram avaliados nos tempos de zero a 12 dias da formulação e armazenamento em temperatura ambiente com o intuito de verificar modificações, promovendo o reconhecimento primário do produto, utilizando os dados disponíveis no tempo zero (Brasil, 2004).

Foram avaliadas as características detectáveis pelos órgãos dos sentidos em consonância com os seguintes parâmetros: aspecto visual, cor e odor. A análise do aspecto

visual foi feita por meio de observação, analisando as características macroscópicas da amostra e se ocorreram alterações do tipo separação de fases, precipitação, turvação. A colorimetria visual foi feita mediante análise da cor da amostra. O parâmetro odor foi identificado diretamente por meio do olfato (Brasil, 2004).

2.4.2 pH e condutividade elétrica

A determinação do pH da formulação foi feita mediante o uso do pHmetro de bancada digital (*EVEN*, modelo PHS-3E), calibrado com as soluções determinadas pelo próprio equipamento.

A condutividade elétrica foi realizada através de um condutivímetro (Marte, modelo MB-11), aferido com solução padrão de KCl 0,1N, à temperatura de 25 ± 2 °C, introduzindo-se o eletrodo diretamente na amostra (Azzini, 2000; Ferrari, 2002). As medidas foram realizadas em triplicata, antes e após a estabilidade preliminar (12 dias).

2.4.3 Teste de espalhabilidade

O equipamento utilizado para determinação da espalhabilidade era formado por: placa-molde circular de vidro com orifício central de 1,2 cm de diâmetro, a qual foi disposta sobre uma placa suporte de vidro posicionado sobre papel milimetrado. A amostra foi inserida no orifício e nivelada com auxílio de uma espátula. A placa móvel foi retirada e sobre a amostra foi inserida uma placa de vidro de peso conhecido e posteriormente a um minuto foi feita a leitura dos diâmetros englobados pela amostra em posições opostas, por meio do papel milimetrado e depois calculado o diâmetro médio. Este procedimento foi repetido acrescentando-se as placas de vidro com pesos pré-determinados em intervalos de um minuto de uma placa para outra, chegando à espalhabilidade a partir da equação abaixo (Knorst, 1991):

$$E_i = d^2 \cdot \pi / 4$$

Onde: E_i : Espalhabilidade da amostra para um determinado peso em milímetro quadrado (mm^2); D : Diâmetro médio em milímetro (mm).

Tal teste está embasado na resistência ao movimento forçado. Os resultados equivalem à relação entre a área de espalhamento com a força aplicada sobre o produto e o esforço limite, relação essa que corresponde ao fator de espalhabilidade (Cordeiro, *et al.*, 2013). As determinações foram realizadas em triplicata, antes e posteriormente ao prazo de 12 dias.

2.4.4 Teste de resistência à centrifugação

A centrifugação gera estresse na amostra, fazendo uma simulação quanto ao aumento na força de gravidade, elevando a mobilidade das partículas e prevendo prováveis instabilidades. Estas poderão ser visualizadas na forma de precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto e coalescência, entre outras. Para a realização do teste, utilizou-se 5 g de amostra e levou-se a uma centrífuga (*MaximLab*, modelo CT-6000), a 300 RPM por 30 min, em temperatura ambiente. Posteriormente, procedeu-se à avaliação visual para análise macroscópica, verificando a ocorrência de instabilidade física, como separação de fases ou cremeação (Brasil, 2008).

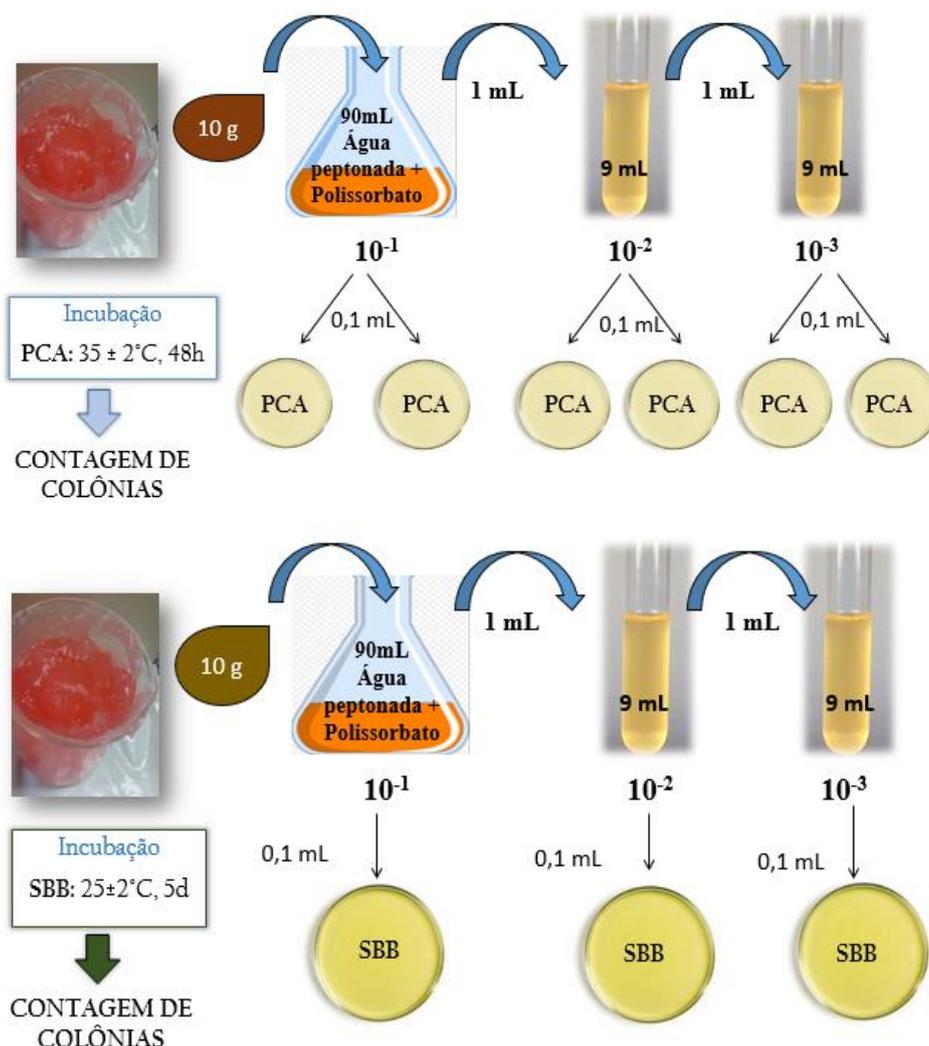
2.4.5 Microscopia ótica

A microscopia do gel foi realizada em Microscópio ótico (*Olympus*, modelo BX41). A amostra foi colocada em lâmina coberta com lamínula e visualizada na lente objetiva com 10 e 100X de aumento. As imagens foram obtidas através de uma câmera digital embutida no microscópio, com objetivo de auxiliar na caracterização (Siqueira, 2016).

2.5 Avaliação microbiológica

A contagem dos microrganismos que apresentam crescimento visível (bactérias mesófilas aeróbias, fungos filamentosos e leveduras) foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Pinto, Kaneko e Ohara (2015). Para a pesquisa, coletou-se 10 g da amostra do gel e misturou-se com 90 mL de água peptonada com polissorbato (1:10). Em seguida foram preparadas diluições sucessivas com o mesmo diluente (1:100 e 1:1000). Para a determinação de mesófilos, transferiu-se 1 mL de cada diluição para placas com meio PCA (temperatura de 35-37°C por 24 horas). Já para a determinação de fungos filamentosos e leveduras, transferiu-se 1 mL para placas com ágar *Sabouraud* (temperatura ambiente por três dias). Todos os testes foram feitos em triplicata e com controle negativo de cada meio, por *spread plate*. Após o tempo de incubação, realizou-se a contagem e calculou-se o número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC/g) (Figura 1).

Figura 1. Avaliação microbiológica do gel crioterápico.



Fonte: autoria própria.

2.6 Análise de Dados

Os dados quantitativos obtidos foram organizados e analisados por meio do *software Microsoft Office Excel* (2016) e os resultados expressos com figuras e tabelas, por análise descritiva (médias e frequências absolutas).

3. Resultados e Discussão

O gel crioterápico foi desenvolvido à base de gengibre, mentol e cafeína com o propósito de que tenha uma ação anti-inflamatória, aliada na queima de gordura localizada e flacidez, além de reduzir medidas. Sua ação crioterápica refere-se ao fato de que, quando em contato com o tecido que compõe a pele, promove um resfriamento no organismo, levando à

termogênese e a consequente lipólise (Kelechi, *et al.*, 2011; Machado, *et al.*, 2012; Rêgo, *et al.*, 2018). A Figura 2 mostra o aspecto visual da formulação final do gel em questão.

Figura 2. Gel crioterápico com gengibre, mentol e cafeína.



Fonte: autoria própria.

A formulação foi analisada macroscopicamente considerando a adequação de suas características organolépticas (aspecto, cor e odor) (Tabela 2). Verificou-se que o gel apresentava cor vermelho brilhante, aspecto homogêneo, além de odor característico de mentol, o qual prevaleceu em relação ao gengibre.

Tabela 2. Características organolépticas do gel crioterápico nos tempos de zero e 12 dias.

ANÁLISE	FORMULAÇÃO	TEMPO	
		Zero dia	12 dias
Aspecto visual	Homogêneo	P	P
Cor	Vermelho brilhante	P	P
Odor	Característico de mentol	P	P

Legenda: P = padrão
Fonte: autoria própria.

Com relação ao pH do gel, o mesmo se apresentou dentro dos parâmetros ideais para um produto cosmético (5,46 – 5,59) sendo adequado ao pH cutâneo, o que contribui para a obtenção de um produto mais estável e seguro e reduzindo os riscos de impacto na pele (Tabela 3).

Tabela 3. Parâmetros físico-químicos do gel termogênico nos tempos de zero e 12 dias.

PARÂMETROS	TEMPO	
	Zero dia	12 dias
pH	5,46	5,59
Condutividade elétrica ($\mu\text{s}/\text{cm}$)	1900	2250

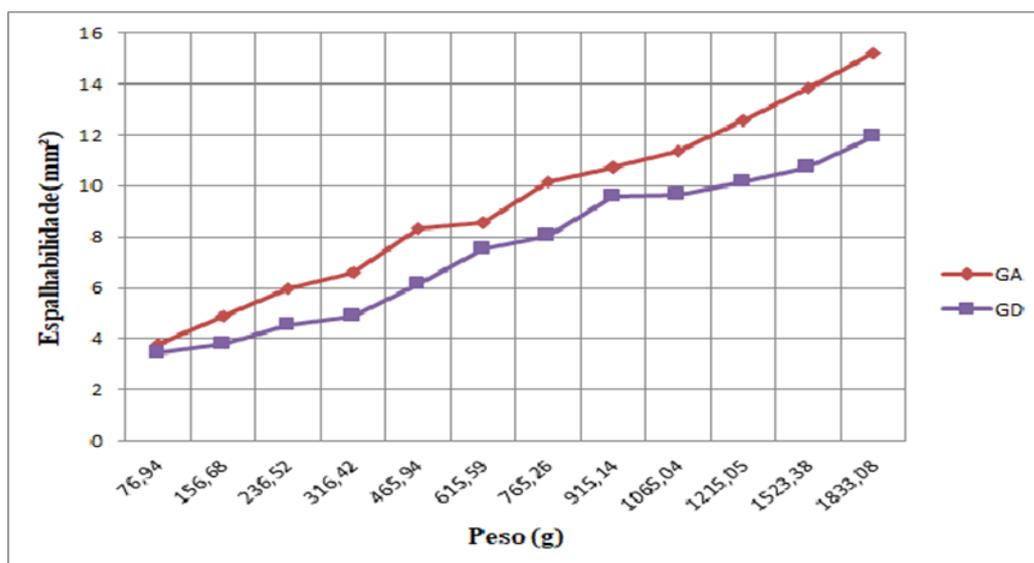
Fonte: autoria própria.

A determinação do pH de uma preparação para aplicação cutânea constitui um parâmetro de grande relevância, uma vez que cada produto deve apresentar pH compatível com a região do corpo onde se aplica. A pele tem normalmente um pH médio de 5,5, embora este valor possa oscilar ligeiramente consoante as diferentes zonas do corpo. O pH natural da pele é decorrente das secreções das glândulas apócrinas e endócrinas que culminam na produção de um envoltório protetor sobre toda a superfície cutânea, denominado de filme hidrolipídico (Oliveira, 2009).

Ainda conforme a Tabela 3, analisou-se também a condutividade elétrica, um parâmetro importante para a caracterização de géis, visto que atrela-se à reologia do sistema, na qual valores elevados levam à coalescência e valores muito baixos, à agregação do gel (Brasil, 2004). Na formulação em questão, os valores variaram de 1900 a 2250 $\mu\text{s}/\text{cm}$. Não foram encontrados limites, ou valores preconizados na literatura, porém, relacionando com a coalescência e a agregação, tal formulação não apresentou nenhuma destas características, considerando-a como adequada.

Outro parâmetro analisado foi a espalhabilidade do gel, onde se analisou a capacidade que a formulação tinha de se espalhar no momento em que era submetida a uma força específica, buscando simular as condições de esforço inerentes à aplicação na pele, além de apresentar correlação com o grau de viscosidade do produto (Spellmeier, 2005; Isaac, *et al.*, 2008). Dessa forma, a Figura 3 aponta que a espalhabilidade do gel sofreu uma elevação à proporção que o peso (g) foi acrescido, evidenciando-se uma boa capacidade de espalhar-se e abranger o local de ação, tanto antes quanto após a estabilidade preliminar.

Figura 3. Espalhabilidade média das formulações antes e depois da estabilidade preliminar.



Legenda: GA = gel antes (zero dia); GD = gel depois de 12 dias

Fonte: autoria própria.

Ademais, observou-se que após a estabilidade preliminar, o índice de espalhabilidade era menor, divergindo dos dados preconizados pela literatura, que aponta que à medida que se aumenta o tempo de armazenamento, os géis apresentam valores mais altos de espalhabilidade e, conseqüentemente, uma menor viscosidade (Deuschle, *et al.*, 2015).

A Figura 4 evidencia o aspecto visual das formulações do gel submetidas à centrifugação, antes e após a estabilidade preliminar.

Figura 4. Aspecto visual das formulações após centrifugação a 3000 RPM por 30 min.



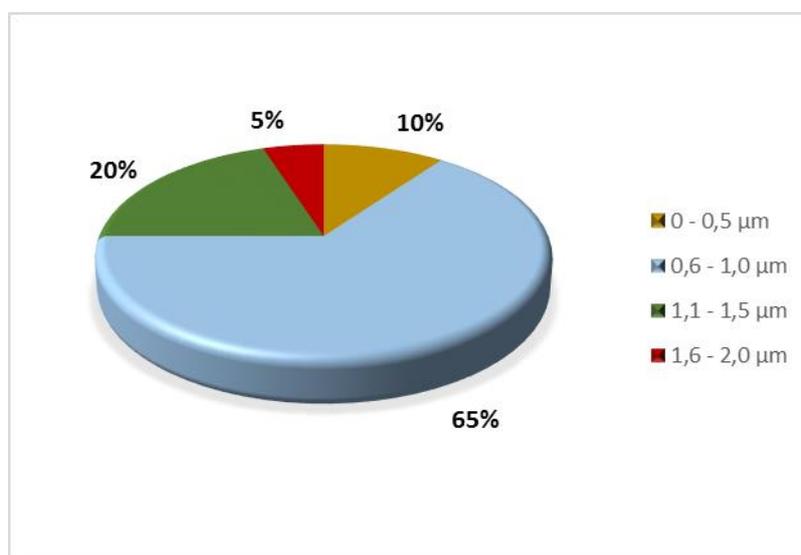
Legenda: GA = gel antes (zero dia); GD = gel depois de 12 dias

Fonte: autoria própria.

Após teste de centrifugação, constatou-se que a formulação-gel permaneceu estável, tanto antes quanto depois de 12 dias. Dessa forma, evidenciou-se que a amostra não apresentou nenhum tipo de modificação após a centrifugação, não havendo necessidade de reformulação. Tais achados corroboram com as investigações feitas por Friedrich, *et al.* (2007) e Andrade (2008) que realizaram o teste nas mesmas condições e também não identificaram instabilidades físicas em suas respectivas amostras (precipitação, separação de fases, formação de sedimento compacto, coalescência, cremeação, floculação, entre outros).

No tocante à análise microscópica das gotículas que compõem a formulação-gel, a Figura 5 denota que a maioria delas (65%) apresentava um diâmetro situado no intervalo de 0,6 μm a 1 μm , 20% com tamanho variando entre 1,1 a 1,5 μm , 10% na faixa de 0 a 0,5 μm e 5% oscilando entre 1,6 a 2 μm . Tais dados revelam a não uniformidade dos tamanhos das gotículas presentes na amostra e predizem instabilidades físicas inerentes à coalescência, podendo comprometer a estabilidade da formulação (Billany, 2005; Frange & Garcia, 2009).

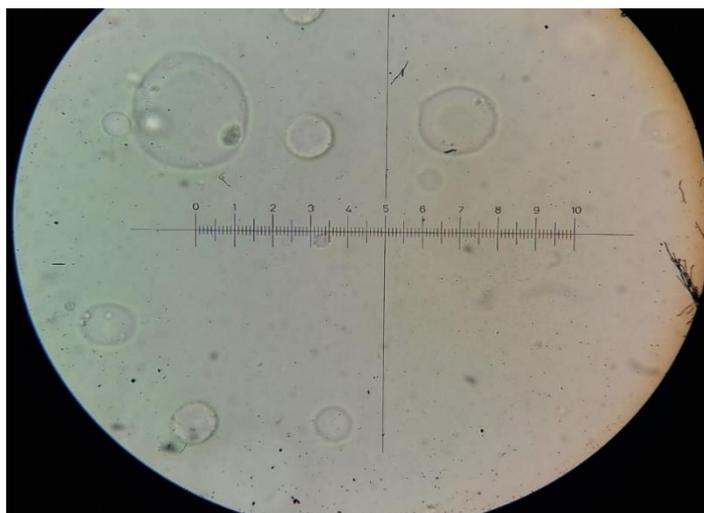
Figura 5. Distribuição percentual da quantidade de gotículas conforme o intervalo do diâmetro observados na amostra do gel.



Fonte: autoria própria.

A Figura 6 mostra a diferença nos tamanhos das gotículas em microscópio óptico, visualizados em um aumento de 100X. Com base na imagem, confirma-se que a formulação em questão apresenta glóbulos pequenos heterogeneamente distribuídos e com alguns pontos de coalescência. Os presentes resultados divergiram dos encontrados por outros autores que trabalharam tanto com géis quanto com emulsões (Viseras, *et al.*, 2007; Teixeira-Neto & Teixeira-Neto, 2009; Siqueira, 2016; Favero, 2017).

Figura 6. Visualização do tamanho das gotículas do gel pelo microscópio óptico (A:100X).



Fonte: autoria própria.
Legenda: A = Aumento

Entre outros problemas evidenciados na elaboração de produtos cosméticos, esbarra-se também na detecção da possível presença de contaminação microbiológica, a qual pode repercutir em inviabilidade na comercialização dos mesmos. Em razão dos cosméticos apresentarem componentes como sais minerais, água e substâncias orgânicas (fonte de energia), nutrientes que favorecem a proliferação microbiana, é imprescindível realizar o controle de qualidade microbiológico das amostras desenvolvidas (Andrade, *et al.*, 2005; Moraes & Canuto, 2011).

A Tabela 4 expõe os resultados obtidos nas análises microbiológicas do gel crioterápico, demonstrando que os valores para contagem de microrganismos encontravam-se dentro dos limites preconizados pela Farmacopeia Brasileira, tanto para mesófilos aeróbios (1UFC/g) quanto para fungos filamentosos e leveduras (0UFC/g) (Brasil, 2010a).

Tabela 4. Contagem microbiológica do gel termogênico.

Microrganismos	Resultado (UFC/g)	Limite permitido
Mesófilos aeróbios	1	5×10^3 UFC/g
Fungos filamentosos e leveduras	0	3×10^2 UFC/g

Fonte: autoria própria.

Os resultados acima denotam que a produção do gel foi feita em consonância com as Boas Práticas de Manipulação, as quais são imprescindíveis durante o processo produtivo

visando garantir a qualidade e a segurança do produto, seguindo as rotinas de limpeza e processos de desinfecção e esterilização e os pontos críticos no fluxo de produção (Eguchi, 2001; Bugno, Buzzo & Pereira, 2003; Brasil, 2010a). Dessa forma, é essencial impedir a ocorrência de contaminação, abrangendo cuidados, além da matéria-prima, com os ambientes, superfícies e pessoas, e com os dispositivos nas áreas de produção dos cosméticos (Brasil, 2010b).

4. Considerações Finais

Com base nos resultados obtidos, foi possível desenvolver um gel crioterápico à base de gengibre, mentol e cafeína, o qual mostrou-se como um fitocosmético adequado ao uso, com características organolépticas agradáveis, padrões físico-químicos e microbiológicos dentro dos pré-requisitos exigidos. Todavia, faz-se necessária a realização de novos testes de estabilidade do produto durante todo o armazenamento, a fim de confirmar os resultados preliminares, além de testes que ratifiquem sua atividade biológica, bem como ensaios toxicológicos *in vitro* e *in vivo* que garantam efetivamente a segurança do produto.

Referências

Andrade, F.F. (2008). *Desenvolvimento e avaliação de cristais líquidos obtidos em emulsões O/A à base de óleo de andiroba e éster fosfórico*. 151 p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. Doi: 10.11606/D.60.2008.tde-02102008-163152.

Andrade, F.R.O., Souza, A.A., Arantes, M.C.B., Paula, J.R. & Bara, M.T.F. (2005). Análise microbiológica de matérias-primas e formulações farmacêuticas magistrais. *Revista Eletrônica de Farmácia*, 2 (2), 38-44. Doi: <https://doi.org/10.5216/ref.v2i2.1948>.

Azzini, R.G. (2000). *Desenvolvimento e avaliação in vitro e in vivo de emulsões contendo óleo de canola e ácidos carboxílicos*. 169 p. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo. URL: <https://repositorio.usp.br/item/001321441>.

Baruah, J., Pandey, S.K., Begum, T., Sarma, N., Paw, M. & Lal, M. (2019). Molecular diversity assessed amongst high dry rhizome recovery ginger germplasm (*Zingiber officinale* Roscoe) from NE-India using RAPD and ISSR markers. *Industrial Crops and Products*, 129, 463-471. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.12.037>.

Billany, M. (2005). Suspensões e Emulsões (2a ed). In: Aulton, M.E. *Delineamento de formas farmacêuticas* (p. 341-364). Porto Alegre: Artmed.

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2010a). *Farmacopeia Brasileira* (v. 1). Brasília: ANVISA. URL: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33832/260079/5%C2%AA+edi%C3%A7%C3%A3o+-+Volume+1/4c530f86-fe83-4c4a-b907-6a96b5c2d2fc>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2008). *Guia de Controle de Qualidade de Produtos Cosméticos: uma abordagem sobre os ensaios físicos e químicos*. 2. ed. 120 p. Brasília. URL: <https://pesquisa.bvsalud.org/bvsmms/resource/pt/mis-23138>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2004). *Guia de estabilidade de produtos cosméticos*. 1. ed. v. 1, 52 p. Brasília. URL: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/106351/107910/Guia+de+Estabilidade+de+Produtos+Cosm%C3%A9ticos/49cdf34c-b697-4af3-8647-dcb600f753e2>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2010b). Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 17, de 16 de abril de 2010. Dispõe sobre as boas práticas de fabricação de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. URL: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res0017_16_04_2010.html.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2007). RDC Nº 67, de 8 de outubro de 2007. Dispõe sobre as boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. *Diário oficial da União*, Brasília, DF. URL: <https://www20.anvisa.gov.br/segurancadopaciente/index.php/legislacao/item/rdc-67-de-8-de-outubro-de-2007>.

Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2005). RDC nº 211, de 14 de julho de 2005. Estabelece a definição e classificação de produtos de higiene pessoal, cosméticos e perfumes e outros com abrangência neste contexto. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF. URL: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/rdc0211_14_07_2005.html.

Bugno, A., Buzzo, A.A. & Pereira, T.C. (2003). Avaliação da qualidade microbiológica de produtos saneantes destinados à limpeza. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 39 (3), 335-40. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322003000300013>.

Cordeiro, M.S.F., Costa, J.K.B., Lima, C.G., Campelo Júnior, J.D.C. & Melo, A.F.M. (2013). Desenvolvimento tecnológico e avaliação de estabilidade de gel dermatológico a partir do óleo essencial de gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). *Revista Brasileira de Farmácia*, 94 (2), 148-153. URL: <http://rbfarma.org.br/files/rbf-94-2-10-2013.pdf>.

Deuschle, V.C.K.N., Deuschle, R.A.N., Bortoluzzi, M.R. & Athayde, M.L. (2015). Physical chemistry evaluation of stability, spreadability, in vitro antioxidant, and photo-protective capacities of topical formulations containing *Calendula officinalis* L. leaf extract. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 51 (1), 63-75. Doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-82502015000100007>.

Eguchi, S.Y. (2001). Controle microbiológico em cosméticos. *Revista Racine*, 11(64), 14-20.

Favero, J.S. (2017). *Caracterização, tratamento e viabilidade de aplicação de argilas provenientes de resíduos de extração de areia na área cosmética*. 116 p. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Processos e Tecnologias). Universidade de Caxias do Sul. URL: <https://repositorio.ucs.br/handle/11338/2599>.

Ferrari, M. (2002). *Desenvolvimento e avaliação da eficácia fotoprotetora de emulsões múltiplas contendo metoxicinamato de etilexila e óleo de andiroba (Carapa guyanensis)*. 142 p. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto. URL: <https://repositorio.usp.br/item/001298156>.

Frangé, R.C.C. & Garcia, M.T.J. (2009). Desenvolvimento de emulsões óleo de oliva/água: avaliação da estabilidade física. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 30 (3), 263-271. URL: http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/view/1278/877.

Friedrich, M., Primo, F.T., Funck, J.A.B., Laporta, L.V., Alves, M.P., Bittencourt, C.F. & Escarrone ALV (2007). Avaliação da estabilidade físico-química de creme não iônico inscrito no Formulário Nacional. *Latin American Journal of Pharmacy*, 26 (4), 558-62. URL: http://www.latamjpharm.org/trabajos/26/4/LAJOP_26_4_2_2_5423D7P136.pdf

Hasan, S., Danishuddin, M. & Khan, A.U. (2015). Inhibitory effect of *Zingiber officinale* towards *Streptococcus mutans* virulence and caries development: in vitro and in vivo studies. *BMC Microbiology*. 15 (1), 1-14. Doi: 10.1186/s12866-014-0320-5.

Helal, A., El-Rehman, D.A., Abdel-Halim, S.A. & El-Nabarawi, M.A. (2012). Formulation and evaluation of fluconazole topical gel. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(5), 302-310. URL: <https://innovareacademics.in/journal/ijpps/Vol4Suppl5/4593.pdf>.

Herman, A. & Herman, A.P. (2013). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26 (1), 8-14. Doi: 10.1159/000343174.

Kelechi, T.J., Mueller, M., Zapka, J.G. & King, D.E. (2011). The effect of a cryotherapy gel wrap on the microcirculation of skin affected by chronic venous disorders. *Journal of Advanced Nursing*, 67 (11), 2337-2349. Doi: 10.1111/j.1365-2648.2011.05680.x.

Knorst, M.T. (1991). *Desenvolvimento tecnológico de forma farmacêutica plástica contendo extrato concentrado de *Achyrocline satureioides*. Lam. DC. compositae*. 228p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Farmácia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre. URL: <http://hdl.handle.net/10183/149299>.

Machado, A.F.P., Carvalho, M.V.G., Alveno, D.A., Esteves Júnior, I., Tacani, P.M., Tacani, R.E. & Liebano, R.E. (2012). The effect of a cryotherapy gel in localized adiposity in young women. *Journal of the Health Sciences Institute*, 30 (1), 74-8. URL:

https://www.unip.br/presencial/comunicacao/publicacoes/ics/edicoes/2012/01_jan-mar/V30_n1_2011_p74-78.pdf

Magalhães, B.H., Camargo, M.F. & Higuchi, C.T. (2013). Indicação de uso de espécies vegetais para tratamento da celulite com fins cosméticos. *InterfacEHS – Revista de Saúde, Meio Ambiente e Sustentabilidade*, 8(3), 62-83. URL: <http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/indicacao-de-uso-de-especies-vegetais-para-o-tratamento-da-celulite-com-fins-cosmeticos/>.

Mohammad, I.T., Nair, R.H., Susan, C. & Chrisita, A. (2004). Rheological characterization of topical carbomer gels neutralized to different pH. *Pharmaceutical Research*. 21 (7), 1192-1199. Doi: 10.1023/b:pham.0000033006.11619.07.

Moraes, I.P. & Canuto, R.F.C. (2011). *A importância da estabilidade em produtos cosméticos*. (Trabalho de Conclusão de Curso). Universidade Estadual de Goiás, Anápolis.

Nascimento, L. (2012). *Caracterização centesimal, composição química e atividade antioxidante do noni (Morinda citrifolia L.) cultivado no município de Zé Doca – MA*. Dissertação (Mestrado em Ciências). 83 p. Rio de Janeiro: Instituto de tecnologia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. URL: <https://tede.ufrj.br/jspui/bitstream/jspui/1549/5/2012%20-%20Liane%20Caroline%20Sousa%20Nascimento.pdf>.

Oliveira, A.Z.M. (2009). *Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico*. Dissertação (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica). 100 p. Faculdade de Farmácia. Universidade do Porto, Portugal. URL: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/44681/2/DISSERTA%C3%83O.pdf>.

Pinto, T.J.A., Kaneko, T.M. & Ohara, M.T. (2015). *Controle biológico de qualidade de produtos farmacêuticos, correlatos e cosméticos*. São Paulo: Manole. 4a ed.

Rêgo, I.D.A., Sousa, I.A., Lima, D.C.S., Costa, R.H.F., Silva, R.F., Almeida, J.B.S., Silva, G.S., Silva, F.R., Lima, D.H.P. & Coêlho, M.L. (2018). Desenvolvimento de gel redutor de medidas à base de extrato glicólico de *Coffea arabica* L. *Revista Interdisciplinar de Ciências*

Médicas. Teresina, PI. URL: <https://gpicursos.com/interagin/gestor/uploads/trabalhos-feirahospitalarpiaui/914e93f55bf1f2aec7ea494bb03b911b.pdf>.

Santos, R.X., Oliveira Júnior, E., Mota, E.S. & Silva, G.M. (2018). Avaliação da qualidade de amostras comerciais de chás na cidade de Vitória da Conquista-Bahia. *Revista Fitos*, 12 (1), 8-17. Doi: 10.5935/2446-4775.20180002.

Silva, F.V.F., Neiva, L.D.B., Moura, M.C.L., Costa, R.H.F., Rêgo, I.D.A. & Lúcio Neto, M.P. (2017). Desenvolvimento de um gel redutor a base de extrato glicólico de algas e sementes de uva com atividade anticelulite. URL: <https://even3.blob.core.windows.net/anais/88245.pdf>.

Silva, R.M.V., Meyer, P.F., Souza, J.F., Félix, J.L.O., Delgado, E.B.S., Queiroz, L.O. & Medeiros, M.L. (2014). Efeitos da fonoforese com gel de ativos lipolíticos na adiposidade abdominal. *O Mundo da Saúde*, 38 (4), 369-374. URL: http://www.saocamilosp.br/pdf/mundo_saude/155566/A01.pdf.

Siqueira, J.C. (2016). *Avaliação da estabilidade de uma emulsão cosmética cold cream contendo diferentes tipos de ceras*. 27 f. Monografia (Graduação em Química Industrial). Universidade do Vale do Taquari - Univates, Lajeado. URL: <https://www.univates.br/bdu/bitstream/10737/1423/1/2016JaquelineCardosodeSiqueira.pdf>

Sousa, J.P., Sarturi, L., Abreu, A.R., Sousa, T.A. & Geron, V.L.M.G. (2019). Breve relato sobre os efeitos terapêuticos do gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe). *Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente - FAEMA*, 10 (1), 44-53. Doi: <http://dx.doi.org/10.31072>.

Teixeira-Neto, E., Teixeira-Neto, A.A. (2009). Modificação química de argilas: desafios científicos e tecnológicos para obtenção de novos produtos com maior valor agregado. *Química Nova*, 32 (3), 809-817. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422009000300023>.

Vieira, N.A., Tomiotto, F.N., Melo, G.P., Manchope, M.F., Lima, N.R., Oliveira, G.G. & Watanabe, M.A.E. (2014). Efeito anti-inflamatório do gengibre e possível via de sinalização. *Semina: Ciências Biológicas e da Saúde*, 35 (1), 149-162. Doi: <http://dx.doi.org/10.5433/1679-0367.2014v35n1p149>.

Viseras, C., Aguzzi, C., Cerezo, P. & Lopez-Galindo, A. (2007). Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Applied Clay Science*, 36 (1), 37-50. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.clay.2006.07.006>.

Weis, C., Hamed, F. & França, A.J.V.B.D.V. (2011). *Produtos cosméticos orgânicos: definições e conceitos*. Universidade Vale do Itajaí.

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Railson Pereira Souza – 50 %

Josefa Natália Policarpo de Holanda – 10%

Lília Rafaela Barbosa de Sousa – 10%

Daiane de Oliveira – 10%

Dayse Cristinna Pinto Souza – 10%

Rayran Walter Ramos de Sousa – 10%