PRODUTO DERMATOLÓGICO PARA TRATAMENTO DE URTICÁRIA CONTENDO ETOSSOMAS COM ÓLEO ESSENCIAL EXTRAÍDO DE FOLHAS E RAMOS DE *Melaleuca alternifolia*: DELINEAMENTO E ESTUDO DE ESTABILIDADE

Amanda Affonso Jalamov, Amouni Mouhmod Mourad

Apoio: PIBIC Mackenzie

RESUMO

A urticária é uma afecção dermatológica inflamatória caracterizada pelo surgimento de lesões eritematosas e pruriginosas, podendo impactar significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Nesse contexto, sistemas nanoestruturados de liberação têm sido investigados como alternativas para a veiculação tópica de compostos bioativos com potencial aplicação dermatológica. O presente estudo teve como objetivo desenvolver e avaliar a estabilidade de uma formulação dermatológica contendo etossomas com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, visando sua potencial aplicação tópica em condições inflamatórias cutâneas, incluindo a urticária. Os etossomas foram obtidos pela técnica de hidratação do filme lipídico e posteriormente incorporados a uma base gel dermatológica. As formulações foram submetidas a estudo de estabilidade durante 90 dias, com avaliação de parâmetros organolépticos e físico-químicos, incluindo aspecto, cor, odor, pH, densidade, viscosidade e espalhabilidade. Ao longo do período experimental, a formulação manteve suas características organolépticas e apresentou comportamento relativamente estável nos parâmetros físico-químicos avaliados. A incorporação dos etossomas não resultou em alterações relevantes nas características avaliadas, sugerindo compatibilidade preliminar entre o sistema nanoestruturado e a base dermatológica desenvolvida. Dessa forma, a formulação apresenta potencial como sistema para a veiculação tópica do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*. Entretanto, são necessários estudos adicionais de atividade biológica, permeação e retenção cutânea, segurança e estabilidade química para confirmar sua aplicabilidade em condições dermatológicas específicas.

Palavras-chave: etossomas; *Melaleuca alternifolia*; urticária; nanotecnologia; estabilidade físico-química; formulações dermatológicas.

ABSTRACT

Urticaria is an inflammatory dermatological condition characterized by the development of erythematous and pruritic lesions, which may significantly affect patients' quality of life. In this context, nanostructured delivery systems have been investigated as alternatives for the topical delivery of bioactive compounds with potential dermatological applications. This study aimed to develop and evaluate the stability of a dermatological formulation containing ethosomes with *Melaleuca alternifolia* essential oil, aiming at its potential topical application in inflammatory skin conditions, including urticaria. The ethosomes were prepared using the lipid-film hydration method and subsequently incorporated into a dermatological gel base. The formulations were subjected to a 90-day stability study, during which organoleptic and physicochemical parameters, including appearance, color, odor, pH, density, viscosity, and spreadability, were evaluated. Throughout the experimental period, the formulation maintained its organoleptic characteristics and showed relatively stable behavior regarding the physicochemical parameters assessed. The incorporation of ethosomes did not result in relevant changes in the evaluated characteristics, suggesting preliminary compatibility between the nanostructured system and the developed dermatological base. Therefore, the formulation shows potential as a system for the topical delivery of *Melaleuca alternifolia* essential oil. However, further studies addressing biological activity, skin permeation and retention, safety, and chemical stability are required to confirm its applicability in specific dermatological conditions.

Keywords: ethosomes; *Melaleuca alternifolia*; urticaria; nanotechnology; physicochemical stability; dermatological formulations.

1. INTRODUÇÃO

A urticária é uma condição dermatológica comum, caracterizada por lesões cutâneas eritematosas, elevadas e frequentemente associadas a prurido intenso, podendo manifestar-se de forma aguda ou crônica. Estima-se que aproximadamente 20% da população mundial apresentará pelo menos um episódio de urticária ao longo da vida (ZUBERBIER et al., 2022). Embora geralmente não seja uma doença fatal, seu impacto na qualidade de vida dos pacientes pode ser significativo, especialmente nos casos crônicos, em que os sintomas persistem por mais de seis semanas. Quando associada a fatores que comprometem o processo de reparação tecidual, a urticária pode resultar em complicações como escoriações, infecções secundárias e desconforto prolongado. Pacientes acometidos por essa condição frequentemente apresentam prejuízos importantes em sua qualidade de vida, sobretudo quando o ato contínuo de coçar leva ao desenvolvimento de lesões inflamatórias secundárias decorrentes de microtraumas repetitivos (ZUBERBIER et al., 2022).

Nesse contexto, a fitoterapia e os produtos de origem vegetal têm despertado crescente interesse, destacando-se o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (*tea tree oil*), amplamente investigado por suas propriedades antimicrobianas, antifúngicas e anti-inflamatórias (CARSON; HAMMER; RILEY, 2006). A urticária crônica compromete significativamente o cotidiano dos pacientes, interferindo na qualidade do sono, no desempenho profissional e nas atividades sociais (SILVA et al., 2023). A imprevisibilidade da recorrência dos sintomas constitui um dos principais desafios enfrentados pelos indivíduos acometidos pela doença.

Além disso, a urticária crônica pode ocasionar considerável sofrimento emocional devido à constante incerteza em relação ao reaparecimento dos sintomas (ZUBERBIER et al., 2022). O ato repetitivo de coçar, frequentemente observado nesses pacientes, pode agravar as lesões cutâneas e prejudicar a regeneração tecidual, especialmente em indivíduos com condições predisponentes, como *diabetes mellitus*, imunossupressão ou deficiências nutricionais (MAURER et al., 2017). Na prática clínica, as causas subjacentes da urticária frequentemente permanecem indefinidas, gerando frustração tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde. Em até 90% dos casos de urticária crônica espontânea, nenhum fator desencadeante específico pode ser identificado, reforçando a necessidade de abordagens terapêuticas voltadas ao controle dos sintomas. Dessa forma, a urticária não deve ser considerada apenas uma manifestação cutânea, mas sim uma condição multifatorial que afeta o bem-estar físico, emocional e social dos pacientes, exigindo uma abordagem terapêutica individualizada e multidisciplinar (MAURER et al., 2022).

Diante desse cenário, o presente estudo propôs o desenvolvimento de uma formulação dermatológica semissólida contendo etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* para o tratamento da urticária, visando melhorar a estabilidade da formulação e

potencializar a permeação cutânea dos compostos bioativos. Dessa forma, foi desenvolvida uma formulação inovadora que associa insumos naturais e nanotecnologia, oferecendo uma alternativa potencialmente segura e eficaz para o manejo da urticária, com perspectivas de aplicação nos setores dermocosmético e farmacêutico.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. *Melaleuca alternifolia*

A Melaleuca alternifolia, popularmente conhecida como árvore-do-chá ou *tea tree* (Figura 1), é uma planta nativa da Austrália, pertencente à família *Myrtaceae*. Ela é amplamente reconhecida pelo óleo essencial extraído de suas folhas, o qual apresenta um perfil químico rico em compostos bioativos, como monoterpenos, sesquiterpenos e álcoois terpênicos (CARSON; HAMMER; RILEY, 2006). Entre esses compostos, o terpinen-4-ol é o principal responsável pelas propriedades terapêuticas do óleo, representando geralmente 30-48% da sua composição total (DA SILVA; FERNANDES; ROSA, 2021).

Figura 1: Flores da *Melaleuca alternifólia*



Fonte: https://eranurseries.com.au/melaleuca-alternifolia/

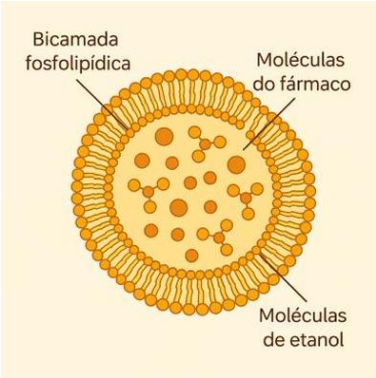
O óleo essencial de *M. alternifolia* possui um amplo espectro de propriedades medicinais. Estudos comprovam sua ação antimicrobiana, que abrange bactérias gram-positivas e gram negativas, além de fungos e vírus (HAMMER; CARSON; RILEY, 1999). Essa atividade antimicrobiana ocorre principalmente pela ruptura das membranas celulares dos microrganismos, causada pelos monoterpenos e álcoois terpênicos presentes no óleo (COX et al., 2001). Além disso, o óleo essencial demonstra propriedades anti-inflamatórias significativas, atribuídas à inibição da produção de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e a interleucina-1 beta (IL-1β) (FITZGERALD et al., 2019). Esse insumo é amplamente utilizado em produtos cosméticos, farmacêuticos e de higiene pessoal, devido à sua eficácia no tratamento de condições inflamatórias e infecciosas da pele, como acne, dermatite e micoses (SADLON; LAMSON, 2010). Estudos indicam que a aplicação tópica do óleo é particularmente eficaz no manejo de infecções cutâneas secundárias e na redução de inflamações locais (CARSON; HAMMER; RILEY, 2006). Além

de suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, o óleo também apresenta potencial antioxidante, o que contribui para a proteção da pele contra danos oxidativos e estimula a regeneração celular (FITZGERALD et al., 2019). Essa característica torna o óleo essencial um candidato promissor para formulações destinadas a promover a cicatrização de feridas, como no caso de condições inflamatórias cutâneas, incluindo a urticária. A versatilidade terapêutica da *M. alternifolia* torna-a uma planta de interesse crescente na área farmacêutica, particularmente para o desenvolvimento de sistemas de liberação controlada, como nanopartícula diversas, entre elas os etossomas. Esses sistemas permitem maior estabilidade do óleo essencial, proteção contra degradação e melhor penetração cutânea, otimizando sua ação terapêutica (MOHAMMAD; AL-BAYATI, 2021). Segundo estudos recentes, o uso de etossomas para encapsular o óleo essencial melhora sua eficácia em condições dermatológicas, como inflamações crônicas e infecções resistentes (TOCCO; SILVESTRI; PAOLINI, 2020).

2.2. Nanotecnologia farmacêutica

Os etossomas (Figura 2) são um tipo de nanopartículas vesiculares que têm atraído crescente atenção na farmacologia devido à sua capacidade de melhorar a biodisponibilidade e a penetração de fármacos através de barreiras biológicas, como a pele. Diferentemente de outros sistemas vesiculares, como lipossomas, os etossomas são compostos por altos teores de etanol, que conferem características únicas, como flexibilidade e maior permeação em tecidos biológicos (TOUITO et al., 2000).

Figura 2: Esquema de um etossoma.



Fonte: Imagem gerada por inteligência artificial generativa (ChatGPT, OpenAI, 2026).

Os etossomas são constituídos por fosfolipídios, etanol (em concentrações que variam de 20% a 45%) e água. O etanol, além de atuar como solvente, desempenha um papel crítico ao aumentar a fluidez das membranas lipídicas, o que facilita a penetração dos etossomas nas camadas mais profundas da pele (VERMA; PATHAK, 2010). A capacidade de deformação da membrana vesicular é outro fator que diferencia os etossomas. Essa característica permite

que eles atravessem poros menores que seu próprio tamanho, tornando-os especialmente eficazes para superar barreiras como a epiderme, que é notoriamente difícil de transpor (TOUITO et al., 2000). Essas nanopartículas são capazes de transportar fármacos através da pele com maior eficiência do que outros sistemas, como emulsões e lipossomas. Isso os torna ideais para aplicações tópicas e transdérmicas, incluindo o tratamento de doenças de pele como dermatites, psoríase e urticária (MOGHDDAM; BAROLI, 2016). Sua estrutura permite que eles promovam uma liberação controlada dos ativos, prolongando o tempo de ação do fármaco e reduzindo a frequência de administração. Isso é especialmente útil no tratamento de condições crônicas, onde a adesão ao tratamento é um desafio (AHMED; KAFI, 2020). Esses sistemas de liberação de fármacos (*drug delivery systems*) conseguem encapsular fármacos de diferentes naturezas químicas, desde moléculas hidrofílicas até compostos lipofílicos. Essa flexibilidade os torna adequados para uma ampla gama de medicamentos e princípios ativos naturais, como óleos essenciais e extratos de plantas (VERMA; PATHAK, 2010).

Demonstram boa estabilidade em comparação a outros sistemas de liberação de fármacos, garantindo que os ativos encapsulados mantenham suas propriedades durante o armazenamento e aplicação (MOGHDDAM; BAROLI, 2016). Também têm demonstrado resultados promissores no tratamento de doenças inflamatórias, infecciosas e autoimunes. No caso de doenças de pele, como urticária e psoríase, a capacidade dos etossomas de atravessar a barreira epidérmica permite uma entrega eficiente de fármacos anti-inflamatórios e antimicrobianos diretamente no local da lesão, promovendo alívio rápido dos sintomas (TOUITO et al., 2000). Além disso, estudos recentes indicam que a incorporação de óleos essenciais, como o óleo de melaleuca, em etossomas potencializa suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, oferecendo novas possibilidades terapêuticas (AHMED; KAFI, 2020).

2.3. Preparações tópicas

O desenvolvimento de formas farmacêuticas semissólidas de aplicação tópica destinadas à urticária envolve principalmente a preparação de cremes, géis e gel-cremes, selecionados conforme o tipo de lesão e a necessidade de espalhabilidade, permeação e/ou absorção. Os cremes, especialmente as emulsões do tipo óleo em água, são obtidos por métodos de emulsificação, como o método continental ou inglês, que garantem a formação de sistemas estáveis e de fácil aplicação. Já os géis, preparados pela dispersão de agentes gelificantes como carbômero ou polímero carboxivinílico (Carbopol®) e hidroxietilcelulose ou HEC (Natrosol®) em fase aquosa, conferem toque leve e rápida liberação do ativo, sendo ideais para áreas com maior irritação. Sua composição predominantemente aquosa, combinada com agentes gelificantes como carbômeros e celulose, resulta em um veículo leve, de rápida absorção e com baixo potencial irritativo, características ideais para peles sensíveis

ou inflamadas (SINCLAIR; EPSTEIN, 2005). Além disso, a base em gel oferece uma sensação de frescor e conforto, o que pode aliviar sintomas agudos como prurido e ardência (MARTÍNEZ et al., 2021). Essas formas farmacêuticas apresentam vantagens únicas em comparação a outras formas de aplicação tópica, como cremes e pomadas. Devido à sua composição aquosa e textura leve, os géis permitem a liberação eficiente e controlada de princípios ativos na pele, aumentando a biodisponibilidade dos fármacos e promovendo a penetração em camadas cutâneas mais profundas (SINCLAIR; EPSTEIN, 2005). Essa característica é especialmente útil quando associada a tecnologias modernas de encapsulamento, como nanopartículas e etossomas, que aumentam a estabilidade e o desempenho terapêutico dos compostos ativos (MOHAMMAD; AL-BAYATI, 2021). Já o gel creme, combinação de gelificação com emulsificação, permite a obtenção de um sistema híbrido, unindo hidratação com boa absorção. Essas formas farmacêuticas são projetadas para incorporar ativos com ação anti-inflamatória e antipruriginosa, proporcionando alívio rápido dos sintomas característicos da urticária. Em todas essas formas, o controle de parâmetros como pH, viscosidade e estabilidade é fundamental para garantir a eficácia e a segurança da formulação. Dessa forma, será escolhida a forma farmacêutica mais adequada, uma vez que o desenvolvimento farmacotécnico busca otimizar a forma de apresentação tópica, priorizando a estabilidade física, a liberação adequada do ativo e a aceitabilidade do produto final (SINCLAIR; EPSTEIN, 2005; (VERMA; PATHAK, 2010). Essas formulações também são compatíveis com uma ampla gama de ativos terapêuticos, incluindo agentes anti-inflamatórios, antimicrobianos, antioxidantes e hidratantes. Em doenças de pele inflamatórias, como a urticária, a aplicação tópica de um gel-creme enriquecido com fármacos permite ação localizada e direcionada, promovendo alívio dos sintomas e regeneração tecidual (MARTÍNEZ et al., 2021).

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo experimental voltado ao desenvolvimento, à caracterização e à avaliação de estabilidade de uma formulação dermatológica semissólida contendo etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*. Foram elaboradas uma formulação base e uma formulação contendo o sistema etossomal, permitindo comparar o comportamento físico-químico do veículo na ausência e na presença do ativo encapsulado.

As amostras foram submetidas à avaliação organoléptica e físico-química, contemplando aspecto, cor, odor, pH, densidade, viscosidade e espalhabilidade. Adicionalmente, foi realizado estudo de estabilidade em diferentes condições de armazenamento, com análises em intervalos pré-estabelecidos ao longo de 90 dias. A comparação dos resultados entre os tempos de análise permitiu verificar possíveis alterações decorrentes do armazenamento e da incorporação dos etossomas.

3.1. Preparação das Partículas Etossomais

Os etossomas são sistemas vesiculares compostos, predominantemente, por fosfolipídios, água e elevada concentração de etanol, amplamente investigados como carreadores tópicos em virtude de sua capacidade de favorecer a permeação cutânea e de proteger substâncias ativas contra processos de degradação (TOUITOU et al., 2000; CÂNDIDO, 2016). No presente estudo, foram preparados etossomas contendo óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, com o objetivo de aumentar a estabilidade do ativo e potencializar sua aplicação em formulação dermatológica.

O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* foi adquirido comercialmente e previamente caracterizado quanto aos parâmetros de qualidade. Esse óleo é reconhecido por apresentar propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas e antioxidantes, atribuídas principalmente aos compostos terpênicos presentes em sua composição, especialmente o terpinen-4-ol, considerado seu principal constituinte bioativo (CARSON; HAMMER; RILEY, 2006).

Os etossomas foram obtidos pelo método de hidratação de filme lipídico descrito por Cândido (2016). Inicialmente, o óleo essencial foi associado ao material lipídico e dissolvido em solvente orgânico apropriado, formando uma solução homogênea. Em seguida, o solvente foi removido por evaporação controlada, resultando na formação de um filme lipídico fino e uniforme. Essa etapa é fundamental para garantir a adequada organização dos fosfolipídios e favorecer a posterior formação das estruturas vesiculares.

Após a completa remoção do solvente, o filme lipídico foi hidratado com uma solução hidroalcoólica composta por água purificada e etanol. O etanol desempenha papel essencial na formação dos etossomas, pois aumenta a fluidez da bicamada fosfolipídica e favorece a interação das vesículas com os lipídios do estrato córneo, principal barreira à permeação cutânea (TOUITOU et al., 2000).

Posteriormente, a dispersão obtida foi mantida sob agitação contínua, promovendo a formação e estabilização das nanopartículas vesiculares. Ao final do processo, foi obtida uma suspensão homogênea de etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, posteriormente incorporada à formulação dermatológica desenvolvida. A utilização desse sistema nanoestruturado oferece importantes vantagens, incluindo a proteção do óleo essencial contra degradação química, o aumento da estabilidade da formulação e a potencial melhoria da biodisponibilidade do ativo nas camadas superficiais da pele (ELSHAFEY et al., 2020).

Dessa forma, a tecnologia etossomal representa uma estratégia promissora para a veiculação de compostos naturais em produtos dermatológicos, contribuindo para o desenvolvimento de formulações mais estáveis e com potencial para melhorar o tratamento de doenças inflamatórias da pele.

3.2. Formulação

A formulação dermatológica foi desenvolvida de acordo com a composição apresentada na Tabela 1. Inicialmente, todos os componentes foram pesados individualmente utilizando uma balança analítica previamente calibrada. O Carbopol® e a carboximetilcelulose (CMC) foram dispersos em uma porção de água purificada sob agitação constante até a completa hidratação dos polímeros. Em seguida, foram adicionados a glicerina, o propilenoglicol e o EDTA dissódico, mantendo-se a agitação contínua para obtenção de uma mistura homogênea.

Tabela 1: Formulação desenvolvida

Componentes	**Composição (%)**	**Função**
Carbopol®	0,30	Agente gelificante
CMC (carboximetilcelulose)	0,60	Espessante hidrofílico
Glicerina	5,00	Umectante e emoliente
Propilenoglicol	5,00	Umectante
EDTA dissódico	0,05	Agente quelante
Água purificada	q.s.p. 100g	Veículo
Fenoxietanol	0,80	Conservante
Trietanolamina	q.s. pH 5,5-6,0	Neutralizador
Dispersão de etossomas contendo óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*	5,00	Sistema de liberação nanotecnológico responsável pelo transporte e proteção do óleo essencial, favorecendo sua estabilidade e permeação cutânea.

Posteriormente, o fenoxietanol foi incorporado como sistema conservante. Após a completa homogeneização da formulação base, foi adicionada gradualmente a dispersão ativa contendo etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, correspondente a 5,0% da formulação. A incorporação foi realizada sob agitação moderada,

visando preservar a integridade das vesículas etossomais e garantir sua distribuição uniforme em toda a matriz semissólida.

Por fim, o sistema foi neutralizado mediante a adição gradual de trietanolamina até a obtenção de um pH entre 5,5 e 6,0, promovendo a formação do gel e ajustando o pH para valores compatíveis com a aplicação tópica. O volume final foi completado com água purificada q.s.p. 100 g, seguido de homogeneização até a obtenção de uma formulação uniforme, isenta de grumos e adequada para os estudos de estabilidade.

3.3. Estudo de Estabilidade

Após a preparação das formulações, as amostras foram acondicionadas em recipientes apropriados e submetidas a diferentes condições de armazenamento com o objetivo de avaliar sua estabilidade físico-química. As formulações foram distribuídas em grupos experimentais e mantidas sob temperatura ambiente, refrigeração e condições de estresse térmico em estufa, a fim de investigar a influência dos fatores ambientais sobre a estabilidade do produto ao longo do tempo.

As avaliações foram realizadas nos tempos de 0 (D0), 7 (D7), 15 (D15), 30 (D30), 45 (D45), 60 (D60), 75 (D75) e 90 (D90) dias após a produção. Em cada período de análise, foram avaliadas as características organolépticas das formulações, incluindo aspecto, cor e odor, bem como os parâmetros físico-químicos, tais como pH, densidade, viscosidade e espalhabilidade.

A comparação dos resultados obtidos ao longo do estudo com aqueles observados no dia da preparação (D0) permitiu avaliar a integridade da formulação e identificar possíveis alterações decorrentes das condições de armazenamento. Dessa forma, foi possível determinar a estabilidade da formulação contendo etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* e verificar sua adequação para aplicações dermatológicas.

3.3.1. Caracterização Organoléptica

As características organolépticas das formulações, incluindo cor, odor e aspecto, foram avaliadas durante todo o estudo de estabilidade. As amostras armazenadas sob diferentes condições foram comparadas com as características observadas no dia da preparação (D0), com o objetivo de identificar eventuais alterações decorrentes do tempo de armazenamento e das condições ambientais. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 2.

3.3.2. Análise de Densidade

A densidade foi determinada utilizando um picnômetro metálico. Inicialmente, o picnômetro vazio foi pesado e sua massa registrada. Em seguida, o instrumento foi preenchido com água purificada, tomando-se o cuidado de evitar a incorporação de bolhas de ar, e sua superfície externa foi cuidadosamente seca antes da pesagem. O mesmo

procedimento foi posteriormente realizado utilizando a amostra em análise. Os valores obtidos foram empregados para o cálculo da densidade, de acordo com a equação apresentada a seguir:

$$\rho_{\text{amostra}} = \frac{m_{\text{produto}} - m_{\text{vazio}}}{m_{\text{água}} - m_{\text{vazio}}} \times \rho_{\text{água}}$$

Onde: ρ_{amostra} = densidade da amostra

m_{produto} = massa do produto (pesado em picnômetro)

m_{vazio} = massa do picnômetro vazio

$m_{\text{água}}$ = massa da água (pesada em picnômetro)

$\rho_{\text{água}}$ = densidade da água

3.3.3. Análise de pH

A determinação dos valores de pH das formulações foi realizada utilizando um pHmetro digital Digimed® DM22. No dia da preparação, a formulação base, sem a incorporação do ativo, apresentou valor de pH de 4,19, compatível com a faixa fisiológica da pele e considerado adequado para formulações dermatológicas de aplicação tópica. Em contrapartida, a formulação contendo etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* apresentou pH de 4,53.

Ambas as formulações apresentaram valores de pH dentro da faixa considerada apropriada para aplicação tópica, indicando boa compatibilidade com a superfície cutânea e reduzindo o risco de irritações associadas a desequilíbrios de pH. O discreto aumento observado após a incorporação da dispersão etossomal pode ser atribuído à composição do sistema vesicular; entretanto, essa variação não comprometeu a adequação da formulação para uso dermatológico.

3.3.4. Análise da Espalhabilidade

A espalhabilidade das formulações foi avaliada utilizando-se uma placa de vidro transparente posicionada sobre papel quadriculado, empregado como referência para a determinação da extensão da amostra após sua dispersão. Uma quantidade padronizada de creme foi depositada no centro da placa, sobre o ponto previamente demarcado no papel.

Na sequência, três placas de vidro adicionais foram sobrepostas cuidadosamente à amostra, promovendo compressão progressiva e uniforme da formulação. Após a estabilização do sistema, o diâmetro atingido pelo creme foi determinado com auxílio da escala fornecida pelo papel quadriculado e o valor obtido foi registrado para posterior comparação.

As determinações foram realizadas ao longo do estudo de estabilidade, contemplando as formulações mantidas em quatro diferentes condições de armazenamento: ambiente com incidência de luz, ambiente sem incidência de luz, geladeira e estufa. Dessa forma, foi possível acompanhar possíveis modificações no comportamento de espalhamento das amostras durante o período avaliado.

3.3.5. Análise e Espalmabilidade

A espalmabilidade das formulações foi avaliada de forma qualitativa, considerando-se a resistência apresentada pelo creme durante sua movimentação entre superfícies. Para a realização do ensaio, uma quantidade padronizada da amostra foi posicionada entre duas lâminas de vidro, mantendo-se o mesmo volume de formulação em todas as determinações.

Em seguida, foram executados movimentos circulares uniformes e padronizados, utilizando-se o dedo indicador da mão direita para promover o deslocamento da lâmina superior, enquanto a palma da mão esquerda serviu como apoio para o conjunto. Durante o procedimento, avaliou-se a facilidade de movimentação das lâminas e a resistência oferecida pela formulação ao espalhamento, permitindo a comparação qualitativa entre as amostras e os diferentes períodos de análise.

O ensaio foi realizado ao longo do estudo de estabilidade, contemplando as formulações armazenadas em quatro condições distintas: ambiente com incidência de luz, ambiente sem incidência de luz, geladeira e estufa. A manutenção ou alteração da resistência observada durante o procedimento foi utilizada como parâmetro complementar para o acompanhamento das características físicas e de consistência das formulações.

3.3.6. Análise de *Amount of Peaking*

Para a realização do ensaio, aproximadamente 0,5 a 1,0 g da formulação foi retirada com auxílio de espátula limpa e posicionada entre as polpas dos dedos polegar e indicador da mão dominante. Em seguida, a amostra foi submetida a três compressões consecutivas, procurando-se manter pressão e movimentos padronizados durante todas as determinações. Após a terceira compressão, os dedos foram afastados lentamente, observando-se visualmente a formação e as características dos picos produzidos pela formulação. A intensidade da formação dos picos foi avaliada comparativamente entre as amostras, considerando-se sua maior ou menor capacidade de manter a estrutura após a separação dos dedos. O teste de *amount of peaking* foi realizado durante o estudo de estabilidade das formulações mantidas sob quatro diferentes condições de armazenamento: ambiente sem incidência de luz, ambiente com incidência de luz, geladeira e estufa.

4. RESULTADO E DISCUSSÃO

4.1. Estudo de estabilidade

Os estudos de estabilidade representam uma etapa fundamental no desenvolvimento de novas formulações dermatológicas (farmacêuticas e cosméticas), uma vez que permitem avaliar o desempenho do produto ao longo do tempo e fornecer informações importantes relacionadas à sua qualidade, segurança e potencial vida útil. Esses estudos possibilitam a identificação de alterações físicas e químicas decorrentes das condições de armazenamento, contribuindo para a otimização da formulação e para o estabelecimento de parâmetros adequados de conservação (BRASIL, 2004).

Em conformidade com as recomendações da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para avaliação da estabilidade de produtos dermatológicos, as formulações desenvolvidas foram submetidas a diferentes condições controladas de armazenamento, incluindo temperatura ambiente, refrigeração e estresse térmico em estufa.

As avaliações foram realizadas nos tempos de 0 (D0), 7 (D7), 15 (D15), 30 (D30), 45 (D45), 60 (D60), 75 (D75) e 90 (D90) dias após a produção, permitindo o monitoramento de possíveis alterações ao longo do período experimental.

Durante o estudo, foram monitoradas as características organolépticas, incluindo aspecto, cor e odor, bem como os parâmetros físico-químicos, tais como pH, densidade, viscosidade e espalhabilidade. A comparação dos resultados obtidos em cada intervalo de avaliação com aqueles observados no dia da preparação possibilitou avaliar a influência das condições de armazenamento sobre a estabilidade da formulação.

De modo geral, os resultados demonstraram desempenho satisfatório da formulação contendo etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, uma vez que apenas pequenas variações foram observadas ao longo dos 90 dias de estudo. As alterações detectadas permaneceram dentro dos limites aceitáveis para produtos dermatológicos e não indicaram processos significativos de degradação, separação de fases ou comprometimento das propriedades físico-químicas do sistema.

A estabilidade observada sugere que a incorporação dos etossomas não exerceu efeito negativo sobre a matriz semissólida desenvolvida. Pelo contrário, os resultados indicam boa compatibilidade entre o sistema nanoestruturado e a formulação, demonstrando seu potencial para aplicação tópica e reforçando a viabilidade do uso de etossomas como carreadores de compostos bioativos em produtos dermatológicos.

4.2. Características organolépticas

Após a caracterização das propriedades organolépticas observadas no dia da preparação (D0), as formulações foram monitoradas periodicamente ao longo de todo o estudo de estabilidade. As características físicas e visuais foram avaliadas nos diferentes

tempos experimentais com o objetivo de identificar possíveis alterações decorrentes das condições de armazenamento.

As avaliações organolépticas (Tabelas 2 e 3) demonstraram que as formulações mantiveram suas características iniciais durante todo o período experimental. Não foram observadas alterações significativas de cor, odor ou aspecto visual ao longo dos 90 dias de estudo, independentemente da condição de armazenamento empregada. Da mesma forma, não foram detectadas evidências de separação de fases, formação de precipitados ou qualquer outro indicativo de instabilidade física.

A manutenção dessas características sugere que a formulação apresentou adequada estabilidade organoléptica, evidenciando a compatibilidade entre a base dermatológica e os etossomas contendo óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*.

Tabela 2: Características organolépticas observadas no D0 - Parte 1.

Parâmetros	Amostra 1	Amostra 2	Amostra 3	Amostra 4
Cor	Opaco	Translúcido	Translúcido	Opaco
Odor	Característico do óleo	Neutro	Neutro	Característico do óleo
Aparência	Gel viscoso	Gel viscoso	Gel viscoso	Gel viscoso

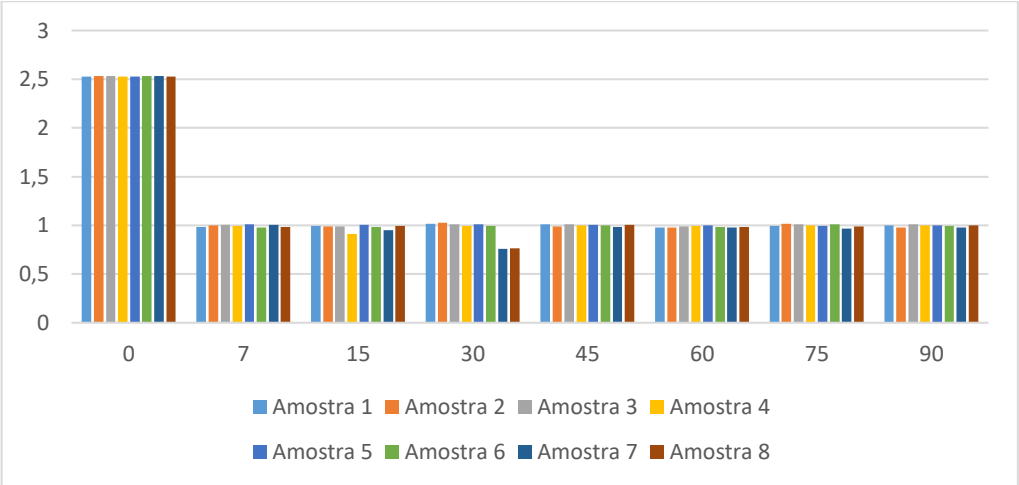
Tabela 3. Características organolépticas observadas no D0 - Parte 2.

Parâmetros	Amostra 5	Amostra 6	Amostra 7	Amostra 8
Cor	Opaco	Translúcido	Translúcido	Opaco
Odor	Característico do óleo	Neutro	Neutro	Característico do óleo
Aparência	Gel viscoso	Gel viscoso	Gel viscoso	Gel viscoso

Os resultados do ensaio de densidade demonstraram que os valores obtidos das formulações permaneceram dentro da faixa esperada para produtos dermatológicos semissólidos durante todo o período de avaliação (Figura 3). A comparação dos resultados obtidos ao longo dos 90 dias de estudo revelou apenas pequenas oscilações, sem alterações

significativas que indicassem instabilidade física, mantendo valores médios de densidade próximos a 1,0 g/mL.

Figura 3: Perfil de valores de densidade das formulações avaliadas no período de estudo.



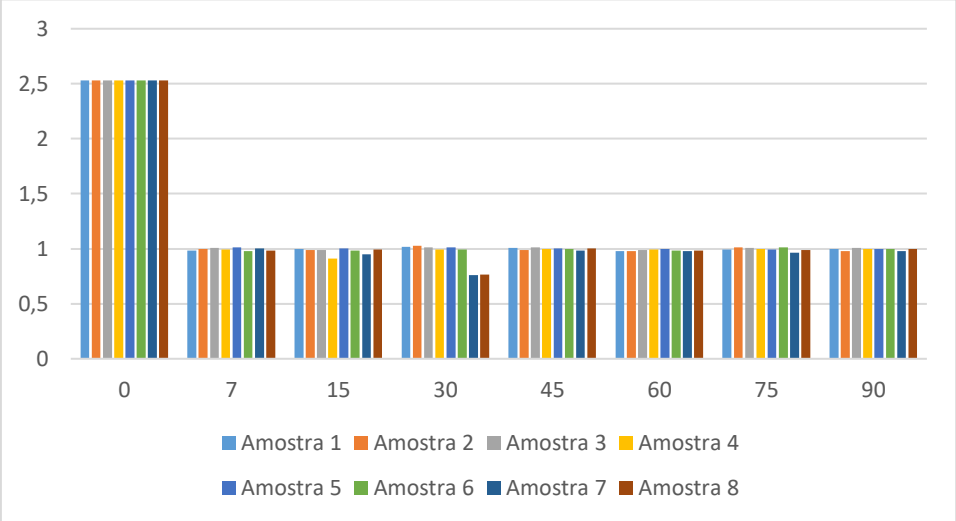
Fonte: Os autores.

A estabilidade dos valores de densidade sugere a ausência de fenômenos como evaporação excessiva, incorporação de ar, separação de fases ou degradação dos componentes da formulação. Além disso, os baixos valores de desvio padrão observados durante o estudo indicam adequada homogeneidade do produto e boa reprodutibilidade do processo de fabricação.

Dessa forma, os resultados demonstram que a incorporação dos etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* não comprometeu a estabilidade físico-química da formulação, confirmando a compatibilidade entre o sistema nanoestruturado e a base semissólida desenvolvida.

Os resultados da análise de pH (Figura 4) demonstraram que as formulações apresentaram comportamento estável ao longo dos 90 dias de estudo, mantendo valores dentro da faixa recomendada para produtos dermatológicos. Durante todo o período experimental, os valores de pH variaram aproximadamente entre 4,1 e 5,5, sem ocorrência de alterações abruptas que pudessem indicar degradação da formulação ou comprometimento de sua estabilidade físico-química.

Figura 4: Perfil de valores pH das formulações avaliadas no período de estudo.



Fonte: Os autores.

Durante o período inicial de avaliação (D0 a D30), observou-se um discreto aumento nos valores de pH em algumas amostras. Esse comportamento é esperado em sistemas semissólidos recém-preparados, em decorrência do processo de acomodação dos componentes da formulação e da estabilização da matriz polimérica. Após esse período, os valores de pH permaneceram relativamente constantes, apresentando apenas pequenas oscilações ao longo das avaliações subsequentes.

Os maiores valores de pH foram observados em torno do D60; entretanto, essas variações permaneceram dentro dos limites aceitáveis para formulações de uso tópico, não representando risco de irritação cutânea nem comprometimento da qualidade do produto. Após esse período, os valores tenderam à estabilização, mantendo-se próximos aos observados durante todo o estudo.

A manutenção do pH em uma faixa levemente ácida é considerada essencial para a preservação da integridade da barreira cutânea, uma vez que o pH fisiológico da pele humana normalmente varia entre 4,5 e 5,5. Dessa forma, os resultados obtidos indicam que a formulação desenvolvida apresentou adequada estabilidade durante o período de armazenamento, demonstrando sua aptidão para aplicação dermatológica e confirmando que a incorporação dos etossomas carregados com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* não promoveu alterações significativas capazes de comprometer as características físico-químicas do produto.

Os resultados obtidos no teste de espalhabilidade foram considerados satisfatórios, demonstrando que a formulação apresentou adequada capacidade de distribuição sobre a superfície. Os valores observados indicaram comportamento uniforme entre as amostras, evidenciando características de espalhabilidade compatíveis com a aplicação tópica do gel.

Dessa forma, os resultados sugerem que a formulação apresenta propriedades físicas adequadas para sua utilização na região cutânea.

Os resultados obtidos no teste de *amount of peaking* foram considerados satisfatórios para ambas as amostras. A amostra 1, correspondente à formulação sem ativo, apresentou formação de picos maiores e mais definidos. Já a amostra 2, contendo os etossomas com óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, apresentou picos menores quando comparada à amostra sem ativo. Essa diferença já era esperada em função da incorporação do ativo à formulação, que pode modificar suas características de textura e consistência. Ainda assim, a amostra contendo o ativo apresentou comportamento adequado, mantendo características compatíveis com a aplicação tópica do gel.

Figura 4: Teste de *amount of peaking* com amostra 1



Fonte: Autores (2026)

Figura 5: Teste de amount of peaking com amostra 2



Fonte: Autores (2026)

Os resultados obtidos no ensaio de espalmabilidade demonstraram desempenho satisfatório da formulação, evidenciando facilidade de aplicação e distribuição adequada do gel sobre a superfície. A resposta apresentada pelas amostras indicou características físicas

apropriadas para a manipulação e aplicação tópica, contribuindo para uma utilização uniforme do produto na pele.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os sistemas nanoestruturados de liberação têm sido investigados como alternativas promissoras para a incorporação e a veiculação de ativos dermatológicos, podendo contribuir para a melhoria da estabilidade, da distribuição do ativo na pele e do desempenho de formulações tópicas. Nesse contexto, o presente estudo possibilitou o desenvolvimento de uma formulação dermatológica contendo etossomas incorporados ao óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, com potencial aplicação em condições inflamatórias cutâneas, incluindo a urticária.

Os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade demonstraram que a formulação manteve características organolépticas satisfatórias ao longo do período de avaliação, sem alterações relevantes de cor, odor e aparência. Além disso, os parâmetros físico-químicos analisados, incluindo pH, densidade, viscosidade e espalhabilidade, permaneceram relativamente estáveis durante o período avaliado e dentro das faixas consideradas adequadas para uma formulação de uso tópico.

A manutenção desses parâmetros sugere que a incorporação dos etossomas não comprometeu a estabilidade física aparente da formulação nem sua adequação às características esperadas para aplicação dermatológica. Dessa forma, os resultados indicam compatibilidade preliminar entre o sistema vesicular e a base utilizada. No entanto, a confirmação da estabilidade química do óleo essencial e da integridade dos etossomas requer análises complementares, como determinação do teor dos constituintes marcadores, investigação de produtos de degradação, avaliação do tamanho médio das vesículas, índice de polidispersão, potencial zeta e eficiência de encapsulação.

Assim, a formulação desenvolvida apresenta potencial para aplicações dermatológicas e constitui uma plataforma promissora para a veiculação tópica do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*. Entretanto, os resultados obtidos não permitem, isoladamente, confirmar eficácia terapêutica ou indicação para o tratamento da urticária. Para aprofundar a avaliação do sistema, são necessários estudos adicionais de permeação e retenção cutânea, atividade biológica, segurança, citotoxicidade, potencial irritante e sensibilizante, além de ensaios de estabilidade em condições ampliadas e estudos *in vitro* e *in vivo*. Esses dados poderão contribuir para determinar a viabilidade do sistema etossomal no desenvolvimento de produtos dermatológicos nanotecnológicos.

6. REFERÊNCIAS

AHMED, S.; KAFI, M. Applications of ethosomes in topical and transdermal drug delivery. Current Drug Delivery, v. 17, n. 2, p. 135-147, 2020.

ANVISA. Guia para realização de estudos de estabilidade de medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, 2015. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa. Acesso em: 16 abr. 2025.

ARAÚJO, D. R. et al. Controle de qualidade de produtos farmacêuticos: métodos e aplicações. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 52, n. 2, p. 251-267, 2016.

BAIN, M. J.; YATES, D. T. Princípios de física dos materiais. 2. ed. São Paulo: Pearson, 2017. Acesso em 11 jan. 2025

BAMPO, M. F. et al. Métodos analíticos aplicados ao controle de qualidade de formulações tópicas: uma revisão. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 55, e18267, 2019.

BRITO, E. S. et al. Avaliação da estabilidade física e química de produtos cosméticos: métodos e desafios. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 41, n. 3, p. 345 351, 2020. Acesso em: 10 jan. 2025

CÂNDIDO, T. T. Desenvolvimento de sistemas carreadores lipídicos contendo óleo essencial de Melaleuca alternifolia para o tratamento da acne vulgar. 2016. 107 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2016

CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. Melaleuca alternifolia (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. Clinical Microbiology Reviews, v. 19, n. 1, p. 50 62, 2006. Acesso em: 10 jan. 2025

CORRÊA, M. A.; LIMA, V. M.; SALGADO, H. R. N. Determinação do pH em cosméticos: aspectos regulatórios e técnicos. Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada, v. 26, n. 1, p. 27-33, 2005.

COSTA, A. N. et al. Desenvolvimento e avaliação de formulações tópicas: parâmetros para o controle de qualidade. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas, v. 48, n. 3, p. 421-430, 2012.

COX, S. D. et al. Mode of antimicrobial action of the essential oil of Melaleuca alternifolia. Journal of Applied Microbiology, v. 88, n. 1, p. 170-175, 2001. Acesso em: 11 jan. 2025

DA SILVA, R. C. F.; FERNANDES, R. A.; ROSA, P. Melaleuca alternifolia oil: chemical composition, therapeutic potential, and perspectives for nanotechnology-based delivery systems. Planta Medica, v. 87, n. 5, p. 339-354, 2021. Acesso em: 10 jan. 2025

FITZGERALD, M. et al. Anti-inflammatory activity of terpinen-4-ol, the major component of tea tree oil. Journal of Inflammation Research, v. 12, p. 175-186, 2019. Acesso em: 10 jan. 2025

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. Antimicrobial activity of essential oils and other plant extracts. Journal of Applied Microbiology, v. 86, n. 6, p. 985-990, 1999. Acesso em: 11 jan. 2025

MAURER, M. et al. Chronic spontaneous urticaria: current treatment and management strategies. Journal of Allergy and Clinical Immunology, v. 149, n. 2, p. 448-457, 2022. Acesso em: 10 jan. 2025

MAURER, M.; WARMERDAM, J.; ZUBERBIER, T. Impact of chronic urticaria on quality of life and management challenges. Allergy, v. 72, n. 12, p. 2005-2016, 2017. Acesso em: 10 jan. 2025

MARTÍNEZ, A. M. et al. Development and characterization of gel formulations containing natural products for the treatment of inflammatory skin conditions. Journal of Dermatological Treatment, v. 32, n. 5, p. 456-463, 2021. Acesso em: 11 jan. 2025

MENDES, R. A.; SILVA, P. G.; ROCHA, T. M. Técnicas de caracterização de materiais sólidos e líquidos. Rio de Janeiro: Elsevier, 2020. Acesso em: 11 jan. 2025

MOGHDDAM, S.; BAROLI, B. Ethosomes: An overview of the characteristics, preparation and therapeutic applications. International Journal of Nanomedicine, v. 11, p. 585-600, 2016.

MOHAMMAD, S. F.; AL-BAYATI, F. T. Enhanced skin permeation and anti-inflammatory potential of tea tree oil-loaded ethosomes. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 63, p. 102468, 2021. Acesso em: 10 jan. 2025

SADLON, A. E.; LAMSON, D. W. Immune-modulatory and antimicrobial effects of eucalyptus oil and simple inhalation devices. Alternative Medicine Review, v. 15, n. 1, p. 33-47, 2010. Acesso em: 11 jan. 2025

SILVA, J. R. et al. Impacto da urticária crônica na qualidade de vida: uma revisão sistemática. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 69, n. 1, p. 99–105, 2023. Disponível em: https://www.scielo.br/j/ramb/a/QSXG5QqkBynjrFqm77QdMZn/. Acesso em: 22 abr. 2025.

SINCLAIR, R. D.; EPSTEIN, P. H. Skin hydration and emollient therapy. Dermatologic Therapy, v. 18, n. 1, 2005. Acesso em: 10 jan. 2025

TOCCO, G.; SILVESTRI, B.; PAOLINI, M. Ethosomal carriers: a novel perspective for effective transdermal drug delivery. International Journal of Pharmaceutics, v. 579, p. 119167, 2020. Acesso em: 10 jan. 2025

TOUITO, E. et al. Ethosomes: Novel vesicular carriers for enhanced delivery: Characterization and skin penetration properties. Journal of Controlled Release, v. 65, n. 3, p. 403-418, 2000.

TOURNAS, J. A.; D'SOUZA, S.; DEEP, G. Ethosomes: A Novel Carrier for the Transdermal Delivery of Bioactive Agents. Journal of Drug Delivery Science and Technology, v. 47, 2018. DOI: 10.1016/j.jddst.2018.07.004. Acesso em: 11 jan. 2025

VERMA, P.; PATHAK, K. Therapeutic and cosmeceutical potential of ethosomes: an overview. Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research,-- v. 1, n. 3, p. 274-282, 2010. Acesso em: 11 jan. 2025

VIDIGAL, M; GUIMARÃES, M. Sistemas Nanoparticulados na forma de Etossomas contendo óleo essencial extraído de folhas e ramos de Melaleuca alternifolia, com potenciais atividades cicatrizante e antisséptica: desenvolvimento e caracterização físico-química e morfológica; 2024. Acesso em: 20 abr. 2025

ZUBERBIER, T. et al. The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. Allergy, v. 77, n. 3, p. 734-766, 2022. Acesso em: 10 jan. 2025

Contatos: aamandaaffonso@gmail.com / amouni.mourad@mackenzie.br