

DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE USO TÓPICO PARA INCORPORAÇÃO DA PRÓPOLIS

Ana Luiza Rocha Silva¹

Juliana Neves de Paula e Souza²

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi discorrer sobre as principais propriedades da própolis, frente ao combate da bactéria *Propionibacterium acnes*, a principal bactéria causadora da acne e, desenvolver três formulações de uso tópico para incorporação desse extrato, avaliando o resultado final. Para tanto, foram preparadas três formulações com bases natrosol, carbopol e creme não iônico contendo extrato de própolis e observado qual delas se apresentou como melhor veículo para carrear o ativo em um cosmético com propriedades antiacneicas. Observou-se que as formulações apresentaram boa estabilidade e um perfume atraente característico de própolis, contudo, a que obteve resultado mais satisfatório foi o gel de base natrosol, que apresentou um pH mais próximo do da face humana, o que o torna mais adequado para uso cutâneo. Propõe-se então, que caso haja continuidade dos estudos da própolis referentes à criação de um produto antiacneico, estudos mais avançados e testes laboratoriais mais específicos sejam feitos para adequar a formulação, para que esta se apresente apta ao mercado de consumo.

PALAVRAS-CHAVE: Manipulação. Própolis. Antibacteriano. *Propionibacterium acnes*.

ABSTRACTS

The objective of this work was to discuss the main properties of propolis, in the fight against the bacterium *Propionibacterium acnes*, the main bacterium that causes acne, and to develop three topical formulations for incorporating this extract, evaluating the final result. Therefore, three formulations with natrosol, carbopol and non-ionic cream containing propolis extract were prepared and observed which one presented itself as the best vehicle to carry the active in a cosmetic with anti-acne properties. It was observed that the formulations showed good stability and an attractive perfume characteristic of propolis, however, the one that obtained the most satisfactory result was the natrosol base gel, which presented a pH closer to that of the human face, which makes it more suitable for skin use. It is therefore proposed that if there is continuity in the studies of propolis related to the creation of an anti-acne product, more advanced studies and more specific laboratory tests should be carried out to adapt the formulation, so that it is suitable for the consumer market.

KEYWORDS: Manipulation. Propolis. Anti-bacterial. *Propionibacterium acnes*.

1 INTRODUÇÃO

A acne é considerada uma doença crônica da unidade pilossebácea da pele, e pode levar ao aparecimento de diferentes lesões. Pode ser desencadeada por fatores como, fator genético, hormonal e alimentar, devido a hipersecreção de sebo o que leva a obstrução do folículo piloso

¹ Discente do curso de Farmácia da Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas-MG. E-mail: analuiza.sr37@gmail.com

² Orientadora e docente da Faculdade Ciências da Vida, Sete Lagoas-MG. E-mail: junepa@gmail.com

e com isso a proliferação principalmente do *Propionibacterium acnes*, que é o causador da inflamação (DRÉNO *et al.*, 2018). A acne acomete principalmente regiões como a face, tórax e costas, que são regiões com maiores números de folículos pilosos. Por ser uma inflamação pode deixar lesões suaves ou severas de acordo com a gravidade do caso, podendo deixar até mesmo cicatrizes nos locais afetados (MACHADO *et al.* 2012).

A isotretinoína é um dos medicamentos mais utilizados em casos de acne severa, porém apresenta efeitos adversos consideráveis, além de estar relacionada a teratogenicidade (Brasil, 2015). A Sociedade Brasileira de Dermatologia (2020) afirma que os riscos associados ao uso da isotretinoína movimentam estudos em todo o mundo por expor o paciente a diferentes sintomas. A terapia deve ser adequada de acordo com a adaptação do paciente.

Devido ao seu poder anti-inflamatório, antimicrobiano, cicatrizante, regenerador de tecidos e anestésico, dentre outros, a própolis é de grande interesse de estudo para elaboração de novos produtos cosméticos, além de não ser tóxico (Bezerra, Gonçalves, 2009). De acordo com pesquisas realizadas, no ano de 2008 já existiam cerca de noventa produtos à base de própolis à venda no mercado (LUSTOSA *et al.*, 2008).

Diante disto e da necessidade de desenvolvimento de novos cosméticos a base da própolis eficazes e seguros para o tratamento da acne, o presente trabalho visa discorrer sobre benefícios frente a acne, visto que não é um produto agressivo; além disso, foram desenvolvidas 3 formulações para incorporação da própolis para que se possa descobrir: qual a melhor formulação para veicular a própolis para cutâneo no tratamento da acne e erupções cutâneas?

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ACNE

Segundo Neto e colaboradores (2015) a acne é uma inflamação crônica da unidade pilossebácea, que tem diferentes causas, e pode ser agravada com fatores como alimentação e relação hormonal. Acomete geralmente adolescentes de ambos os sexos, podendo permanecer até a vida adulta. Cerca de 85% dos jovens de idade entre 12 e 24 anos são acometidos pela acne. Os principais fatores que podem levar ao surgimento da acne são: hipersecreção sebácea, hiperqueratose folicular, colonização e proliferação microbiana de *Propionibacterium acnes* e

A inflamação ocorre devido a colonização do folículo piloso pela *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) (Drenó *et al.*, 2018). Essa bactéria alimenta-se do sebo e produz metabólitos, como os ácidos graxos, que irritam o folículo, o epitélio e também a derme (DEUSCHLE *et al.*, 2016).

A *P. acnes* é um bacilo gram-positivo, anaeróbio facultativo e faz parte da microbiota natural da pele, presente principalmente na face e couro cabeludo (devido maior presença de unidades pilossebáceas) (NEVES; 2016). A *P. acnes* está presente na microbiota natural mesmo em indivíduos que não apresentam acne (DRÉNO *et al.*, 2018).

Segundo Roschel e colaboradores (2018), a acne pode ser classificada em severa, moderada e suave. A diferenciação ocorre de acordo com o número de lesões e presença de comedões, pápulas, pústulas e nódulos. Não é considerada uma doença grave, porém pode afetar a qualidade de vida do indivíduo, que pode estar relacionado a severidade do caso. Em quadros severos pode se instalar distúrbio de ansiedade e depressão, afetando a qualidade de vida do paciente (NEVES, 2016).

A acne não tem cura, apenas tratamento que busca suavizar as lesões e controlar as recidivas destas. O tratamento é baseado basicamente na busca da diminuição dos fatores causadores que são diminuição da produção sebácea e queratinização folicular, e redução da colonização e inflamação causada pela bactéria *P. acnes* (NETO *et al.*, 2015). Uma das causas de desenvolvimento de resistência bacteriana é o uso irracional de antibióticos com a finalidade de combater a acne (Neves e colaboradores, 2015).

2.2 ISOTRETINOÍNA

A isotretinoína, ou ácido 13-cis-retinóico, é um dos medicamentos de ação sistêmica de maior uso nos casos graves de acne, em que há presença de lesões nodulo- císticas e, também, na ocorrência de inflamação persistente e/ou recorrente perante aos tratamentos habituais. Possui atividade direta sobre as glândulas sebáceas por meio do bloqueio da produção do sebo, além disso, impede a hiperqueratinização celular e a proliferação da *Propionibacterium acnes*, desta forma, contribui para a progressiva redução das lesões inflamatórias, com resultados, geralmente satisfatórios (LI *et al.*, 2019).

Embora a isotretinoína seja reconhecida pelos benefícios, sua utilização é contornada por cuidados rigorosos devido aos efeitos adversos e teratogenicidade relacionados a ela, por isso, vários países, inclusive o Brasil, criaram protocolos para direcionar o tratamento. No documento brasileiro, constam levantamentos mundiais sobre os riscos e benefícios além das características farmacodinâmicas e farmacocinéticas do medicamento, os critérios de inclusão e exclusão para o uso e a importância do acompanhamento durante e após o tratamento (BRASIL, 2015).

Para a utilização deste medicamento no Brasil, que também é fornecido gratuitamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS), são necessárias inúmeras ações prévias como o diagnóstico de acne grave persistente, recorrente ou que não tenha respondido satisfatoriamente aos tratamentos com medicamentos convencionais como os retinóides tópicos, terapia hormonal e antibióticos orais, além da realização de exames que comprovem que a mulher não esteja grávida e assinatura do paciente ou do seu responsável do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade que informatiza sobre todos os fatores relacionados ao medicamento incluindo os efeitos colaterais que possam ocorrer (BRASIL, 2015)

De acordo com a Sociedade Brasileira de Dermatologia (2020), os riscos associados ao uso da isotretinoína movimentam estudos em todo o mundo e necessitam ser considerados previamente ao início do tratamento, pois o paciente torna-se predisposto a sintomas variados que se apresentam de forma leve, como o ressecamento da pele e das mucosas e dores no corpo, até problemas mais graves como anemias e disfunções renais e hepática, para isso, o cuidado médico constante é fundamental no manejo da terapia, por meio da adaptação de dose e tempo de tratamento e cuidados relacionados aos sintomas decorrentes.

Um estudo realizado por Júnior e colaboradores (2019), com mulheres em idade reprodutiva em uso de isotretinoína, verificou, por exemplo, um aumento dos riscos hepáticos

e também alterações nos biomarcadores de dislipidemias, tornando as pacientes mais propícias aos problemas cardiovasculares que, apesar de serem menos evidenciados, devido a maioria das pacientes que utilizam o medicamento serem consideradas jovens, devem ser considerados, principalmente em casos de doenças pré-existentes.

Levantamentos realizados por Melnik (2017) e Li e colaboradores (2019), constataram que em pacientes submetidos ao tratamento com isotretinoína, relatam-se com maior frequência, o aparecimento de sintomas depressivos quando comparados aos pacientes que utilizam outras terapias para tratar a acne. De acordo com o estudo de Li e colaboradores (2019), muitos dos pacientes entrevistados não demonstraram preocupação com a possibilidade de distúrbios psicológicos e enfatizaram que os benefícios do tratamento e a melhoria da aparência sobressaem aos riscos do medicamento. Segundo Suuberg (2019), o aparecimento destes sintomas e também o aumento do desejo de suicídio pode ser explicado pela ação da isotretinoína no Sistema Nervoso, que altera a sinalização da serotonina e também o metabolismo cerebral.

O uso da isotretinoína é contra- indicado para gestantes ou para mulheres que planejam engravidar pois pode acarretar em abortos espontâneos e má-formação congênita, levando a problemas cardíacos, neurológicos e ósseos diversos ao bebê. Um dos principais fatores pode estar relacionado aos efeitos do medicamento sobre as células neurais na qual ocorre o impedimento da maturação do sistema nervoso e também a apoptose celular, gerando problemas sistêmicos (MELNIK, 2017; SUUBERG, 2019) No Brasil, a mulher necessita realizar mensalmente o teste de gravidez durante e até cinco semanas após o final do tratamento com isotretinoína (BRASIL, 2015)

2.3 PRÓPOLIS

De acordo com Ferreira e colaboradores (2018) a própolis é um produto apícola desenvolvido a partir de mistura de substâncias coletadas pelas abelhas, de partes vegetativas das plantas ou exsudados resinosos. A sua cor varia entre verde, vermelho e marrom escuro, e o que determina essa cor é a variação geográfica e vegetação local. Assim como há variações nas cores, há também variação na composição química da própolis, essa variação se dá de acordo com sua origem vegetal e geográfica. Alguns componentes químicos se repetem em diferentes amostras da própolis, outras estão presentes somente em derivadas de uma

determinada espécie de planta (LUSTOSA *et al.*, 2008).

Segundo Lustosa e colaboradores (2008), a própolis tem uma composição básica de 50 - 60% de resinas e bálsamos, 30 - 40% de ceras, 5 - 10% de óleos essenciais, 5% de grão de pólen, além de microelementos. Já foram identificadas mais de 200 substâncias em diferentes amostras, algumas delas são: flavonoides, ácidos aromáticos e ésteres, aldeídos, esteroides, aminoácidos, fenilpropanóides, dentre outras.

Vargas e colaboradores (2004) afirmam que a própolis vem sendo utilizada desde a antiguidade, devido seu potencial antioxidante, anti-inflamatório, antibacteriano antiviral, antifúngico e imunomodulador. De acordo com Gomes e colaboradores (2016) as propriedades químicas da própolis apresentam importante valor farmacológico como um complexo natural e não como uma fonte de compostos que atuam isoladamente.

Segundo Lustosa e colaboradores (2008) as propriedades antibacterianas e antifúngicas da própolis são principalmente devido à flavonona pinocembrina, flavonol galagina e ao éster feniletil do ácido caféico, cujo mecanismo de ação baseado na inibição do RNA polimerase bacteriano. Em estudos realizados com extratos de própolis comercializados no Brasil observou-se grande atividade contra bactérias gram positivas e menor atividade contra gram negativas.

2.4 UTILIZAÇÃO DA PRÓPOLIS EM LESÕES CUTÂNEAS

Segundo Freires e colaboradores (2019) a pele é o maior órgão do corpo humano e é constituída fundamentalmente de três camadas de tecidos: epiderme, derme e hipoderme. Apresenta funções de estética, proteção, termorregulação, defesa, pigmentação, dentre outros. Uma lesão nesse tecido significa exposição à diferentes patógenos. Muitos processos bioquímicos estão relacionados a cicatrização, tornando a reparação tecidual uma área de interesse.

Em quadros de acne quando há inflamação mais intensa, formam-se pústulas e abscessos que regridem em geral deixando cicatrizes, que estão presentes principalmente na face e região anterior e posterior do tórax, que são locais com maior concentração de folículos pilosos. Com o tratamento inadequado pode deixar cicatrizes inestéticas que em alguns casos podem atrapalhar a vida social do paciente (MACHADO *et al.*, 2012). Por esse motivo o tratamento da acne deve ser realizado precocemente visando diminuir a propensão de cicatrizes físicas e

distúrbios psicossociais (DEUSCHLE *et al.*, 2016).

Em estudo apresentado por Freires e colaboradores (2019) foi relatada a eficácia da própolis verde quando utilizada em lesões de ratos. Observou-se ainda que a própolis apresenta melhor atividade antimicrobiana quando adicionada em substância etélica, podendo atingir de 60% a 80% quando em grande quantidade. Além disso, foi observado também que a maneira como as substâncias que envolvem a própolis são preparadas, influenciam diretamente no resultado final. Bezerra e Gonçalves (2009) apresentaram dados em que a concentração inicial de própolis a ser utilizada em formulações é de 0.75% para que haja inibição de crescimento de microrganismos.

2.5 FORMAS FARMACÊUTICAS

A 6ª edição da Farmacopeia Brasileira de 2019 define forma farmacêutica como forma final de apresentação dos princípios ativos farmacêuticos após operações executadas com a adição ou não de excipientes apropriados a fim de facilitar a obtenção do efeito terapêutico desejado, para uma determinada via de administração. As principais formas farmacêuticas para uso tópico são cremes, géis, loções e pomadas. A última edição da Farmacopeia Brasileira caracteriza gel e creme como:

Creme: Forma farmacêutica semissólida, formada por uma fase lipofílica e uma fase hidrofílica.

Gel: Forma farmacêutica semissólida que contém um agente gelificante para fornecer firmeza a uma solução ou dispersão coloidal.

3 METODOLOGIA

O presente estudo consiste de uma pesquisa descritiva, quantitativa de caráter experimental, a qual foi realizada na Farmácia de Manipulação São Lucas, localizada no município de Papagaios- MG. Durante o desenvolvimento do projeto foi realizado um levantamento bibliográfico sobre o tema abordado, buscando artigos gratuitos, nacionais e estrangeiros publicados nas seguintes bases de dados: Scientific Electronic Library Online (SciELO), Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) “Google acadêmico” e legislações vigentes.

Foram desenvolvidas três formulações para incorporação do extrato de própolis: gel

natrosol, gel carbopol e creme base não iônica, preparadas de acordo com as Boas Práticas de Manipulação descritas na RDC nº67 de 2007. O critério de escolha das formulações foi a composição química de cada formulação, com a finalidade de escolher algumas das melhores para uso tópico. Durante a busca de estudos sobre o assunto não foi identificado nenhum artigo com relevância que cite que alguma dessas formulações possam afetar as características da própolis, sendo assim esse parâmetro não foi levado em consideração. Para o preparo do gel carbopol foram utilizados: 0,50% carbopol; uma gota de Uniphen®; 8% de glicerina, 1,2% de AMP 95 e água destilada em quantidade suficiente para 25g. Para o gel natrosol utilizou-se: 0,50g natrosol; 1,25g propilenoglicol; 0,05g metilparabeno; água destilada quantidade suficiente para 25g. Já para preparo do creme base não iônica utilizou-se: 10% cera emulsionante não iônica; 2% vaselina líquida; 0,05% propilparabeno; 1,15 metilparabeno; 2% propilenoglicol; e água destilada em quantidade suficiente para 25g. Em cada uma das formulações foi adicionado 0,80% de extrato de própolis da marca Flora Nectar 11%.

Após a preparação das formulações e incorporação do extrato de própolis foram avaliadas as seguintes características físico-químicas do produto final: cor, odor, turbidez, efervescência, precipitação e o teste de pH, que foi realizado através do aparelho de pHmetro da marca Gehaka® modelo PB 1800, calibrado com as soluções de pH 4,0, 7,0 e 10,0, respectivamente. Ao final as formulações foram comparadas de acordo com os resultados obtidos e foi avaliada qual destas estaria mais apropriada para utilização no combate a acne.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os parâmetros avaliados estão representados pela Tabela 1 e as figuras 1, 2 e 3 correspondem, especificamente as bases gel natrosol, gel carbopol e creme base não iônica.

Tabela 1 - Testes físico-químicos realizados durante a formulação, variando as bases que carregam o fármaco (própolis).

Característica	Gel natrosol	Gel carbopol	Creme base não iônica
Cor	Amarelo Acastanhado	Amarelo	Branco
Odor	Odor intenso de própolis	Odor mediano de própolis	Odor suave de própolis
Turbidez	Baixa	Mediana	Alta
Efervescência	Ausente	Ausente	Ausente
Precipitação	Ausente	Ausente	Ausente

Fonte: Dados da pesquisa

Analisando as características organolépticas das três formulações, observa-se que o gel de natrosol e o creme base não iônica apresentaram aspecto mais agradável em relação ao gel de carbopol. Foi possível observar um odor mais intenso de extrato de própolis na formulação contendo o gel natrosol, já as demais apresentaram odor mais suave quando comparadas.

A turbidez das formulações contendo os géis variam de baixa a mediana, enquanto a formulação de creme de base não iônica, possui alto nível de turbidez, que é uma característica comum em cremes e emulsões tópicas.



FIGURA 1 - Gel própolis com base natrosol. Fonte: Dados obtidos na pesquisa.



FIGURA 2 - Gel própolis com base carbopol. Fonte: Dados obtidos na pesquisa.



FIGURA 3 - Creme própolis com base não iônica. Fonte: Dados obtidos na pesquisa

TESTE DE pH

O teste de pH foi realizado através do aparelho de pHmetro Gehaka® modelo PB 1800, calibrado com as soluções de pH 4,0, 7,0 e 10,0, respectivamente. Os três cremes analisados foram diluídos numa proporção de 5:50 em água deionizada. Das análises realizadas, foram obtidos os seguintes resultados:

- Gel Natrosol: pH 7,96;

- Gel Carbopol: pH 6,54;
- Creme base não iônica: pH 4,13.

Segundo Leonardi e colaboradores (2002) a pele apresenta pH levemente ácido (4,6 – 5,8), que contribui para que ocorra proteção bactericida e fungicida em sua superfície. Das análises de pH, verifica-se a necessidade de acrescentar uma solução tampão ao creme de base não iônica, tendo em vista que o pH ácido apresentado (4,13), pode ser irritativo e prejudicial à pele. O gel carbopol apresentou um pH mais próximo ao da pele, no valor de 6,54; entretanto, o valor apresentado encontra-se no limite da faixa de aceitação do pH, que varia entre 6,5 e 7,5 de acordo com a Farmacopeia Brasileira, necessitando também de uma solução tampão para que sua estabilidade seja mantida. Já a formulação contendo o gel natrosol, apresentou pH de caráter básico, no valor de 7,96, e encontra-se dentro da faixa de aceitação para a formulação. Observa-se ainda que formulações tópicas para peles oleosas e acneicas são comumente veiculadas pelo gel natrosol, que age como modificador de viscosidade, agente de retenção de água, estabilizador e agente de suspensão, como em estudo apresentado por Lima e colaboradores (2016).

Após apuração dos resultados de pH e das características organolépticas das três formulações, verifica-se que, o gel natrosol seria uma opção viável para continuidade dos estudos, visto que possui tato, odor e aspecto agradáveis e o pH mais compatível para a formulação. Segundo Melo e colaboradores (2018) o gel natrosol apresenta toque seco e bom espalhamento, e é o veículo mais utilizado na manipulação de produtos dermatológicos e cosméticos de uso facial, inclusive para incorporação de ativos para tratamento da acne, devido à essas propriedades

O gel carbopol e o creme de base não iônica, para obterem melhores resultados nas análises, devem ter incorporados as suas formulações soluções tampão e adjuvantes farmacotécnicos, com a finalidade de tornar o produto final mais agradável para o uso. Demais testes como viscosidade e espalhabilidade que são de grande importância para produtos de uso tópico, podem ser realizados posteriormente para continuação do estudo. A limitação de testes e quantidade de formulações produzidas se dá pelo valor gasto para realização dos mesmos, optou-se então pela realização de testes que podem ser considerados básicos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como mostrado ao longo do trabalho, as três bases propostas foram preparadas de acordo com as Boas Práticas de Manipulação descritas na RDC número 67 de 08 de outubro de 2007 e a própolis foi incorporada nestas como ativo para o possível tratamento da acne. Dentre os testes realizados pôde-se concluir que embora as três formulações necessitem de adequações, a base de natrosol apresentou melhor resultado para o combate da acne, principalmente devido as suas características físico-químicas como pH mais próximo ao da pele, aspecto mais agradável, principalmente por apresentar toque seco, visto que trata-se de um produto antiacneico. A base de carbopol e a de creme não iônica apresentaram pH inapropriado para a pele humana, fato este que inviabiliza seu uso, a não ser que seja realizada a adição de uma solução tampão para adequação das formulações.

As três preparações propostas podem ser alternativas para futuros tratamentos da acne, desde que sejam realizados testes complementares e adequações nas formulações. Dessa maneira, propõe-se, que, sejam realizados outros testes como, por exemplo, viscosidade, espalhabilidade, irritabilidade e potencial microbiológico da própolis para que se tenha clareza de que essas formulações serão eficazes e adequadas para o tratamento da acne dentro da formulação avaliada e dessa forma apta e segura para o mercado de consumo.

A partir disso, conclui-se que as bases propostas para a veiculação da própolis apresentaram resultados satisfatórios e demonstraram o passo inicial para a elaboração de um novo produto farmacêutico cosmético para o tratamento da acne e demais erupções cutâneas.

REFERÊNCIAS

- BEZERRA, Ana Carolina Arruda; GONÇALVES, Gisele Mara Silva. Desenvolvimento e estudos de estabilidade de formulações cosméticas contendo própolis destinadas à prevenção da acne. **Anais do XIV Encontro de Iniciação Científica da PUC-Campinas**, [s. l.], 2009. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/gisele_goncalves/publication/267778796_desenvolvimento_e_estudos_de_estabilidade_de_formulacoes_cosmeticas_contendo_propolis_destinadas_a_prevencao_da_acne/links/550974270_cf2d7a2812cc067/desenvolvimento-e-estudos-de-estabilidade-de-formulacoes-cosmeticas-contendo-propolis-destinadas-a-prevencao-da-acne.pdf. Acesso em: 30 abr. 2020.
- BRASIL. **Ministério da Saúde**. Protocolo de uso da isotretinoína no tratamento da acne grave. Portaria nº. 1159, de 18 de novembro de 2015. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/ProtocoloUso_Isotretinoina_2015.pdf> Acesso em: 10/05/2020.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Combate à Covid-19: SBD divulga nota técnica sobre o uso da isotretinoína oral no tratamento da acne.** 21/03/2020. Disponível em: < <https://www.sbd.org.br/noticias/combate-a-covid-19-sbd-divulga-nota-tecnica-sobre-o-uso-da-isotretinoina-oral-no-tratamento-de-acne/>> Acesso em: 15/05/2020.

DEUSCHLE, Viviane Cecília Kessler Nunes *et al.* CARACTERIZAÇÃO DAS LESÕES E TRATAMENTOS UTILIZADOS NA ACNE. **Revista Interdisciplinar de Ensino, Pesquisa e Extensão**, [s. l.], v. 3, n. 1, 2016. ISSN 2358-6036 Disponível em: <http://revistaeletronica.unicruz.edu.br/index.php/eletronica/article/view/224-236>. Acesso em: 8 maio 2020.

DRÉNO B. *et al.* Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. **J Eur Acad Dermatol Venereol.** 2018;32 Suppl 2:5-14. doi:10.1111/jdv.15043. Disponível em:< <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29894579/>> Acesso em: 25/03/2020

FARMACOPEIA BRASILEIRA- **Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).** 6ª Edição. 14/08/2019. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>. Acesso em: 08/04/2020.

FERREIRA, Joselena Mendonça; NEGRI, Giuseppina. Composição química e atividade biológica das própolis brasileiras: verde e vermelha. **ACTA Apicola Brasilica**, Pombal - PB), v. 6, ed. 1, p. 6- 15, 2018. ISSN 2358-2375 Disponível em: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/APB/article/view/4962/6256>. Acesso em: 17/04/2020.

FREIRES, Maria Amanda Laurentino *et al.* Os tipos de própolis e sua utilização em lesões cutâneas. **Revista Brasileira de Gestão Ambiental**, Pombal, PB, v. 13, ed. 04, p. 25-29, 2019. ISSN:2317-3122 Disponível em: <https://www.gvaa.com.br/revista/index.php/RBGA/article/view/7486>. Acesso em: 16 abr. 2020.

GOMES, Maria F.F. et al . Atividade antibacteriana in vitro da própolis marrom. **Pesq. Vet. Bras.**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 4, p. 279-282, Abr. 2016. ISSN 1678-5150 <https://doi.org/10.1590/S0100736X2016000400005>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-736X2016000400279&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 17/04/2020.

JÚNIOR, Francisco Patricio de ANDRADE; LIMA, Brenda Tamires de Medeiros; MENEZES, Jamille Silva; CRUZ, José Henrique de Araújo; ALVES, Thiago Willame Barbosa; FILHO, Abrahão Alves de OLIVEIRA. Uso de isotretinoína por mulheres em idade reprodutiva. **Arch Health Invest** (2019) 8(8): 400-404. 2019 <http://dx.doi.org/10.21270/archi.v8i8.3230> Disponível em: < https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Patricio_De_Andrade_Junior/publication/338170480_Uso_de_isotretinoina_por_mulheres_em_idade_reprodutiva_Use_of_Isotretinoin_by_women_of_reproductive_age_Uso_de_isotretinoina_por_mujeres_en_edad_reproductiva/links/5e049d00a6fdcc28373f1339/Use-de-isotretinoina-por-mulheres-em-idade-reprodutiva-Use-of-Isotretinoin-by-women-of-reproductive-age-Use-de-isotretinoina-por-mujeres-en-edad-reproductiva.pdf> Acesso em: 10/05/2020.

LI, Changqiang; CHEN, Jianmei; WANG, Wo; AI, Ming; ZHANG, Qi; KUANG, Li. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. **British Medical Journal Publishing Group *BMJ Open***. 15/03/2019.

<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-021549> Disponível em:
<https://bmjopen.bmj.com/content/bmjopen/9/1/e021549.full.pdf> Acesso em: 10/05/2020.

LIMA, F.G.S; MELO JÚNIOR, J.M.A; COSTA, F.N.; CAMPOS, A.R. Desenvolvimento e eficácia anti-inflamatória não clínica de uma formulação anti-acne. **SCIENTIA PLENA**. DOI 10.14808/sci.plena.2017.024601. Disponível em:
<https://scientiaplena.org.br/sp/article/view/3120/1655>. Acesso em: 14 out. 2020.

LUSTOSA, Sarah R. *et al.* Própolis: atualizações sobre a química e a farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [s. l.], 2008. ISSN 0102-695 Acesso em: 20/03/2020.

MACHADO, Andréa Vasconcelos *et al.* Tratamento da acne com o uso de ácido úsnico e própolis. **Fisioterapia Brasil**, [s. l.], v. 13, n. 6, 2012. ISSN 25269747 DOI
<http://dx.doi.org/10.33233/fb.v13i6.576>. Disponível em:
<http://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/576>. Acesso em: 16 abr. 2020.

MELO, Cilene Aparecida de Souza; DOMINGUES, Robson José de Souza; LIMA, Anderson Bentes de. Elaboração de Géis e Análise de Estabilidade de Medicamentos. **Editora da Universidade do Estado do Pará**, [S. l.]. Disponível em:
<https://paginas.uepa.br/eduepa/wp-content/uploads/2019/06/MANUAL-BASICO-GEIS.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2020.

MELNIK, Bodo C. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. **Department of Dermatology, Environmental Medicine and Health Theory, University of Osnabrück, Osnabrück, Germany**. Pg 173-18. 2017. doi: 10.2340/00015555-2535 Disponível em: <
<http://docserver.ingentaconnect.com/deliver/connect/mjl/00015555/v97n2/s3.pdf?expires=1591463117&id=0000&titleid=75001721&checksum=2406F29FB70D6A4592FD35FDF849E5B4>> Acesso em: 10/05/2020.

NETO, Edilson Martins Rodrigues *et al.*. Abordagem terapêutica da acne na clínica farmacêutica. **Boletim Informativo Geum**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 59-66, 2015. ISSN 3536 4095 Disponível em: <https://revistas.ufpi.br/index.php/geum/article/view/3885>. Acesso em: 8 maio 2020.

NEVES, CATARINA REBELO. ACNE E SAÚDE PÚBLICA: UM CONTRIBUTO. **Nova Medical School - Faculdade de Ciências Médicas (NMS-FCM)**, [s. l.], 2016. Disponível em: <https://run.unl.pt/handle/10362/19610>. Acesso em: 22 maio 2020.

NEVES, Juliane Rocio *et al.* Propionibacterium acnes e a resistência bacteriana. **Surgical & Cosmetic Dermatology**, [s. l.], v. 7, n. 3, p. 27-38, 2015. DOI
<http://www.dx.doi.org/10.5935/scd1984-8773.2015731683>. Disponível em:
<http://www.surgicalcosmetic.org.br/detalhe-artigo/404/Propionibacterium-acnes-e-a-resistencia-bacteriana>. Acesso em: 22 mar. 2020.

ROSCHER, Gabriela Grassmann *et al.* ACNE E CONSUMO ALIMENTAR: ANÁLISE DE FATORES ASSOCIADOS EM UMA CLÍNICA PARTICULAR. **Life Style**, [s. l.], v. 5, n. 1, 2018. DOI <https://doi.org/10.19141/2237-3756.lifestyle.v5.n1.p11-23>. Disponível em:
<https://revistas.unasp.edu.br/LifestyleJournal/article/view/919>. Acesso em: 22 maio 2020.

SUUBERG, Alessandra. Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris. **Current Therapeutic Research**. Vol. 90, pg. 27-31. 2019

<https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2019.01.008> Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011393X19300050?via%3Dihub>>
Acesso em: 10/05/2020.

VARGAS, Agueda Castagna de *et al.* Atividade antimicrobiana “in vitro” de extrato alcóolico de própolis. **Cienc. Rural, Santa Maria**, v. 34, n. 1, p. 159-163, Fev. 2004. ISSN 1806-4841 <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000100024>. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010384782004000100024&lng=en&nrm=iso>. Acesso em 29/03/2020.