



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

LAILLA YASMIN PEREIRA

**DESENVOLVIMENTO DE PROTETOR SOLAR EM STICK FPS 30
COM ACICLOVIR PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÃO PELO
VÍRUS HSV-1**

JOÃO PESSOA – PB

Outubro – 2024

Laila Yasmin Pereira

**Desenvolvimento de protetor solar em stick FPS 30 com Aciclovir
para o tratamento de infecção pelo vírus HSV-1**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

João Pessoa

2024

**Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação**

P436d Pereira, Lailla Yasmin.

Desenvolvimento de protetor solar em stick FPS 30
com Aciclovir para o tratamento de infecção pelo vírus
HSV-1 / Lailla Yasmin Pereira. - João Pessoa, 2024.
40 f. : il.

Orientação: Fabiola Bernardo Carneiro.
TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Aciclovir. 2. Herpes labial. 3. Protetor solar.
4. Estabilidade de cosméticos. I. Carneiro, Fabiola
Bernardo. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 665.58:616.523(043.2)

Laila Yasmin Pereira

**Desenvolvimento de protetor solar em stick FPS 30 com Aciclovir
para o tratamento de infecção pelo vírus HSV-1**

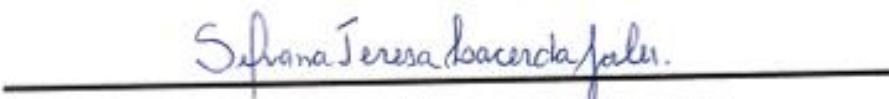
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em **15/10/2024**

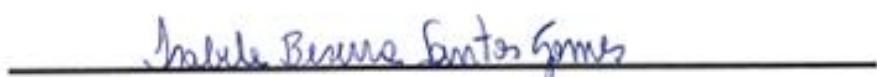
Banca Examinadora



Profª. Drª. Fabiola Bernardo Carneiro
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS – UFPB
Orientadora



Profª. Drª. Silvana Teresa Lacerda Jales
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS – UFPB
Examinadora



Profª. Drª. Isabele Beserra Santos Gomes
Departamento de Ciências Farmacêuticas/CCS – UFPB
Examinadora

“Nada é impossível para uma mente que se atreve a sonhar.”

(Louis Pasteur)

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço a Deus, que me concedeu força, sabedoria e perseverança para concluir esta graduação. Sua orientação e bônus foram fundamentais em todos os momentos desta jornada acadêmica.

Agradeço a minha orientadora, Professora Fabiola Bernardo Carneiro, pela orientação, paciência e encorajamento ao longo de todo o processo. Suas sugestões valiosas e insights ajudaram a moldar este trabalho e a alcançar um nível de excelência que eu não teria conseguido sozinha.

Agradeço sinceramente a todos os professores da graduação, sobretudo a Silvana Jales, Eloiza Campana, Pablo Queiroz, Sócrates Golzio, Bagnolia Costa, Felipe Guerra, Humberto Júnior, Robson Veras e Laísa Vilar. Cada um de vocês desempenhou um papel fundamental em minha formação, sendo não apenas educadores, mas verdadeiros mentores. Agradeço pelas orientações valiosas, paciência e dedicação que sempre se dispuseram a compartilhar seus conhecimentos.

Agradeço especialmente ao Prof. Dr. Gabriel Freitas, que abriu portas no meio acadêmico e me proporcionou experiências valiosas em projetos de extensão e pesquisa. Sou grata por tudo o que significou para mim ao longo desses seis anos, pelas oportunidades, atenção e amizade. Sua dedicação foi essencial para meu crescimento acadêmico e pessoal. Sinto-me privilegiada por tê-lo como professor e mentor. Obrigada por acreditar em mim e me incentivar a alcançar meus objetivos.

Agradeço especialmente aos meus pais, Manoel Nilton Pereira e Maria Vilany Mamede Pereira, cuja dedicação e amor inabaláveis foram fundamentais para meu crescimento. Sua dedicação e sacrifícios não passaram despercebidos, e sou eternamente grata por tudo o que fizeram para que eu chegassem até aqui. Obrigada por serem meu maior incentivo e por me ensinarem o valor do esforço e da perseverança. Esta conquista é, sem dúvida, também de vocês!

Sou profundamente grata à minha família pelo apoio incondicional. Agradeço especialmente aos meus tios, Vanoilton Pereira Leite e Fabiana Viana, por seus conselhos e incentivo. A todos os meus primos e padrinhos, minha eterna gratidão

pelo suporte constante. O amor e encorajamento de vocês foram essenciais na minha jornada acadêmica. Sem vocês, essa conquista não seria possível.

Aos meus colegas e amigos, em especial, Anna Beatriz Avelar, Aylla Araújo, Janaynna Nunes, Yanne Morais, Gabriela Cavalcante, Bruno Oliveira, Renan Reginato, João Marcos Araújo, Monique Rodrigues, Carlos Eduardo Cesar, Pedro Márcio, Michel Lucas e todos os outros que durante essa jornada me confortaram em algum momento, agradeço pelas conversas inspiradoras, pelo suporte e por me ajudarem a manter o equilíbrio entre os estudos e a vida pessoal.

Agradeço especialmente à minha querida amiga e companheira de faculdade, Larissa Figueiredo desde o dia da matrícula até nossa emocionante jornada em São Paulo, onde tivemos a oportunidade de morar juntas, você sempre esteve ao meu lado, tornando cada momento mais leve, divertido e inesquecível. Deus me abençou com a irmã que sempre desejei e nunca tive. Sou eternamente grata por tudo o que você fez e faz por mim. Obrigada por ser uma parte tão especial da minha vida! Juntas, somos as eternas L's do DCF da UFPB.

Gostaria de expressar minha imensa gratidão à Formular, Alianza Cosméticos e Alianza Magistral pelo suporte essencial e pelos recursos fornecidos para esta pesquisa. Também sou profundamente grata pela grande oportunidade e acolhimento oferecidos por Ricardo Garcia e Fernando Mariano; sem o suporte e a orientação de vocês, nada disso teria sido possível. Também sou grata pelas amizades e experiências do estágio, especialmente a Bianca Rodrigues, Isabela Boratto, Paulinha, Micheli, Dani, Alice Félix e Mariany Fernandes por cada momento compartilhado e aprendizado enriquecedor.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste TCC, meu muito obrigado.

Lailla Yasmin Pereira

RESUMO

Os avanços na tecnologia têm impulsionado a necessidade de desenvolver novas formulações cosméticas que incorporam ativos farmacêuticos, como o Aciclovir, um fármaco utilizado no tratamento de infecções causadas pelo HSV-1 e HSV-2. Este trabalho teve como objetivo desenvolver e avaliar a estabilidade preliminar de um protetor solar em stick com FPS 30 contendo Aciclovir em forma suspensa. O preparo dos sticks seguiu um procedimento em três fases envolvendo fases de alto aquecimento e resfriamento abaixo de 40°C e envasamento do produto ainda quente. Os experimentos foram realizados no Laboratório de Pesquisa e Desenvolvimento da Indústria Cosmética Alianza, incluindo testes de estabilidade com análise de características organolépticas e simulação da proteção solar. Os resultados indicaram que todas as formulações se apresentaram estáveis, e todas as amostras foram aprovadas nas avaliações organolépticas. O produto demonstrou um FPS final estimado de 30 e uma proteção UVA de 16,9, superando os requisitos regulamentares. Esses resultados ressaltam o bom potencial do produto para comercialização, oferecendo não apenas proteção solar, mas também tratamento de lesões causadas pelo HSV-1.

Palavras Chave: Aciclovir, Herpes Labial, Protetor Solar, Estabilidade de Cosméticos

ABSTRACT

Advances in technology have driven the need to develop new cosmetic formulations that incorporate pharmaceutical actives, such as Acyclovir, a drug used in the treatment of infections caused by HSV-1 and HSV-2. The objective of this study was to develop and evaluate the preliminary stability of a sunscreen stick with SPF 30 containing acyclovir in suspended form. The preparation of the sticks followed a three-phase procedure involving phases of high heating and cooling below 40°C and bottling of the product while still hot. The experiments were carried out at the Research and Development Laboratory of the Alianza Cosmetic Industry, including stability tests with analysis of organoleptic characteristics and simulation of sun protection. The results indicated that all formulations were stable, and all samples were approved in the organoleptic evaluations. The product demonstrated an estimated final SPF of 30 and UVA protection of 16.9, exceeding regulatory requirements. These results highlight the good potential of the product for commercialization, offering not only sun protection, but also treatment of lesions caused by HSV-1.

Keywords: **Acyclovir, Herpes Labialis, Sunscreening Agents, Cosmetic Stability**

LISTA DE FIGURAS E IMAGENS

Figura 1- Estrutura básica do HSV-1.	17
Figura 2 - Ciclo replicativo do HSV.	19
Figura 3 - Invasão imunológica por latência	20
Figura 4 - Mecanismo de ação do aciclovir em células infectadas pelo HSV.	22
Imagen 1 - Processo farmacotécnico da produção do produto	27
Imagen 2 - Aspecto visual ambiente e estufa do teste T06	31
Imagen 3 - Aspecto visual ambiente e estufa do teste 07	32
Imagen 4 - Valores de FPS	34
Imagen 5 - Curva de transmissão dos filtros solares	35

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 - Nome comercial, INCI e função das matérias-primas utilizadas no desenvolvimento _____ 24

Quadro 1 - Composição quantitativa (% p/p) das matérias-primas utilizadas em cada formulação teste desenvolvida _____ 26

Quadro 2 - Características organolépticas de cor e odor da formulação T06 _____ 31

Quadro 3 - Características organolépticas de cor e odor da formulação T07 _____ 32

LISTA DE SIGLAS

ACV – Aciclovir

DMS – Dutch State Mines

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

FPS – Fator de Proteção Solar

FPUVA – Fator de Proteção UVA

HSV – Vírus do Herpes Simples

HSV-1 – Vírus do Herpes Simples tipo 1

HSV-2 – Vírus do Herpes Simples tipo 2

IL – Interleucinas

LATs – Transcritos Associados à Latêncio

PGE2 – Prostaglandina E2

RHL – Reativação do Herpes Labial

RNAm – RNA Mensageiro

TK - Timidina Quinase

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral Alfa

UV – Ultravioleta

UVA – Ultravioleta A

UVB – Ultravioleta B

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
2.1. GERAIS	16
2.2. ESPECÍFICOS	16
3. REFERENCIAL TEÓRICO	17
3.1. HERPES VÍRUS SIMPLES DO TIPO 1 (HSV-1)	17
3.2. ACICLOVIR	21
3.3. PROTEÇÃO SOLAR	23
4. METODOLOGIA	24
4.1. MATÉRIAS-PRIMAS	24
4.2. DESENVOLVIMENTO DOS STICKS	25
4.3. ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR	27
4.3.1. AVALIAÇÃO ORGANOLÉPTICA	27
4.3.1.1. ASPECTO	27
4.3.1.2. ODOR	28
4.4. DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR	28
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5.1. DESENVOLVIMENTO DOS STICKS	29
5.2. ESTUDOS DE ESTABILIDADE PRELIMINAR	31
5.3. DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR	33
6. CONCLUSÃO	37
7. REFERÊNCIAS	38

1. INTRODUÇÃO

O Vírus do Herpes Simples (HSV) é responsável por infecções de alta prevalência, com estudos indicando que aproximadamente 90% da população encontra-se infectada com HSV e 40% apresentam as manifestações da doença. As manifestações clínicas incluem herpes labial, genital e ocular, encefalites, infecções congênitas e doenças linfoproliferativas, afetando especialmente pacientes imunocomprometidos. Mais de 80 tipos de vírus do herpes foram identificados, dos quais 8 podem causar lesões em humanos. Os tipos 1 (HSV-1) e 2 (HSV-2) do herpes vírus são os mais relevantes clinicamente, devido à sua alta prevalência (Widener, Whitley, 2014; Klysik *et al.*, 2018; Reolon *et al.*, 2019; Yan *et al.*, 2019; Sousa, 2021, Torres *et al.*, 2023).

A transmissão do HSV-1 ocorre principalmente na infância, por meio do contato pele a pele com superfícies mucosas ou áreas da pele com bolhas ou úlceras dolorosas. Isso resulta em lesões nos lábios, na mucosa bucal, na orofaringe, no rosto, nos olhos e no sistema nervoso central, estima-se que 67% da população mundial com menos de 50 anos tenham infecção pelo HSV-1. O HSV-2, por sua vez, é transmitido principalmente por contato sexual e causa lesões nos órgãos genitais. Estima-se que aproximadamente 13% das pessoas entre 15 e 49 anos em todo o mundo estejam infectadas pelo HSV-2 (Who, 2023; Tognarelli *et al.*, 2019; Widener; Whitley, 2014; Yan *et al.*, 2019; Sousa, 2021).

A infecção pelo HSV se manifesta pelo surgimento de manchas vermelhas inflamatórias e vesículas dolorosas, que contêm um líquido rico em virions. A ruptura dessas bolhas e a liberação dos virions constituem uma das formas de transmissão. Embora o HSV-1 apresente uma taxa de replicação elevada, ele estabelece um estado de latência em gânglios sensoriais, persistindo no organismo do hospedeiro ao longo de toda a vida. A reativação do vírus pode ser induzida por diversos fatores, tanto endógenos quanto exógenos, incluindo estresse, fadiga, alterações hormonais, imunossupressão, trauma tecidual local, e exposições a temperaturas extremas ou radiação ultravioleta. Além disso, rupturas na barreira cutânea, como lábios secos e fissurados, podem atuar como precipitantes da reativação viral. (Klysik *et al.*, 2018; Widener; Whitley, 2014; Yan *et al.*, 2019; Sousa, 2021; Gabard, Ademola, 2001; Gfeller *et al.*, 2019; Taylor *et al.*, 1994; Young, Rowe, Buchanan, 1976; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

A pele dos lábios possui características únicas que a diferenciam da pele em outras partes do corpo, evidenciando a necessidade de proteção e cuidados especiais. Essa região da pele é levemente queratinizada e apresenta baixa quantidade de melanina, o qual esses fatores são importantes pois influenciam na fotoproteção endógena contra a Radiação Ultravioleta (UV). Portanto, essas características tornam os lábios particularmente vulneráveis a desidratação e danos ambientais, exigindo assim cuidados especiais para manter a saúde labial, como o uso de hidratantes e protetores solares (Gfeller *et al.*, 2019; Brenner, Hearing, 2008; Ya-Xian, Suetake, Tagami, 1999; Gabard, Ademola, 2001; Zugerman, 1986; Kobayashi, Tagami, 2004).

Para o tratamento de infecções por HSV-1 e HSV-2 o aciclovir (2-amino-9-(2-hidroxietoximetil)-1-H-purina-6-ona) é o pró-fármaco utilizado como primeira escolha, além de ser eficaz contra o varicela-zoster vírus, citomegalovírus e Epstein-Barr vírus. Este fármaco está disponível em várias formulações para administração ocular, tópica, oral e intravenosa. O Aciclovir (ACV) é um análogo nucleosídeo com estrutura similar a guanosina, contendo uma base guanina ligada a um anel de açúcar rompido e incompleto, e atua seletivamente na inibição da replicação viral, apresentando baixa toxicidade em células não infectadas do hospedeiro (Klysik *et al.*, 2018; Reolon *et al.*, 2019; Sousa, 2021).

Nesse contexto, o desenvolvimento de um produto com proteção solar FPS 30 voltado para o tratamento do herpes labial (HSV-1) é justificado pela necessidade de oferecer uma solução que combine proteção contra os danos da radiação UV e o controle dos surtos do vírus, que são frequentemente exacerbados pela exposição solar. Considerando a prevalência do HSV-1 e o impacto que os surtos causam na qualidade de vida dos afetados, este produto se torna relevante ao atender uma demanda específica do mercado, aliando cuidados com a pele ao tratamento da condição, promovendo saúde e bem-estar.

2. OBJETIVOS

2.1. GERAIS

- Desenvolver formulação de protetor solar em stick FPS 30 com Aciclovir.

2.2. ESPECÍFICOS

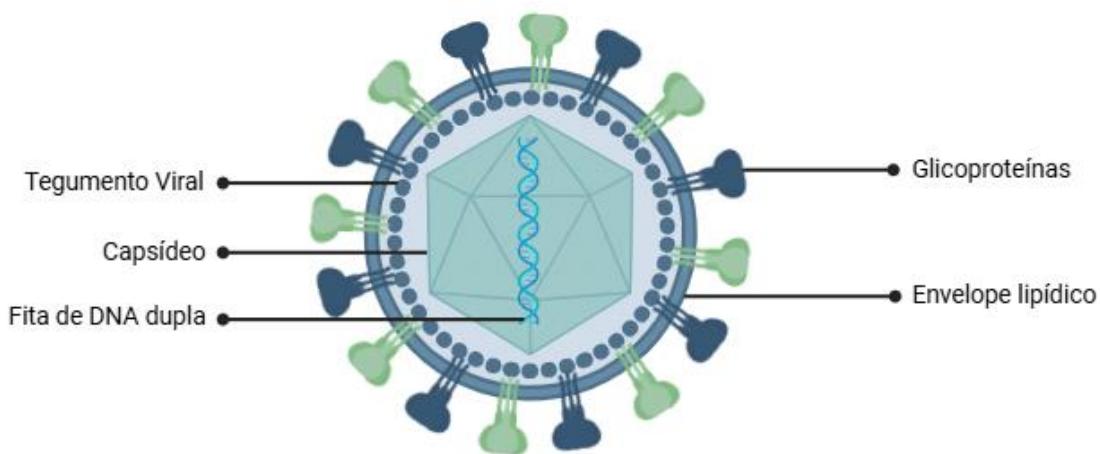
- Determinar a concentração ideal das matérias-primas para a formulação;
- Estudo de estabilidade preliminar.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. HERPES VÍRUS SIMPLES DO TIPO 1 (HSV-1)

Trata-se de uma infecção causada por um vírus da família *Herpesviridae*, sendo o HSV-1 e o HSV-2 classificados na subfamília *Alphaherpesvirinae*. O herpes simplex vírus tipo 1 (HSV-1) apresenta um genoma de DNA de fita dupla linear, que é protegido por um capsídeo icosaédrico. Este capsídeo é envolto por uma camada proteica denominada tegumento e por um envelope lipídico que contém glicoproteínas virais, incluindo gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gL e gM. Essas glicoproteínas desempenham um papel fundamental nos processos de adsorção e entrada do vírus nas células hospedeiras. (Figura 1).

Figura 1- Estrutura básica do HSV-1.



Fonte: Autor, 2024.

Após o contato do vírus com as membranas mucosas do hospedeiro, os vírus HSV-1 e HSV-2 se aderem às membranas plasmáticas por meio de receptores específicos e são internalizados no núcleo celular, onde ocorrem a replicação e a transcrição do material genético, caracterizando a infecção inicial. Subsequentemente, os vírus se fundem com os terminais axônicos e migram retrogradamente ao longo das fibras nervosas, estabelecendo latência nos gânglios trigêmeo e sacral. Durante a reativação latente, o vírus realiza movimentos anterógrados, infectando neurônios adjacentes que podem inervar o cérebro ou células próximas ao local inicial de infecção no hospedeiro (Klysik *et al.*, 2018; Tognarelli *et al.*, 2019; Widener; Whitley, 2014; Yan *et al.*, 2019; Silva

et al., 2021; Ramos, 2020; Sousa, 2021; Andrade *et al.*, 2022; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

O ciclo de vida do HSV é dividido em fases líticas e latentes. Durante a fase lítica, ocorre a destruição das células epiteliais, enquanto as células nervosas permanecem intactas, constituindo um reservatório ideal para o vírus durante a fase de latência. O ciclo replicativo do herpes simplex vírus (HSV), pertencente à família *Herpesviridae*, compreende sete etapas principais: adsorção, penetração, desnudamento, replicação do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral, montagem, empacotamento e liberação. Na fase de adsorção, o vírus se liga a células suscetíveis por meio das glicoproteínas presentes em seu envelope e dos receptores na membrana celular do hospedeiro. Em seguida, na etapa de penetração, o vírus perde seu envelope, que se funde com a membrana celular, permitindo a entrada do nucleocapsídeo no citoplasma da célula. (Santos; Romanos; Wigg, 2015; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

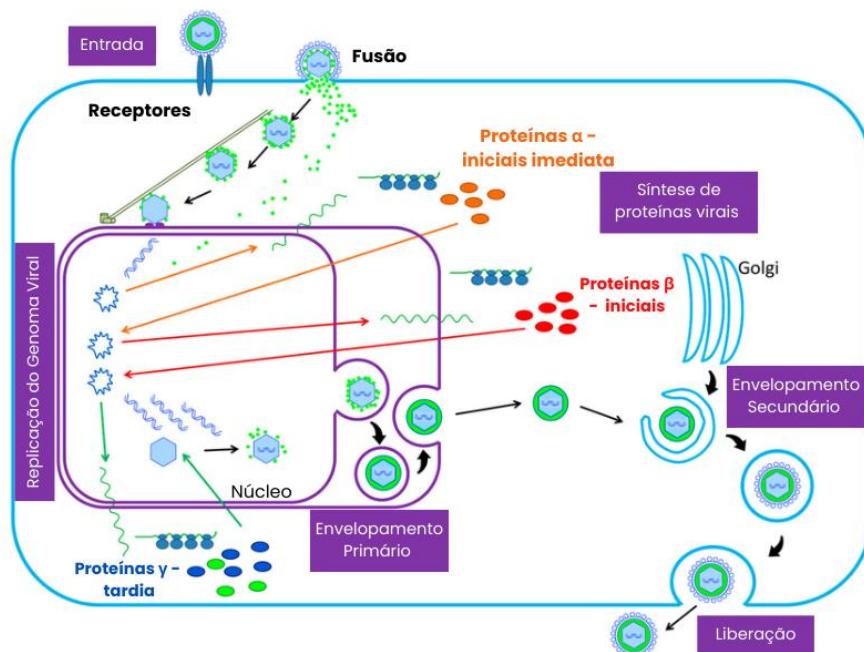
Após a entrada na célula, o nucleocapsídeo liberado no citosol é transportado em direção aos poros nucleares através dos microtúbulos do citoesqueleto. O nucleocapsídeo mantém-se no citoplasma enquanto o DNA viral é direcionado para o núcleo, embora os mecanismos exatos desse processo ainda não sejam totalmente compreendidos. Dentro do núcleo, a enzima DNA ligase IV/XRCC4 celular circulariza rapidamente o DNA viral, que é então utilizado como molde para a síntese de novos DNAs virais (Riaz; Murtaz-Ui-Hasan; Akhtar, 2017; Santos; Romanos; Wigg, 2015; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

Os genes α são os primeiros a serem transcritos em RNA mensageiro (RNAm) α nos ribossomos livres, com a tradução dessas proteínas iniciais imediatas atingindo seu pico até 3 horas após a infecção. Essas proteínas se acumulam no citoplasma e são transportadas para o núcleo, onde levam a ativação da expressão dos genes β. As proteínas α promovem a transcrição dos genes β em RNAm β, que é então traduzido em proteínas β iniciais nos ribossomos do citoplasma. O pico da produção de proteínas β ocorre em até 6 horas após o processo de infecção, embora quantidades menores possam ser detectadas a partir de 3 horas. As proteínas β são fundamentais para a replicação do DNA viral, que se inicia após o acúmulo dessas proteínas no núcleo. A regulação das proteínas α e β resulta na expressão do gene γ, que é

transcrito em RNAm γ . As proteínas γ tardias, a qual foram traduzidas no citoplasma da célula, são estruturais e compõem as glicoproteínas do envelope, assim como as proteínas do tegumento e do capsídeo viral (Santos; Romanos; Wigg, 2015; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

Após a replicação do material genético do HSV-1, inicia-se o processo de montagem da partícula viral. As proteínas de scaffolding migraram para o núcleo formando um complexo que envolve o DNA viral sintetizado, resultando na formação do capsídeo. Este capsídeo é constituído pelas proteínas VP5, VP19c, VP23 e VP26. Embora os mecanismos de envelopamento durante a replicação ainda não sejam completamente compreendidos, é estabelecido que o vírus emerge da célula com seu envelope externo preservado. A partícula viral finalizada e pronta para infectar outras células, é denominada vírion (Santos; Romanos; Wigg, 2015; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

Figura 2 - Ciclo replicativo do HSV.

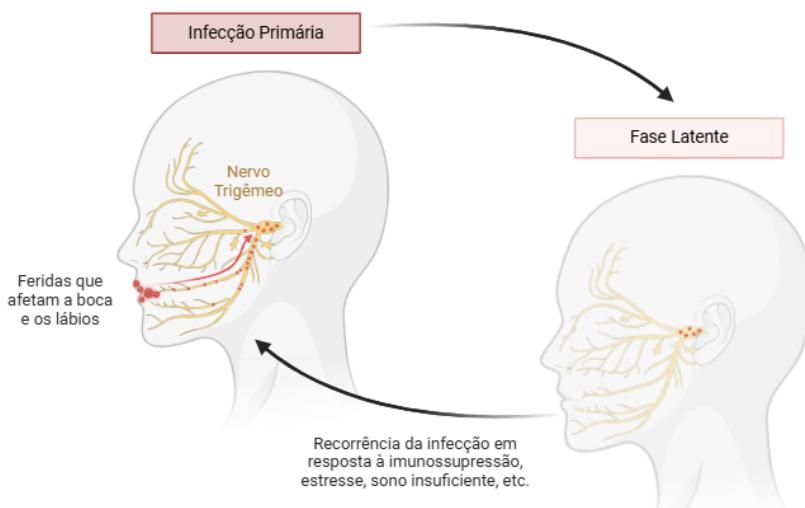


Fonte: Adaptado de LUSSIGNOL; ESCLATINE, 2017¹.

¹ O início da infecção começa com a adsorção da partícula viral aos receptores da superfície celular e o vírus entra na célula por fusão de seu envelope com a membrana plasmática ou por endocitose, liberando o capsídeo e o tegumento no citoplasma. Usando a rede de microtúbulos, o nucleocapsídeo é transportado para o poro nuclear, onde o genoma viral é liberado no núcleo e é circularizado pela DNA ligase IV/XRCC4. O DNA viral serve de molde para RNA polimerase II e leva à produção de mRNAs, expressos em três fases sucessivas e coordenadas. Os mRNAs são traduzidos no citoplasma em proteínas virais (α – iniciais imediatas; β - iniciais; e γ - proteínas

A fase de latência do HSV-1 ocorre nos gânglios sensoriais, onde o vírus se desloca por meio do transporte retrógrado ao longo do axônio do neurônio que inerva o tecido infectado. O HSV-1 se aloja predominantemente nos gânglios das raízes dorsais, sendo o gânglio trigeminal na cavidade oral a localização preferencial (Figura 3). Após a fase lítica de infecção, o vírus leva aproximadamente duas semanas para se dissociar completamente do local de infecção e estabelecer a latência (Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

Figura 3 - Invasão imunológica por latência



Fonte: Autor, 2024.

Nos neurônios, o HSV não exerce sua função de degradar o RNA mensageiro celular, permitindo que a célula continue a operar normalmente. Durante o início da fase de latência, presume-se que o sistema de reparo do DNA neuronal seja responsável pela circularização do material genético viral,

tardias). A maioria dos produtos gênicos tardios contribui para a formação da partícula viral. O empacotamento de DNA em capsídeos pré-montados ocorre no núcleo. Isso é seguido por um envolvimento primário dos nucleocapsídeos por brotamento através da membrana nuclear interna. O envelope de vírions perinucleares então se funde com a membrana nuclear externa para liberar nucleocapsídeos nus no citoplasma (desenvolvimento). Os capsídeos tegumentados adquirem um "segundo" envelope final para se tornarem vírions dos compartimentos da membrana do Complexo de Golgi. Uma vez formados, os vírions são translocados para a superfície celular dentro de pequenas vesículas usando maquinário de exocitose e liberados das células. (Adaptada com permissão de Lussignol; Escalatine. Herpesvirus and Autophagy, Viruses, 2017, 9:372. Copyright© 2017. Todos os direitos reservados.)

formando um epissoma que não se integra ao DNA celular. Este epissoma interage com proteínas específicas da cromatina celular, conhecidas como histonas. Embora os genes associados à fase lítica estejam silenciados e reprimidos durante o período de latência, ocorre uma transcrição ativa de transcritos associados à latência (LATs). No entanto, os mecanismos que sustentam a continuidade da transcrição dos genes LAT e as razões subjacentes a esse fenômeno permanecem insuficientemente elucidativos (Kukhanova; Korovina; Kochetkov, 2014; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

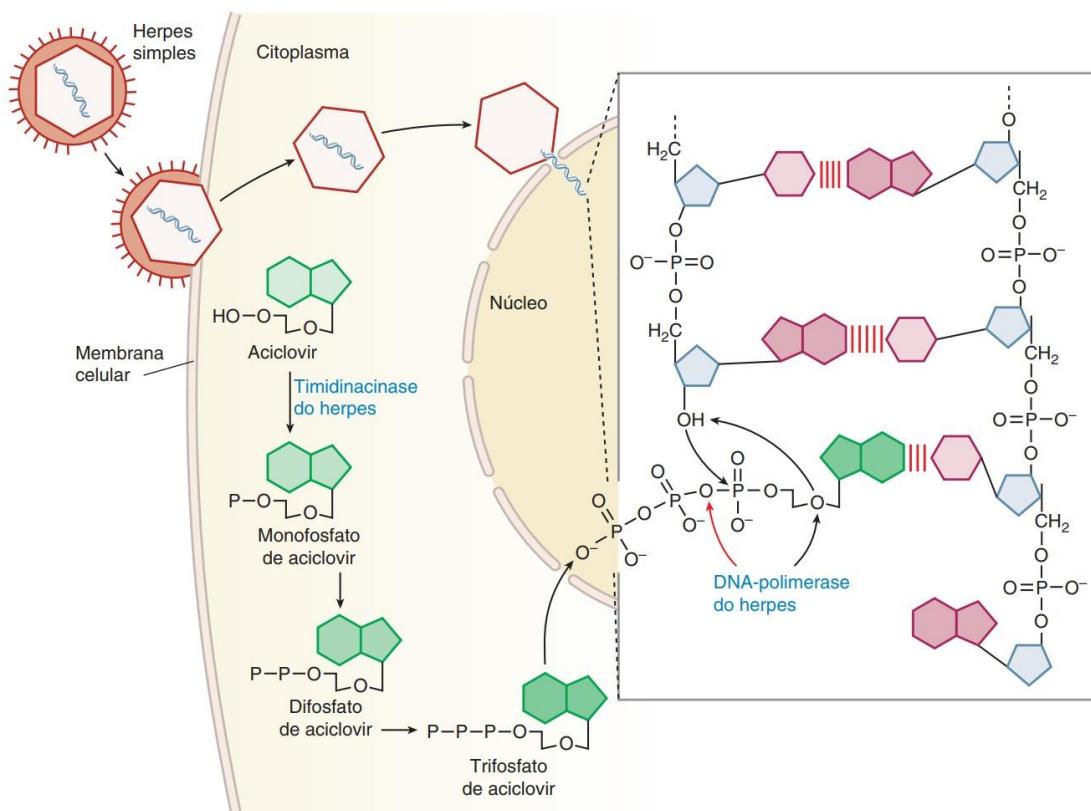
Durante o período de latência, que varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo, o HSV-1 pode empregar diversos mecanismos para escapar do sistema imunológico e reiniciar seu ciclo lítico, fenômeno conhecido como reativação. Um desses mecanismos envolve a indução do acúmulo de moléculas CD1d intracelular. Em condições normais, as glicoproteínas CD1d são transportadas para a superfície das células, onde expõem抗ígenos que ativam células T natural killer, resultando em uma resposta imune efetiva. Ao acumular CD1d no interior das células, o vírus inibe a função do sistema imunológico, permitindo que ele retorne ao estado lítico e infecte novamente, gerando episódios agudos secundários de menor intensidade e frequência devido à memória imunológica do hospedeiro (Suzich; Cliffe, 2018; Sousa, 2021; Wouk, Malfatti, Faccin-Galhardi, 2021).

3.2. ACICLOVIR

O mecanismo de ação do ACV em células infectadas pelo HSV-1 e HSV-2 se dá por uma fosforilação inicial que converte o aciclovir em aciclovir monofosfato é realizada pela enzima viral timidina quinase (TK). Em seguida, o aciclovir monofosfato é convertido em aciclovir difosfato pela enzima celular guanilato quinase, e a conversão na forma trifosfato é realizada por outras enzimas das células do hospedeiro. O aciclovir em sua forma não fosfatada não possui atividade farmacológica. Já na forma de trifosfato, ele é capaz de se ligar e inativar a DNA polimerase viral, formando um complexo irreversível que compete com o substrato natural (trifosfato de guanosina) devido à similaridade estrutural, impedindo o alongamento da cadeia de DNA e interrompendo a síntese do DNA (Figura 4). Esse bloqueio ocorre devido à ausência de grupos hidroxila (OH) expostos em sua terminação (posição 3'), o que impossibilita a

inserção de novos nucleotídeos na cadeia (Santos; Romanos; Wigg, 2015; Laurence, Brunton, Bruce, Chabner, 2012; Loreanian *et al.*, 2001; Klysik *et al.*, 2018; Sousa, 2021).

Figura 4 - Mecanismo de ação do aciclovir em células infectadas pelo HSV.



Fonte: Brunton; Chabner; Knollmann, 2018²

² É mostrado um vírion do herpes simples fixando-se a uma célula hospedeira suscetível, fundindo seu envoltório com a membrana da célula e liberando capsídeos descobertos que transferem DNA viral para o núcleo, onde ele inicia a síntese de DNA viral. Moléculas de aciclovir que penetram na célula são convertidas em monofosfato de aciclovir pela timidinacinase induzida pelo vírus. Enzimas da célula hospedeira adicionam mais dois fosfatos para formar trifosfato de aciclovir, que é transportado para o núcleo. Depois que a DNA-polimerase do herpes pirofosfato a partir de trifosfato de aciclovir (o que é indicado pela seta vermelha no detalhe), a DNA-polimerase viral insere monofosfato de aciclovir, e não monofosfato de 2'-desoxiguanosina no DNA viral (o que é indicado pelas setas pretas no detalhe). Um prolongamento adicional da cadeia é impossível porque o monofosfato de aciclovir carece do grupo 3'-hidroxila necessário para a inserção de um nucleotídeo adicional, e a exonuclease associada à DNA-polimerase viral é incapaz de remover o radical aciclovir. Em contraste, o ganciclovir e o penciclovir possuem um grupo 3'-hidroxila; portanto, é possível síntese extra de DNA viral na presença de tais fármacos. O foscarnete atua no local de ligação do pirofosfato da DNA-polimerase viral e impede a clivagem do pirofosfato a partir de pirofosfatos nucleosídicos, bloqueando assim o prolongamento de um molde de primer adicional. As faixas vermelhas entre os fragmentos do DNA viral no detalhe indicam ligação de hidrogênio dos pares de bases. (Adaptada com permissão de Balfour HH. Antiviral drugs, N Engl J Med, 1999, 340:1255-1268. Copyright © 1999. Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

A alta seletividade do ACV para inibir a replicação do DNA viral se deve à maior captação do fármaco pelas células infectadas, ao mecanismo de fosforilação realizado pela HSV-TK e à especificidade do trifosfato de aciclovir pela DNA polimerase viral. A afinidade do ACV pela timidino quinase do HSV é 200 vezes maior do que pela quinase celular humana, o que permite que ele atue seletivamente em células infectadas pelo vírus (Sousa, 2021; Klysik *et al.*, 2018).

O aciclovir apresenta uma absorção gastrointestinal variável e incompleta, com cerca de 10% a 30% do fármaco se tornando biodisponível. Isso resulta em uma alta frequência de administração diária por via oral. A posologia recomendada é de 200 mg, administrados 4 a 5 vezes ao dia durante cinco dias, para reduzir as lesões, embora não altere a duração da dor. A administração oral do aciclovir pode alterar a gravidade de reativação das infecções labiais induzidas pelo sol. Uma terapia profilática de curto prazo com aciclovir pode beneficiar indivíduos com herpes labial recorrente, antecipando participação em atividades de alto risco, por exemplo, intensa exposição à luz solar (Fonseca, 1999).

3.3. PROTEÇÃO SOLAR

A exposição à radiação UV provoca inflamação nos tecidos, levando à liberação de mediadores pró-inflamatórios, como TNF- α , interleucinas (IL) e prostaglandina E2 (PGE2). A PGE2 desempenha um papel importante na modulação da resposta imune e está associada ao desenvolvimento da reativação do herpes labial (RHL). Embora a relação exata entre a PGE2 e a RHL ainda não seja completamente compreendida, sabe-se que ela pode influenciar a atividade viral e a resposta inflamatória nos lábios, contribuindo para a recorrência das lesões causadas por herpes. Já a administração de inibidores da ciclooxygenase, como ibuprofeno, indometacina e celecoxib, foi associada à prevenção da reativação do HSV (Gfeller *et al.*, 2019; Gebhardt, 2005; Harbour; Blyth; Hill, 1978; Wachsman; Aurelian; Burnett, 1990; Blyth *et al.*, 1976; Fisher, 1997; Clydesdale *et al.*, 2001; Sander *et al.*, 2017).

Os estudos de Gefller et al. (2019) destacam a importância do uso de cremes labiais com filtros solares e hidratantes na redução de marcadores inflamatórios como a PGE2, induzida pela radiação UV, o que pode ajudar a prevenir a RHL. Além disso, a pesquisa sugere que a IL-25 tem um papel na

replicação do HSV-1, inibindo a expressão da filagrina, o que também pode ser um fator contribuinte para a RHL. É relevante notar que citocinas como TNF- α , PGE2 e IL-6 têm sido associadas à diminuição da expressão da filagrina, e a elevação desses marcadores devido à radiação UV pode ser parcialmente mitigada pelo uso de produtos específicos. Isso ressalta a importância de estratégias de proteção e hidratação labial para prevenir condições inflamatórias e infecciosas.

Já a pesquisa de Mazzarello (2020) mostrou que o uso de um batom com proteção solar pode ser eficaz na prevenção da RHL em indivíduos expostos a atividades diárias, incluindo idas à praia. Esses resultados destacam a importância de uma abordagem combinada que integre tanto a proteção antiviral quanto a proteção solar para prevenir o herpes labial. A utilização de protetores solares labiais, em particular, pode ser um componente essencial na profilaxia, ajudando a reduzir o risco de surtos relacionados à exposição solar. Isso reforça a necessidade de estratégias de proteção abrangentes para indivíduos suscetíveis ao HSV-1 (Gfeller et al., 2019).

4. METODOLOGIA

4.1. MATÉRIAS-PRIMAS

As matérias-primas utilizadas no desenvolvimento do stick foram Aciclovir, aroma lipossolúvel de morango e de menta, Base Shine Gloss®, Dermalcare V920®, Dub IPM®, Dub MCT 5545®, Lavanya aprodite, manteiga de karité, Megcare Sew 120®, Megcare Sew 200®, Parsol® HMS, Parsol® 340, Parsol® TX, Parsol® SLX, Parsol® 1789 e vitamina E. Todas as matérias-primas utilizadas foram cedidas pela Aliança Magistral, e o ativo utilizado pela Pnfarma (Tabela 1).

Tabela 1 - Nome comercial, INCI e função das matérias-primas utilizadas no desenvolvimento

Nome Comercial	INCI	Função
Aciclovir	<i>Aciclovir</i>	Ativo
Aroma		
Lipossolúvel de Menta	-	Flavorizante

Aroma		
Lipossolúvel	-	Flavorizante
de Menta		
	<i>Polyisobutene (and) Paraffinum Liquidum</i>	
Base Shine	<i>(and) Ethylene/Propylene/Styrene</i>	Emoliente/Agente
Gloss®	<i>Copolymer (and)</i>	suspensor
	<i>Butylene/Ethylene/Styrene Copolymer</i>	
	<i>(and) Caprylic/Capric Triglycerid</i>	
	<i>Hydrogenated Castor Oil (and)</i>	
Dermalcare	<i>Hydrogenated Castor Oil/Adipic Acid</i>	Emoliente
V920® MB	<i>Copolymer (and) Caprylic/Capric</i>	
	<i>Triglyceride</i>	
DUB IPM®	<i>Isopropyl Myristate</i>	Éster emoliente
DUB MCT	<i>Caprylic Capric Triglycerides</i>	Éster emoliente e
5545®		solubilizante
Lavanya	<i>CI 45410</i>	Corante
Aprodite		
Manteiga de		Agente hidratante
Karité	<i>Butyrospermum Parkii Butter</i>	e reparador
Megcare		Cera/Agente de
Sew 120®	<i>Synthetic Carnauba wax</i>	viscosidade
Megcare		Cera/Agente de
Sew 200®	<i>Synthetic Candelilla wax</i>	viscosidade
Parsol® 340	<i>Octocrylene</i>	Filtro solar
Parsol® 1789	<i>Butyl Methoxydibenzoylmethane</i>	Filtro solar
Parsol® HMS	<i>Homomenthyl Salicylate</i>	Filtro solar
Parsol® SLX	<i>Polysilicone-15</i>	Filtro solar
Parsol® TX	<i>Titanium Dioxide (and) Dimethicone (and)</i>	Filtro solar físico
	<i>Sílica</i>	
Vitamina E	<i>Tocopheryl Acetate</i>	Ação protetora e
		antioxidante

4.2. DESENVOLVIMENTO DOS STICKS

Foram realizadas sete formulações de bastões composto por ceras e óleos denominadas T01, T02, T03, T04, T05, T06 e T07. O Quadro 1 detalha a composição e a concentração de cada ingrediente utilizado em cada formulação. As formulações T06 e T07 foram selecionadas para manipulação e subsequentes testes de estabilidade.

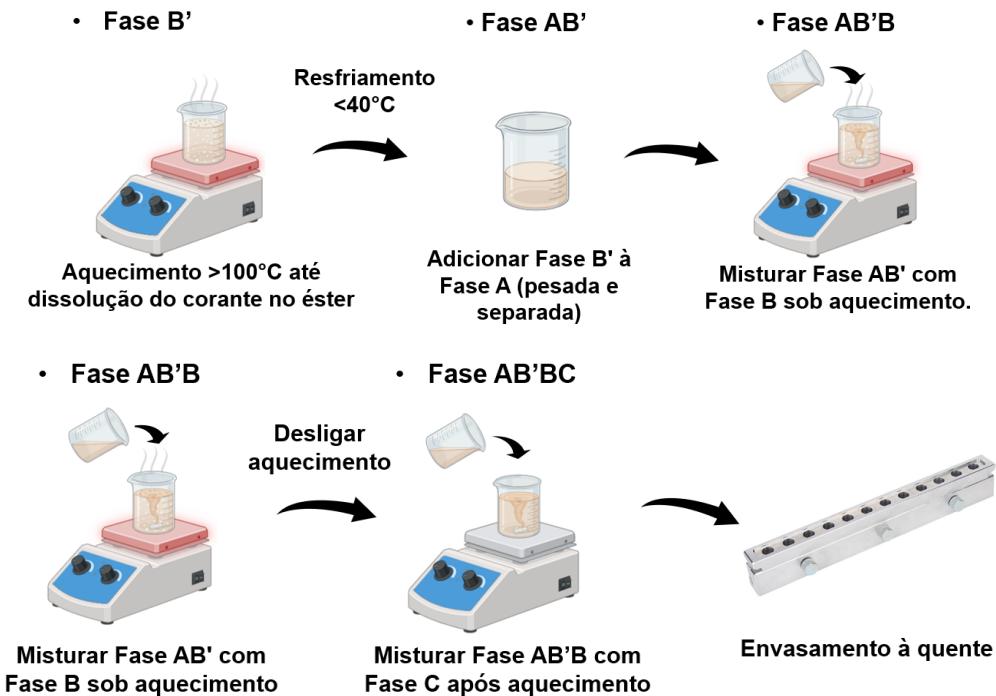
Quadro 1 - Composição quantitativa (% p/p) das matérias-primas utilizadas em cada formulação teste desenvolvida

Fases	Matérias- Primas	T01	T02	T03	T04	T05	T06	T07
A	Base Shine Gloss® q.s.p.	5,5	5,5	7	5,97	5	5,47	5,5
B'	Dub MCT 5545®	10	10	10	10	10	10	10
	Lavanya Aprodite	-	-	-	0,023	-	0,023	-
B	Megcare Sew 200®	17	15	15	15	15	15	15
	Megcare Sew 120®	13	10	10	10	10	10	10
	Vitamina E	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Manteiga de Karité	8	8	8	8	8	8	8
	Dub IPM®	13	15	15	15	15	15	15
	Parsol® 340	9	9	9	9	9	9	9
	Parsol® 1789	4	4	4	4	4	4	4
	Parsol® HMS	9	9	9	9	9	9	9
	Parsol® SLX	2	2	3	3	3	3	3
	Parsol® TX	4	4	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5
C	Dermalcare V920®	-	3	3	3	3	3	3
	Aciclovir	5	5	5	5	5	5	5
	Aroma Lipo Morango	1	-	-	-	-	1,5	-
	Aroma Lipo Menta	-	1	1	1,5	1,5	-	1,5

O preparo dos sticks seguiu o seguinte procedimento: as matérias-primas foram divididas em três fases, a fase B' foi inicialmente aquecida em um bêquer a temperaturas superiores a 100°C até a completa dissolução do corante. Após o aquecimento, a fase B' foi resfriada para abaixo de 40°C e então incorporada na fase A, que havia sido previamente pesada e separada. Em seguida, a fase AB' foi combinada com a fase B, sob aquecimento suficiente para derreter as

ceras e garantir a homogeneização. Por fim, a fase C foi adicionada à mistura e o produto foi envasado ainda quente (Imagem 1).

Imagen 1 - Processo farmacotécnico da produção do produto



4.3. ESTUDO DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

As preparações foram envasadas em embalagens para stick, armazenadas em temperatura controlada e ao abrigo da luz: temperatura ambiente, $25 \pm 2^\circ\text{C}$; e estufa (Nova ética®), $37 \pm 2^\circ\text{C}$, por um período de 90 dias, para avaliação da estabilidade preliminar, empregada para estimar o prazo de validade do produto. As formulações foram analisadas quanto ao aspecto físico e características organolépticas (cor e odor). As análises foram realizadas no 1° , 7° , 15° , 30° , 45° , 60° , 75° e 90° dias após preparo (Brasil, 2004).

4.3.1. AVALIAÇÃO ORGANOLÉPTICA

4.3.1.1. ASPECTO

As avaliações foram conduzidas por meio da análise visual das amostras submetidas a condições de estresse, em comparação com a amostra padrão armazenada em temperatura ambiente.

Os parâmetros avaliados para o aspecto visual foram:

- Normal – sem modificação;
- Modificado – modificação claramente visível.

4.3.1.2. ODOR

As avaliações foram conduzidas por meio de análise olfativa das amostras submetidas a condições de estresse, com comparação com a amostra padrão armazenada em temperatura ambiente.

Os parâmetros analisados para a intensidade e características da fragrância incluíram:

- Normal – sem modificação;
- Modificado – perda da fragrância e/ou intensidade.

4.4. DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR

O Fator de Proteção Solar (FPS) foi calculado usando o simulador da plataforma Sunscreen Optimizer^{TM3}, desenvolvido pela Dutch State Mines (DMS). Este simulador calcula a porcentagem de filtros necessária para atingir o FPS desejado na formulação. Funciona de maneira similar a um laboratório *in silico* o qual mede a transmitância da radiação UV, do espectro da ação de eritema e do espectro solar (simulado) por um espectrômetro calculando assim o FPS. Esse meio permite a comparação de diferentes conceitos de formulação em vários aspectos de desempenho, assim como a análise de parâmetros de formulação, como a carga oleosa e o conteúdo de filtro UV (GlobalSpec, 2019; Osterwalder, Uhlig, Volhardt, 2020).

3 <https://www.sunscreen-optimizer.com/index.html>

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. DESENVOLVIMENTO DOS STICKS

Foi desenvolvida uma formulação labial em stick que combina filtros UVA e UVB com agentes hidratantes para oferecer proteção e reparação específica à pele dos lábios, com ênfase na prevenção da herpes labial. Para potencializar a profilaxia e o tratamento da RHL, o fármaco Aciclovir foi incorporado à formulação em uma concentração de 5%.

O Aciclovir é caracterizado pela Farmacopeia Brasileira (2019) como um pó cristalino branco, com baixa solubilidade em água (0,2% a 25°C), insolúvel em álcool e com ponto de fusão superior a 205°C. Devido a essas propriedades, optou-se por incorporá-lo na formulação em forma suspensa, utilizando a Base Shine Gloss® como agente suspensor. A concentração de 5% foi selecionada para a formulação com base na concentração convencionalmente empregada em cremes contendo aciclovir.

A escolha da forma de stick para a formulação de um protetor solar labial contendo aciclovir é fundamentada por várias razões científicas e práticas. Em primeiro lugar, a forma de stick oferece uma estabilidade superior para o aciclovir e outros ingredientes ativos. A estrutura sólida minimiza a degradação do aciclovir causada pela exposição ao oxigênio e à luz, garantindo a manutenção da eficácia terapêutica do fármaco ao longo do tempo. Além disso, o formato em stick permite um controle preciso da quantidade adequada seja aplicada de maneira uniforme nos lábios, o que é crucial tanto para a proteção solar.

Outro ponto relevante é a facilidade de aplicação. O stick facilita a aplicação direta e localizada sobre os lábios, promovendo uma cobertura uniforme e melhorando a aderência ao local de aplicação. Esse formato é particularmente vantajoso para áreas pequenas e de difícil acesso, como os lábios. Além disso, o formato de stick proporciona uma proteção física adicional, reduzindo a exposição do produto ao ambiente externo e, consequentemente, diminuindo o risco de contaminação e degradação dos ingredientes ativos.

A praticidade e a portabilidade são também aspectos importantes, uma vez que a embalagem em stick é fácil de transportar e usar em qualquer lugar. Essa conveniência é especialmente relevante para um produto destinado ao uso diário, permitindo uma aplicação higiênica e eficiente.

Foram realizados testes para otimizar as características do produto, incluindo aparência, liberação do bastão e aroma. Os testes iniciais (T01 e T02) consistiram na modificação das concentrações dos espessantes MegCare Sew 120® e MegCare Sew 200®, reduzindo-os de 17% e 13% para 10% e 15%, respectivamente, e aumentando a concentração do emoliente Dub IPM® de 13% para 15%. Além disso, foi adicionado um novo emoliente, o Dermalcare V920® DM, a 3%, com o objetivo de melhorar a aplicação do produto. Embora essas modificações tenham resultado em um stick com boa emoliência, o produto ainda apresentava um aspecto muito esbranquiçado na aplicação nos lábios.

Para aprimorar a aplicação e as propriedades sensoriais, foi desenvolvida a formulação T03, que envolveu ajustes nas concentrações dos filtros solares. A concentração do Parsol SLX® foi aumentada de 2% para 3%, enquanto a do *Dióxido de Titânio* foi reduzida de 4% para 1,5%. A redução do *Dióxido de Titânio*, um filtro solar físico responsável pela coloração do produto, possibilitou que a formulação apresentasse um aspecto mais transparente nos lábios, mantendo a proteção solar física e uma adequada emoliência.

Os testes T04 e T05 foram conduzidos para avaliar a eficácia de corantes e aromas na melhoria da atratividade do produto. No teste T04, foi adicionado o corante *Lavanya Aprodite*, que resulta em um aspecto rosado nos lábios. Esse fenômeno ocorre devido à interação do corante, que é incolor em pH ácido inferior a 2,0, com os grupos amino presentes na pele. A presença desses grupos amino no pH da pele promove a mudança de cor do corante. Adicionalmente, foi incorporado o DUB MCT 5545® para solubilizar o corante, e um aroma de morango para harmonizar com a tonalidade. No teste T05, foi incluído apenas aroma de menta, proporcionando uma sensação refrescante e mantendo a formulação transparente. Essas modificações foram projetadas para atender tanto os consumidores que preferem um toque de cor quanto aqueles que optam por um produto transparente.

Os testes T06 e T07 foram realizados para avaliar a produção piloto e a estabilidade preliminar das formulações. A formulação T06 resultou em um stick de cor branca e textura rígida, apresentando boa emoliência, uma aplicação eficiente, um aspecto rosado nos lábios e um aroma de morango. Por outro lado, a formulação T07 exibiu características semelhantes, mas proporcionou um aspecto transparente nos lábios e um aroma de menta. A formulação final

incorpora umectantes e emolientes, como DUB MCT 5545®, Manteiga de Karité e Base Shine Gloss®, que atendem às especificações da monografia de proteção da pele, além de filtros UVA e UVB para reduzir a inflamação dos lábios.

5.2. ESTUDOS DE ESTABILIDADE PRELIMINAR

A avaliação das características organolépticas das formulações T06 e T07, após 90 dias de armazenamento a $25 \pm 2^\circ\text{C}$, demonstrou que não ocorreram alterações visíveis relevantes no aspecto físico e na cor (Imagens 2 e 3), conforme análise visual a olho nu sobre fundo cinza. As mudanças nas cores foram mínimas e não apresentaram impacto significativo.

Imagen 2 - Aspecto visual ambiente e estufa do teste T06



Fonte: Autor, 2024.

Quando as formulações foram armazenadas a $37 \pm 2^\circ\text{C}$, observou-se uma mudança na cor da T06 a partir do dia 45 e alterações no odor da T06 no dia 30 e da T07 no dia 60.

Quadro 2 - Características organolépticas de cor e odor da formulação T06

Inalterada	X	X	X	X	X	X	X	X
Condições de Armazenamento: Estufa								
Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada					X	X	X	X
Inalterada	X	X	X	X				
Parâmetro avaliado: Odor								
Condições de Armazenamento: Ambiente								
Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada								
Inalterada	X	X	X	X	X	X	X	X
Condições de Armazenamento: Estufa								
Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada				X	X	X	X	X
Inalterada	X	X	X					

Imagen 3 - Aspecto visual ambiente e estufa do teste 07



Fonte: Autor, 2024.

No entanto, a formulação T07 apresentou alteração no odor a partir do dia 60. A formulação T07 foi a única que não exibiu alteração na cor do stick mesmo com o aumento da temperatura para $37 \pm 2^\circ\text{C}$ (Quadro 3).

Quadro 3 - Características organolépticas de cor e odor da formulação T07

Parâmetro avaliado: Cor
Condições de Armazenamento: Ambiente

Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada								
Inalterada	X	X	X	X	X	X	X	X
Condições de Armazenamento: Estufa								
Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada								
Inalterada	X	X	X	X	X	X	X	X
Parâmetro avaliado: Odor								
Condições de Armazenamento: Ambiente								
Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada						X	X	X
Inalterada	X	X	X	X	X			
Condições de Armazenamento: Estufa								
Tempo (dias)	0	7	15	30	45	60	75	90
Alterada						X	X	X
Inalterada	X	X	X	X	X			

Foi observado, ainda, neste estudo, que o acondicionamento a 37°C, apresentou uma maior perda de fragrância e cor, em relação a temperatura ambiente (25°C). Estes resultados confirmam a hipótese de que altas temperaturas desencadeiam reações físico-químicas no sistema, e estas reações, dependendo da composição qualitativa e quantitativa do stick, pode levar a processos de instabilidade.

Esses resultados sublinham a importância de realizar testes de estabilidade para garantir a compatibilidade dos componentes e a integridade da formulação. Estudos de estabilidade acelerada são cruciais para avaliar a estabilidade física, química e funcional da fórmula em condições simuladas de envelhecimento, conforme os parâmetros definidos (Ferreira, Oliveira, Barzotto, 2018).

Ambas as formulações se demonstraram estáveis a todas as condições de armazenamento submetidas no estudo de estabilidade preliminar, concluindo que a proporção e a seleção dos componentes, entre eles, emulsionantes, espessantes e filtros solares é um fator crítico para obter a estabilidade de uma emulsão, como também para lograr a viscosidade ideal.

5.3. DETERMINAÇÃO DO FATOR DE PROTEÇÃO SOLAR

A determinação do fator de proteção solar (FPS) foi inicialmente realizada para FPS 30 nas formulações T1 e T2, que tinham a mesma concentração de

filtros solares, mas diferiam na porcentagem de ceras. Os primeiros testes mostraram um FPS estimado de 34,7. No entanto, a fórmula apresentava problemas de aplicação, resultando em um aspecto esbranquiçado nos lábios. Para resolver essa questão, ajustou-se a porcentagem dos filtros solares, resultando em um FPS estimado final de 30,5 (Imagem 4).

Imagen 4 - Valores de FPS

(A) - FPS	(ISSO 24444)	34.7	(B) - FPS	(ISSO 24444)	30.5
FPS Desejado	30		FPS Desejado	30	
Classe de Proteção	Alta		Classe de Proteção	Alta	
Eficiência do filtro UV	1.2		Eficiência do filtro UV	1.2	
(SPF / % UV Filter)					

Fonte: Autor, 2024.

O Fator de Proteção UVA (FPUVA) da formulação também foi avaliado, o qual representa uma métrica da eficácia dos protetores solares contra a radiação UVA. A radiação UVA penetra mais profundamente na pele e está associada ao envelhecimento precoce, ao desenvolvimento de rugas e ao aumento do risco de câncer de pele. De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 30, de 2012, da ANVISA, o FPUVA deve ser, no mínimo, um terço do valor do FPS. Portanto, para um FPS de 30, o FPUVA mínimo exigido é de 10. A estimativa obtida para o FPUVA foi de 16,9, indicando que o protetor solar é seguro e eficaz. Esta exigência de um terço assegura que a proteção UVA seja proporcional à proteção UVB, promovendo uma defesa equilibrada contra os efeitos agudos (como queimaduras solares) e crônicos (danos ao DNA, envelhecimento da pele e câncer de pele) da radiação ultravioleta, garantindo assim a segurança e a saúde dos consumidores.

O valor do FPS das formulações desenvolvidas neste estudo é baseado na combinação de filtros físicos e químicos: Octocrylene, Polysilicone-15 e Homosalate, que proporcionam proteção contra UVB, e Butyl Methoxydibenzoylmethane e Titanium Dioxide, que oferecem proteção contra UVA.

Como podemos ver na Imagem 5, o produto desenvolvido proporciona uma proteção eficaz contra as radiações UVB e UVA, amplamente reconhecidas por causarem danos significativos à pele, como queimaduras solares e envelhecimento precoce. Isso se deve ao fato de que os níveis de transmissão desses raios com o uso do produto são extremamente baixos. Segundo Ho e Binns (2020) os protetores solares eficazes são cruciais para prevenir tanto o câncer de pele quanto o envelhecimento precoce, já que a radiação UVB e UVA está diretamente associada a esses problemas. Isso reforça a importância da proteção solar adequada para evitar esses danos.

No entanto, o produto também demonstra uma alta capacidade de absorção da luz azul visível. Wang e Mermelstein (2021) destacam que a luz azul visível tem uma capacidade de penetração menor em comparação com a radiação UV, e seu impacto direto na saúde da pele é menos significativo. Portanto, embora o produto tenha uma alta absorção da luz azul, isso pode não ser tão crítico para a maioria das aplicações de proteção solar, pois a contribuição da luz azul para danos cutâneos é considerada menos relevante em comparação com a radiação UV.

Imagen 5 - Curva de transmissão dos filtros solares



Fonte: Autor, 2024⁴.

Em relação à proteção dos lábios, a prioridade deve ser a proteção contra radiação UV. Como Ho e Binns (2020) afirmam, a pele dos lábios é particularmente vulnerável aos danos solares devido à sua finura, o que faz da

⁴ A curva de transmissão de um filtro mostra as faixas de comprimento de onda que ele transmite (alta transmissão) e as que ele bloqueia (baixa transmissão).

proteção contra UV uma necessidade maior do que a proteção contra luz azul. Isso sugere que a proteção contra a luz azul visível não é tão crucial para os lábios, sendo mais importante focar na proteção contra UVB e UVA para garantir a saúde da pele labial.

Como demonstrado na Tabela 2, as formulações T1 e T2 contêm quantidades maiores de Dióxido de Titânio em comparação com as outras formulações. Durante o desenvolvimento, ajustou-se a concentração de Dióxido de Titânio para minimizar o aspecto esbranquiçado nos lábios, melhorando assim a aparência final do produto. Por outro lado, o Polysilicone-15, um filtro químico polimérico com cromóforos ligados à cadeia de silicone, melhora a estabilidade do Butyl Methoxydibenzoylmethane, proporcionando um amplo espectro de proteção e permitindo que o FPS se mantivesse acima de 30, ao mesmo tempo que conferia um aspecto transparente na aplicação. Assim, reduzir a quantidade de Dióxido de Titânio e aumentar a quantidade de Polysilicone-15 mostrou-se uma alternativa eficaz para resolver os problemas encontrados inicialmente.

Com isso, o método desenvolvido pela DMS (2017) é rápido e eficaz para simular o FPS de produtos. Ele pode ser utilizado na fase de desenvolvimento das formulações, facilitando ajustes e correções durante a criação do produto e ajudando a alcançar as características desejadas.

6. CONCLUSÃO

A formulação labial desenvolvida demonstrou um processo meticuloso e eficaz para criar um produto que combina proteção solar com propriedades hidratantes e tratamento específico para herpes labial. A escolha da forma de stick foi particularmente vantajosa, pois essa apresentação combina estabilidade, precisão na aplicação, proteção da formulação e facilidade de uso, tornando-a ideal para um protetor solar labial com aciclovir.

Os resultados dos testes confirmaram que a formulação final conseguiu equilibrar eficazmente a proteção solar com um bom desempenho sensorial. Os testes de estabilidade preliminar revelaram que, apesar de algumas alterações no odor e na cor sob condições extremas de temperatura, as formulações mantiveram suas características principais. Esses achados destacam a importância de testes rigorosos para assegurar a durabilidade e a qualidade do produto final.

Portanto, o projeto foi bem-sucedido em desenvolver um protetor labial que não só oferece proteção contra os danos solares e trata a herpes labial, mas também atende às expectativas dos consumidores em termos de aparência e sensorial. O estudo sublinha a importância de uma abordagem detalhada e adaptativa no desenvolvimento de medicamentos em bases usualmente cosméticas para alcançar um equilíbrio ideal entre eficácia, estética e estabilidade.

7. REFERÊNCIAS

- ANDRADE, S. M. de et al. **Hospitalizações e óbitos associados à infecção por Vírus Herpes Simples (HSV) no Brasil no período de 2012 a 2021.** Research, Society And Development, v. 11, n. 4, p. e58511427737, mar. 2022. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27737>. Acesso em: 10 ago. 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos.** Brasília: ANVISA, ed.1. 2004.
- BLYTH, W. A. et al. **Reactivation of Herpes Simplex Virus Infection by Ultraviolet Light and Possible Involvement of Prostaglandins.** Journal Of General Virology, v. 33, n. 3, p. 547-550, dez. 1976.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Farmacopeia Brasileira.** 6. ed. Brasília: 2019, v. 2. Disponível em: <http://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/handle/anvisa/716>. Acesso em: 04 set. 2024.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 30, de 1º de setembro de 2012. Estabelece os requisitos técnicos para a utilização de produtos de proteção solar e bronzeadores.** Diário Oficial da União, Brasília, DF, 3 set. 2012. Seção 1, p. 70-72. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 10 set. 2024.
- BRENNER, M.; HEARING, V. J. **The protective role of melanin against UV damage in human skin.** Photochem Photobiol. v. 84. n.3, p. 539–549. 2008.
- CLYDESDALE, G. J. et al. **Ultraviolet light induced injury: immunological and inflammatory effects.** Immunology & Cell Biology, v. 79, n. 6, p. 547-568, dez. 2001.
- FERREIRA, F. S.; DE OLIVEIRA, S. M. M.; BARZOTTO, I. L. M. **Avaliação in vitro do fator de proteção solar de protetores solares manipulados em um município do Paraná.** Boletim Informativo Geum, v. 8, n. 2, p. 8, 2018.
- Fisher, G. J. et al. **Pathophysiology of premature skin aging induced by ultraviolet light.** The New England journal of medicine, v. 337, n. 20, p. 1419-28. 1997.
- FONSECA, B. A. L. da. **Clínica e tratamento das infecções pelos vírus herpes simplex tipo 1 e 2.** Medicina (Ribeirão Preto), v. 32, n. 2, p. 147-153, abr./jun. 1999.
- GABARD, B.; ADEMOLA, J. **Lip Sun Protection Factor of a Lipstick Sunscreen.** Dermatology, v. 203, n. 3, p. 244-247, 2001.
- GEBHARDT, B. M.; VARNELL, E. D.; KAUFMAN, H. E. **Inhibition of Cyclooxygenase 2 Synthesis Suppresses Herpes simplex Virus Type 1 Reactivation.** Journal Of Ocular Pharmacology And Therapeutics, v. 21, n. 2, p. 114-120, abr. 2005.

GFELLER, C. F. et al. **A series of in vitro and human studies of a novel lip cream formulation for protecting against environmental triggers of recurrent herpes labialis.** Clinical Cosmetic And Investigational Dermatology, v. 12, p. 193-208, mar. 2019.

GLOBALSPEC. **Cosmetics - Analytical methods - LC/UV method for the identification and quantitative determination in cosmetic products of the 22 organic UV filters in use in the EU.** GlobalSpec, 2019. Disponível em: <https://standards.globalspec.com/std/13321401/din-en-17156>. Acessado em: 04 set. 2024.

HARBOUR, D. A.; BLYTH, W. A.; HILL, T. J. **Prostaglandins Enhance Spread of Herpes Simplex Virus in Cell Cultures.** Journal Of General Virology, v. 41, n. 1, p. 87-95, out. 1978.

HO, C. K.; BINNS, J. M. **The role of sunscreens in preventing skin cancer and premature aging.** Dermatologic Clinics, v. 38, n. 4, p. 423-431, 2020.

KLYSIK, K. et al. **Acyclovir in the Treatment of Herpes Viruses – a Review.** Current Medicinal Chemistry, v. 25, p. 1–18, 2018.

KOBAYASHI, H.; TAGAMI, H. **Functional properties of the surface of the vermillion border of the lips are distinct from those of the facial skin.** Br J Dermatol.; v.150, n.3, p.563–5671. 2004.

KUKHANOVA, M. K.; KOROVINA, A. N.; KOCHETKOV, S. N. **Human Herpes Simplex Virus : Life Cycle and Development of Inhibitors.** Biochemistry, v. 79, n. 13, p. 1635–1652, 2014

LUSSIGNOL, M.; ESCLATINE, A. **Herpesvirus and Autophagy: all right, everybody be cool, this is a robbery.** Viruses, v. 9, n. 12, p. 372, dez. 2017.

MAZZARELLO, V.; et. al.. **Luz solar e vírus do herpes.** In: THOMAZINI, R. L. Infecção por Herpesvírus Humano. IntechOpen, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.82643>. Acessado em: 08 ago. 2024.

OSTERWALDER, U.; UHLIG, S.; VOLHARDT, J. **Métodos Alternativos para Teste de FPS.** Cosmetics & Toiletries Brasil, São Paulo, SP, v.32, n.3, p. 23-30, 2020. Disponível em: <https://www.cosmeticsonline.com.br/artigo/408>. Acessado em: 04 set. 2024.

REOLON, J. B. et al. **Co-encapsulation of acyclovir and curcumin into microparticles improves the physicochemical characteristics and potentiates in vitro antiviral action: Influence of the polymeric composition.** European Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 131, p. 167–176, set. 2019.

RIAZ, A.; MURTAZ-UL-HASAN, K.; AKHTAR, N. **Recent Understanding Classification and Life Herpesviruses : A Review of the Cycle of.** Science Letters, v. 5, n. 2, p. 195–207, 2017.

SANDER, W. J.; O'NEILL, H.G.; POHL, C.H. **Prostaglandin E2 As a Modulator of Viral Infections.** Frontiers In Physiology, v. 8:89, fev. 2017.

SANTOS, N. S. O.; ROMANOS, M. T. V.; WIGG, M. D. **Virologia humana**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015.

SOUSA, A. L. M. D. de. **Desenvolvimento e otimização de sistemas multiparticulados (Pellets) contendo fármaco Aciclovir**. 2021. 68 f.

Dissertação (Mestrado em Inovação Terapêutica) - Curso de Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2021. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/41814>. Acesso em: 08 ago. 2024.

SUZICH, J. B.; CLIFFE, A. R. **Strength in diversity: Understanding the pathways to herpes simplex virus reactivation**. Virology, v. 522, p. 81–91, 2018.;

TAYLOR, J.R. et al. **Interrelationship between ultraviolet light and recurrent herpes simplex infections in man**. Journal Of Dermatological Science, v. 8, n. 3, p. 224-232, dez. 1994.

TOGNARELLI, E. I. et al. **Herpes Simplex Virus Evasion of Early Host Antiviral Responses**. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, v. 9. abr. 2019.

TORRES, L. G. S., et al. **Consequências da herpes tipo 1 no desenvolvimento neuropsicomotor**. Arq. ciências saúde UNIPAR. v.27, n.1, p. 17-27, jan./abr. 2023. Disponível em:
<https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/8899/4500>. Acesso em: 15 ago. 2024.

WACHSMAN, M.; AURELIAN, L.; BURNETT, J. W. **The prophylactic use of cyclooxygenase inhibitors in recurrent herpes simplex infections**. British Journal Of Dermatology, v. 123, n. 3, p. 375-380, set. 1990.

WANG, S. Q.; MERMELSTEIN, N. H. **UV radiation and its impact on skin health: evidence-based recommendations**. American Journal of Clinical Dermatology, v. 22, n. 6, p. 825-836, 2021.

WHO. **Herpes simplex virus**. [2023]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>. Acesso em: 08 ago. 2024.

WIDENER, R. W.; WHITLEY, R. J. **Herpes simplex virus**. Elsevier B.V., v. 123, n. 1. 2014.

WOUK, J.; MALFATTI, C. R. M.; FACCIN-GALHARDI, L. C. **Herpes simplex: uma epidemia viral persistente**. In: MOLIN, R. S. Infectologia. Guarujá: Editora científica. 2021. p.98-117. Disponível em:
<https://www.editoracientifica.com.br/books/livro-infectologia-bases-epidemiologicas-e-clinicas>. Acesso em: 08 ago. 2024.

YAN, C. et al. **Disturbed Yin-Yang balance: stress increases the susceptibility to primary and recurrent infections of herpes simplex virus type 1**. Acta Pharmaceutica Sinica B, jun. 2019

YA-XIAN, Z.; SUETAKE, T.; TAGAMI, H. **Number of cell layers of the stratum corneum in normal skin – relationship to the anatomical location on the**

body, age, sex and physical parameters. Arch Dermatol Res. v. 291, n.10, p. 555–559. 1999.

YOUNG, S. K.; ROWE, N. H.; BUCHANAN, R. **A clinical study for the control of facial mucocutaneous herpes virus infections: Characterization of natural history in a professional school population.** Oral Surg Oral Med Oral Pathology, v. 41, n. 4, p. 498-507, abr. 1976.

ZUGERMAN, C. **The lips: anatomy and differential diagnosis.** Cutis. v. 38, n.2, p.116–120. 1986.